

DÜŞÜK DOZ MIDAZOLAM İLE PREMEDİKASYONDAN SONRA FİZYOLOJİK VE KOGNİTİF FONKSİYONLAR

Remziye GÜL¹, Tuna ERİNÇLER², Nurettin LÜLECİ²,
A.Korkut KAFESÇİLER¹, Ahmet TUTAN³

1 Araş.Gör.Dr. C.B.Ü.Tıp Fak.Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, MANİSA.

2 Yrd. Doç. Dr. C.B.Ü.Tıp Fak.Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, MANİSA.

3 Prof. Dr. C.B.Ü.Tıp Fak.Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Bşk., MANİSA.

Özet

Cerrahi girişim sonrası hastaların erken mobilize edilebilmeleri, özellikle poliklinik vakalarında önemlidir. Bu nedenle kısa etkili premedikasyon istenir. Bu çalışmada 4 mg oral midazolam ile yapılan premedikasyondan sonra, hastalardaki preoperative, kognitif fonksiyonların araştırılması amaçlanmıştır.

Retrobulber anestezi ile elektif katarakt ameliyatlarına hazırlanan yaşları 60'ın üzerinde ve vücut ağırlıkları 50-80 kg olan 47 erkek hasta rasgele 2 gruba ayrılarak, 1. grubu oluşturan 28 hastaya ameliyattan 30 dak. önce premedikasyon olarak 4 mg oral midazolam, 19 hastadan oluşan 2. gruba ise yine aynı şekilde plasebo verilmiştir. Sedasyon, (önceden belirlenmiş skora göre gözlemci tarafından), sayısal ve verbal bellek (öğretilmiş sayı ve kavramların tekrarlanması) ve konsantrasyon (Stender ve Marscher testi; basit aritmetik işlemlerin kontrolü), testleri uygulanmış, puls oksimetrik oksijen saturasyonu ve nazofarengeal sonda ile ekspirasyon sonu karbondioksit (ET CO₂) konsantrasyonları izlenmiştir.

Midazolam verilen olgularda oluşan sedasyon oldukça anlamlı ($P < 0,01$) bulunurken, sistolik arter basıncında anlamlı düşüşler saptanmış ($P < 0,05$) Postoperatif 2. saatte değerlendirilen kognitif fonksiyonlarda fark izlenmemiştir.

Cerrahi girişim sırasında izlenen oksijen saturasyonu ve ET CO₂ konsantrasyonları normal sınırlar içinde seyretmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oral premedikasyon, midazolam, kognitif fonksiyonlar.

COGNITIVE AND PHYSIOLOGICAL FUNCTION AFTER ORAL PREMEDICATION WITH LOW-DOSE MIDAZOLAM

Abstract

A safe and short postoperative recovery period is important specially after day-case surgery. The aim of the present study was to investigate cognitive and physiological function after oral premedication with low-dose midazolam during the postoperative period.

Forty-seven men (age > 60 years, weight 50-80 kg) scheduled for elective surgery under retrobulbar anesthesia were included in the study. The patients were randomly assigned to either group 1 (n=28), receiving 4 mg midazolam p.o., or group 2 (n=19), receiving a placebo orally 30 min. before. We measured the following parameters; sedation (modified Glasgow coma scale), numerical and verbal memory (digit span and reproduction of previously presented words), concentration (Revision test of Stender/Marscher). To identify depression of ventilation, pulse oximetry and nasal end-tidal PCO₂ were monitored intraoperatively.

After premedication with 4 mg midazolam, patients were significantly more sedated ($P < 0,01$) and systolic blood pressure were significantly reduced ($P < 0,05$). 30 min. after midazolam premedication, concentration was significantly decreased ($P < 0,05$). No differences in cognitive and physiological functions between the groups could be found two hours after the operation (293±41 min. after premedication). Intraoperatively, there were no significant differences in end-tidal PCO₂ and oxygenation between the groups. In both groups blood pressure were significantly higher pre- than postoperatively.

Oral administration of low-dose midazolam (0,048 ± 0,006 mg/kg) seems to be appropriate for premedication before surgical procedures in elderly patients.

Key Words: Oral premedication, midazolam, cognitive functions.

Günü birlik cerrahi uygulamalarından sonra, verilen ilaçların hastaları hangi ölçüde etkiledikleri sorusu önem kazanmaktadır. Premedikasyonun, lokal anestezi ile yapılan ameliyatlarda postoperatif dönemi etkilememesi istenir. Sistemik rahatsızlığı olan yaşlı hastalarda fizyolojik ve psikolojik fonksiyonların daha fazla etkilenmesi doğaldır. Bu çalışmada 4 mg oral midazolam premedikasyonun perioperatif kognitif ve fizyolojik fonksiyonları etkileyişi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

60-80 yaşlarında, vücut ağırlıkları 58-80 kg olan, ASA (eşit American Society of Anesthetists; risk puanlaması) I - III risk gruplarında ve ameliyatları lokal anestezi ile yapılacak olan 47 erkek hasta çalışmanın konusunu oluşturmuştur. 1. grup (n=28) premedikasyon olarak operasyonda yarım saat önce 4 mg midazolam almışlardır. 2. gruba plasebo verilmiştir. Çalışmaya kooperasyon gösterebilen hastalar alınmıştır. Katarakt ameliyatı olanlarda sağlam gözün görme yeteneğini 0,3'ten büyük olması şartı aranmıştır. Ameliyattan önce ağrısı olan, ve kognitif fonksiyonları etkilemesi olası ilaç kullananlar çalışma dışı bırakılmışlardır. Hastaların ve etik komisyonun onayı alınmıştır.

Hastaların sedasyon durumları, tablo 1'de belirtilen kriterlere göre gözlemci tarafından değerlendirilmiştir (1-5).

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde 3 test uygulanmıştır;

1- Söylenen sayıların tekrarlanması: düz ve ters sıralama olarak tekrarlatılan sayıların hatasız söylenmesi halinde bir fazla sayı eklenerek tekrarlanmış ve doğru tekrarlanabilen sayı adedi test sonucu olarak kaydedilmiştir (kısa süreli bellek testi; 3,4).

2- Cerrahi girişimden önce belletilen ve biri biri ile ilgisi olmayan 4 kelimenin, ameliyattan sonra tekrarı istenmiştir (uzun süreli bellek testi)

3- Konsantrasyon testi: tek basamaklı sayıların toplama işlemlerinin doğru veya yanlışlığının belirli zaman aralığında kontrolü yapılmıştır (5).

Nabız, noninvazif kan basıncı ve puls oksimetri ile oksijen saturasyonu takip edilmiştir (akşamdan, premedikasyondan önce, lokal anestezi öncesi ve sonra, ameliyat bitiminden sonra 2 saat süre ile yarım saatte bir). Cerrahi girişim sırasında nazofarenkse yerleştirilen ince bir sonda ile ekspirasyon sonu karbondioksit konsantrasyonu (ET CO₂) sürekli olarak izlenmiştir (Criticare

1100).

İstatistiksel değerlendirmelerde normal dağılım Kolmogorof-Smirnov, gruplar arasında kıyaslama, dağılımı normal olmayan değerler için U, normal olanlar için t testiyle, bağımsız kalitatif parametreler χ^2 testiyle değerlendirilmiş, anlamlı sınır $P < 0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular

Gruplar arasında, demografik değerler, cerrahi girişimler ve anamezler açısından fark yoktur (Tablo 2). Verdiğimiz midazolam dozu ortalama $0,049 \pm 0,006$ mg/kg olmuştur. Midazolam premedikasyonundan 3 dak. sonra sistolik kan basıncında önemli düşüş izlenmiştir ($P < 0,05$). Diyastolik kan basıncında ve kalp atım sayısında önemli değişiklik olmamıştır. Her 2 grupta da ameliyattan önceki sistolik ve diyastolik kan basınçlarının, ameliyattan 2 saat sonraki değerlere oranla önemli derecede yüksek olduğu izlenmiştir ($P < 0,05$; Tablo 3).

Premedikasyondan ameliyat başlangıcına kadar geçen süre 1. ve 2. gruplarda sırasıyla 143 ± 51 ve 166 ± 71 dak. olarak kaydedilmiştir, intraoperatif pulsoksimetri ve kapnografik değerleri (Criticare System INC 1100 - 4 Anesthesia vital signs monitor USA) farklı bulunmamıştır. Her 2 grupta da önemli bir hipoksi saptanmamıştır. Ölçülen en yüksek ET CO₂ değerleri midazolam grubunda 48 mm Hg ve plasebo grubunda 51 mm Hg olarak saptanmıştır (Tablo 4). Postoperatif dönemde hastaların ağrı yakınmaları olmamıştır.

Midazolam premedikasyonundan yarım saat sonra hastalarda plasebo gruptakilere oranla oldukça önemli derecede sedasyon ($P < 0,01$) saptanmıştır (Tablo 5).

Kognitif fonksiyonlar: Kısa ve uzun zaman aralıklı bellek testlerinde, öğretilmiş sayı ve kavramların tekrar hatırlanmasında gruplar arasında önemli fark izlenmemiştir (Tablo 6 ve 7 ; $P > 0,05$).

Marscher ve Stender revizyon testlerinde kontrol edilebilen işlem sayısında, midazolam premedikasyonundan 30 dak. sonra önemsiz bir azalma izlenmiş, ancak yapılan hata oranı önemli derecede artmıştır. Yani yanlış işlemleri ayırtedebilme yeteneğinde anlamlı azalma saptanmıştır ($P < 0,05$; Tablo 8).

Tartışma

Lokal anestezi ile yapılan intraoküler

girişimlerde premedikasyonun gerekliliği farklı değerlendirilmekte ve tartışılmaktadır. Bunun nedenleri genel durumları ve sistem bulguları çok defa normal olmayan bu yaşlı hastaların, ameliyat sırasında rahat sakin ve korkusuz olmalarının istenmesi, diğer yönden ise premedikasyon dozunun biraz yüksek tutulması halinde istenmeyen yan etkilerin, örneğin solunum ve dolaşım sistemlerindeki depresyonun oluşmasıdır (6,7). Bu nedenle bazı araştırmacılar bu hastalarda premedikasyondan tamamen vazgeçilmesini savunmaktadırlar (8). Ancak yaşlı hastalarda ameliyat öncesi strese bağlı arter basıncı yükselişi abartılı olabileceğinden, anksiyolitik bir premedikasyonun faydası açıktır.

Göz içi girişimlerde arter basıncının yükselmesi istenmez. Dolaşım sisteminin stabilizasyonu ve çok defa yüksek olan kan basıncının normale yaklaştırılması, bu ameliyatlarda avantajdır. Ancak kardiyovasküler hastalıklar dolayısıyla kan basıncındaki ani düşmeler zararlı da olabilir. Oral 4 mg midazolam, verildikten yarım saat sonra, kan basıncında orta derecede bir düşüşe neden olmaktadır. Ancak bu doz retobulber anestezi girişiminin uygulanışı sırasında oluşan arter basıncı yükselişini önlemede yeterli olmamaktadır (Tablo 3). Bu dozdaki midazolamın postoperatif dönemde kardiyovasküler fonksiyonları etkilediği söylenemez. En düşük arter basıncı değerlerinin bu dönemde kaydedilmesinin nedeni ameliyattan sonraki pışışık rahatlama da olabilir (Tablo 3; $P<0,05$).

Hastalar cerrahi girişim sırasında normal oda havası solumuşlardır. Pulsoksimetri ile yapılan izlemede normal oksijen saturasyonu değerleri elde edilmiştir. Ameliyatın premedikasyonundan 2 - 2,5 saat sonra başlaması durumunda, bu hastalarda ameliyat esnasında tehlikeli hipoksi ve hiperkapni saptanmamıştır (Tablo 4). Başka araştırmalarda da 4 mg midazolamın yaşlı hastalarda oral verilmesinden sonra puls oksimetricde hipoksi saptanmadığı bildirilmiştir (7). Ancak yaşlılarda oral verilen 0,1 mg/kg'lık dozda midazolamın

tehlikeli derecede solunum depresyonu yapabildiğini izlemiş olanlar da vardır (9). Yaşları 65'in üstündeki hastalarda 2,85 +/- 0,84 mg midazolamın intravenöz uygulanışı PCO₂'de 2 mm Hg'lik artışa neden olmaktadır (8).

Derin sedasyon hastaların % 3,5'nde izlenmiş, % 39'unda sedasyonun hiç luşmadığı saptanmıştır (Tablo 5). Yaşları 65'in üzerinde olan hastalarda, 0,1 mg/kg oral midazolamdan sonra solunum depresyonu bildirilmiştir (9). Çalışmamızda verilen doz daha düşük olduğundan (0,04 - 0,07 mg/kg) solunum depresyonu sorun olmamıştır.

Premedikasyonun etkisini ameliyat sonrasında sarkması istenmediğinde, ameliyat sırasındaki kognitif fonksiyonlara olan etkisi de göz önünde bulundurulur. Bu nedenle çalışmamızda kısa ve uzun süreli bellek ve konsantrasyon testlerinin uygulanması uygun görülmüştür. Ameliyat sonrasında ağrı olmadığından, test sonuçlarını etkilemesi düşünülemez.

Gruplar arasındaki sonuçlar farklı olmadığından, verilen dozda midazolamın kognitif fonksiyonları etkilemediği sonucuna varılmıştır. Premedikasyonundan 30 dak. sonra midazolam alanların konsantrasyon yeteneğinde azalma izlenirken, yanlış doğru testinde midazolam almış olanlarda farklı sonuçlar alınmıştır (Tablo 8). Ancak postoperatif dönemde bu fark ortadan kalkmıştır. Genel anesteziden sonra postoperatif dönemde konsantrasyon yeteneğinin önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (10). Gerek verbal gerekse sayısal bellek olsun, genel anestezi uygulamalarından önemli derecede olumsuz etkilenmektedir (11 - 14). Diazepam ve flunitrazepam gibi uzun etkili benzodiazepinlerle de postoperatif kognitif fonksiyonların önemli ölçüde etkilendiği bildirilmiştir (15-17).

Sonuç olarak: Yaşlı hastalarda, ameliyat sonrası erken mobilizasyon istendiğinde, 4 mg'lık dozda midazolam oral yolla verilebilir. Bu doz cerrahi girişim sonrasında kognitif fonksiyonları etkilememektedir.

Tablo 1: Sedasyon skorları

-
- 0: Hasta sponta aktif
 - 1: Hafif sedasyon, gözleri açık fakat konuşmuyor ve soru sormuyor
 - 2: Gözleri kapalı, uyumağa eğilimi var fakat sözlü soruya hemen yanıt veriyor
 - 3: Hasta uyuyor ve ancak dokunma ile uyanıyor
 - 4: Uyandırmak zor, hemen tekrar uyuyor
 - 5: Uyandırmak mümkün değil
-

Tablo 2: Demografik değerler

	Midazolam (n=28) x ± SD	Plasebo (n=19) x ± SD
Yaş (yıl)	71,0 ± 7,7	72,1 ± 6,7
Vücut ağırlığı (kg)	71,2 ± 9,0	72,3 ± 10,1
Boy (cm)	163,1 ± 5,8	162,3 ± 7,6
Midazolam (mg/kg)	0,05 ± 0,006	-
Yapılan ameliyat (sayı)		
PEKKE - İOL (katarakt)	26	17
Glaukom	2	2
Ameliyat süresi (dakika)	60,7 ± 20,2	66,3 ± 41,1
Premedikasyondan ameliyat başlangıcına kadar geçen süre (dakika)	143 ± 51	166 ± 71
Klinik anamezleri:		
Diabetes mellitus (sayı)	5	2
Kalp damar hastalıkları (1)	18	11
Pulmoner hastalıklar (2)	7	8
Sinir sistemi hastalığı (3)	1	-

(1) : Arteriyel hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, ritim bozuklukları

(2) : Kronik bronşit, bronşiyal astım, akciğer amfizemi

(3) : Parkinson hastalığı

Gruplar arasındaki farklar önemsizdir (P > 0,05)

Tablo 3: Dakika Kalp Atım Hızı, Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncıları

	Dakika kalp atım hızı		Sistolik arter basıncı		Diyastolik arter basıncı	
	Mid.	Pl.	Mid.	Pl.	Mid.	Pl.
Bir önceki gün	73±11	74±11	155±14	150±17	82±13	85±11
premedikasyondan önce	71±10	72±12	154±23	158±23	82±13	81±11
premedikasyondan 30 dak. sonra	69±12	70±12	140±22	157±27	76±12	83±14
lokal anesteziyenin sonra	69±13	72±15	159±16	162±21	85±11	81±10
Ameliyattan 30 dak. sonra	69±12	74±16	138±13	141±15	76±11	74±10
Ameliyattan 120 dak. sonra	72±11	75±14	122±22	127±18	68±13	70±12

Ortalama ± Standart Sapma (X±SD)

P<0,05

Tablo 4 : İntraoperatif Ekspirasyon Sonu Karbondioksit (ET CO₂) ve Pulsoksimetrik Oksijen Satürasyonu Değerleri.

Zaman	ET CO ₂		Oksijen Satürasyonu	
	Midazolam (n)	Plasebo (n)	Midazolam (n)	Plasebo (n)
0 (ameliyat başlama)	37,3±3,8(23)	38,5±4,8(18)	95,7±2,1(28)	95,8±1,9(19)
10. dakika	37,9±4,1(22)	39,1±4,4(18)	95,7±2,1(28)	95,6±2,4(19)
20. dakika	37,5±5,2(22)	39,4±4,9(17)	95,4±2,5(28)	95,5±2,5(19)
30. "	37,4±3,6(20)	40,2±5,3(17)	95,7±2,2(27)	95,9±2,3(19)
40. "	37,5±3,7(18)	39,3±5,2(17)	96,1±2,2(23)	95,8±2,2(19)
50. "	38,2±4,5(13)	39,9±5,3(13)	95,7±1,5(139)	95,5±2,1(16)

Ortalama ± SD

Tablo 5 : Sedasyon Skorları.

	Midazolam	Plasebo
Ameliyattan önceki gün	0	0
Premedikasyondan önce	0,2±0,1	0
Premedikasyondan 30 dakika sonra	1,3±1,0 *	0,4±0,3
Retrobulber anesteziyenin sonra	0,9±0,8	0,6±0,4
Ameliyattan 30 dakika sonra	0,2±0,1	0,2±0,1
Ameliyattan 120 dakika sonra	0,5±0,4	0,5±0,4

Ortalama ± SD

(*) P<0,01

Tablo 6 : Kısa Süreli Bellek Testi (Sayıları tekrarlama)

	Midazolam	Plasebo
Bir önceki gün	9(7; 13)	9(7; 12)
Premedikasyondan 30 dakika sonra	9(6; 11)	9(8; 13)
Retrobulber anestezi sonrası	9(7; 15)	9(7; 11)
Ameliyattan 30 dakika sonra	10(8; 14)	9(8; 12)
Ameliyattan 120 dakika sonra	10(7; 14)	9(7; 13)

Median (Minimum; Maksimum) P>0,05

Tablo 7: Uzun Süreli Bellek Testi Kelimeleri Hatırlama)

	Midazolam	Plasebo
Bir önceki gün	4(1; 4)	4(4; 4)
Premedikasyondan 30 dakika sonra	4(1; 4)	4(1; 4)
Retrobulber anestezi sonrası	4(0; 4)	4(1; 4)
Ameliyattan 30 dakika sonra	4(0; 4)	4(0; 4)
Ameliyattan 120 dakika sonra	4(0; 4)	4(0; 4)

Ortalama (en az; en çok) P>0,05

Tablo 8: Marscher ve Stender Revizyon Testi. Kontrol Edilebilen

	İşlem Sayısı	Hata Oranı
Kontrol edebildiği işlem sayısı	Midazolam	Plasebo
Bir önceki gün	279±69	281±71
Premedikasyondan 30 dak. sonra	253±81	293±76
Ameliyattan 30 dak. sonra	291±83	295±87
Ameliyattan 120 dak. sonra	308±85	320±89
Hata oranı (%)		
Bir önceki gün	7,7±6,7	6,1±5,8
Premedikasyondan 30 dak. sonra	15,3±14	7,1±5,7 *
Ameliyattan 30 dak. sonra	8,6±7,3	7,8±6,3
Ameliyattan 120 dak. sonra	11,2±8,2	8,1±7,2

Ortalama + SD * P<0,05

Kaynaklar

- 1-Castleden CM, Allen JG, Altman J, et al. A comparison of oral midazolam, nitrazepam and placebo in young and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 253-257.
- 2-Persson MP, Nilsson A, Hartvig P. Relation of sedation and amnesia to plasma concentrations of midazolam in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 324,331.
- 3-Schwender D, Müller A, Madler M, et al. Erholung psychomotorischer und kognitiver Funktionen nach Anaesthesie. *Anaesthesist* 1993; 42: 583-51.
- 4-Wechsler D. Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Huber, Bern 1956.
- 5-Marschner G. Revisionstest nach Dr. Berthold Stender. Handanweisung Hogrefe, Göttingen 1972.
- 6-Adms HA, Hessemer V, Hempelmann G. Die endokrine Stressantwort bei

Kataraktoperationen in Lokalanesthesie. *Klin Mbl Augenheilk* 1992; 200:273-27.

- 7-Weindler J, Rippa A, Kiefer T. Niedrig dosiertes Midazolam (3,75 mg) und Clonidin (0,15) zur oralen Praemedikation bei Retrobulbaeranaesthesie. In: Robert YCA, Gloor B, Hartmann Ch (Hrsg) 7. Kongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation. Springer, Berlin 1993: S 70-75.
- 8-Heinze J, Rohrbach M. Praemedikation bei Retrobulbaeranaesthesie *Anaesthesist* 1992; 41:673-679.
- 9-Weitzel M, Kretz FJ, Eyrich K. Orale Paemedikation mit Midazolam als Lösung bei Patienten über 65 Jahren. *Anaesthesist (Suppl 1)* 1994; 43:120.
- 10-Senn P, Jöhr M, Kaufmann S et al. Kurznarkose mit Propofol / Ketamin für das Anlegen der Retrobulbaeranaesthesie. *Klin Mbl Augenheilk* 1993; 202:528-532.

- 11-Blobner M, Schneck HJ, Felber AR, et al. Vergleichende Untersuchungen der Aufwachphase. *Anaesthesist* 1994; 43:573-581.
- 12-Schaefer J, Mehrmann M, Heymann SS, et al. Perioperatives Angsterleben und postoperatives Schmerzverhalten bei intraokulären Eingriffen in Allgemeinanaesthesie und Lokalanaesthesie. *Anaesthesist* 1988; 37:19-23.
- 13-Castor G, Steigerwald F, Altmeyer P. Postoperative Vigilanz nach kurzdauernden Eingriffen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich HNO 1989; 37:389-393.
- 14-Motsch J, Breitenbach J, Salzmann R, et al. Kognitive und psychomotorische Leistungsfähigkeit nach Isofluran-, Midazolam/Alfentanil und Propofol-Anaesthesie. *Anaesthesist* 1992; 41:185-191.
- 15-Drautz M, Feucht A, Heuser D. Vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dikaliumchlorazepat und Flunitrazepam zur oralen Praemedikation. *Anaesthesist* 1991; 40:4-12.
- 16-Holas A, Faulborn J. Propofl versus Diazepam. *Anaesthesist* 1993; 42: 766-772.
- 17-Kretz FJ, Gonzales I, Peidersky P. Die orale Praemedikation mit Dikaliumchlorazepat. *Anaesthesist* 1993; 42:14 22.

Yazışma Adresi:

Dr. Remziye Gül,

C.B.Ü. Tıp Fak. Hastanesi

Manisa.