

PREMEDİKASYONDA KULLANILAN İ.M. MIDAZOLAM VE ORAL TEMAZEPAM'IN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ*

Beyhan KARAMANLIOĞLU^a, Aysin ALAGÖL^b, Zafer PAMUKÇU^c,
Bahar BEDİRHAN^b

ÖZET

Premedikasyonda kullandığımız i.m. midazolam ile oral temazepam'ın kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine etkilerini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmayı 50 olgu üzerinde gerçekleştirdik. Premedikasyonda I. gruba (n:25); İntramüsküler (i.m.) 0.08 mg/kg midazolam, II. gruba (n:25); oral 20 mg temazepam uyguladık. Premedikasyon öncesi (I. evre), entübasyon öncesi (II. evre), entübasyon sonrası (III. evre), cerrahi evre (IV. evre) ve derlenme evresinde (V. evre); sistolik (SAB) ve diastolik (DAB) arter basınçları non invaziv olarak ölçüldü, kalp atım hızı (KAH) EKG monitörü takip edilerek kaydedildi. Her iki grupta da; II. evrede SAB ve DAB'nda düşme, KAH'nda ise artış, anlamsız ($p>0.05$) olarak bulundu. III. evrede ise SAB'nda anlamlı ($p<0.05$), DAB'nda anlamsız ($p>0.05$) artma görüldü. III. evrede KAH'ndaki artış; I. ($p<0.05$) ve II. grupta ($p<0.01$) anlamlıydı. I. ve II. grupta; IV. ve V. evrelerde saptanan SAB, DAB ve KAH değerleri arasındaki fark anlamsız ($p>0.05$) olarak bulunmuştur. I. ve II. grubun tüm evrelerinde aritmi saptanmamıştır.

Sonuç olarak; premedikasyonda kullandığımız i.m. midazolam ve oral temazepam'ın aynı derecede güvenilir kardiyovasküler stabilite sağladığı kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: i.m. midazolam, oral temazepam, premedikasyon,
kardiyovasküler sistem, sistolik arter basıncı,
diastolik arter basıncı, kalp atım hızı

SUMMARY

THE EFFECTS OF CARDIOVASCULAR OF I.M. MIDAZOLAM AND ORAL TEMAZEPAM DURING PREMEDICATION TERM

This clinical study was carried out on 50 cases of whom received i.m. midazolam and oral temazepam for premedication, to investigate their effects on the cardiovascular system. 0.08 mg/kg i.m. midazolam and 20 mg oral temazepam were used for premedication of I st (n:25) and IInd (n:25) groups respectively. SAB and DAB were measured and KAH was monitored by ECG recordings in first, second, third, fourth and fifth stages, that is premedication, preintubation, postintubation, surgical and recovery durations respectively. In both groups; decrease in SAB and

^a Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

^b Araş. Gör. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

^c Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

* XVII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde sunulmuştur (Nevşehir 1993).

DAB and rising of KAH were found to be insignificant ($p>0.05$) in second stage, while in third stage, a significant rise in SAB but meaningless in DAB were seen, being ($p<0.05$) and ($p>0.05$) respectively. Rising of KAH in third stage were meaningful in I.group ($p<0.05$) but it was significantly meaningful in II.group ($p<0.01$). Differences in between the levels of SAB and DAB and KAH of fourth and fifth stages in both groups were meaningless ($p>0.05$). In all stages of both groups no arrhythmia were seen.

As a result; We may have to say that both i.m. midazolam and oral temazepam cause the same reliable cardiovascular stabilization.

Key Words: i.m. midazolam, oral temazepam, premedication, cardiovascular system, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, cardiac pulse

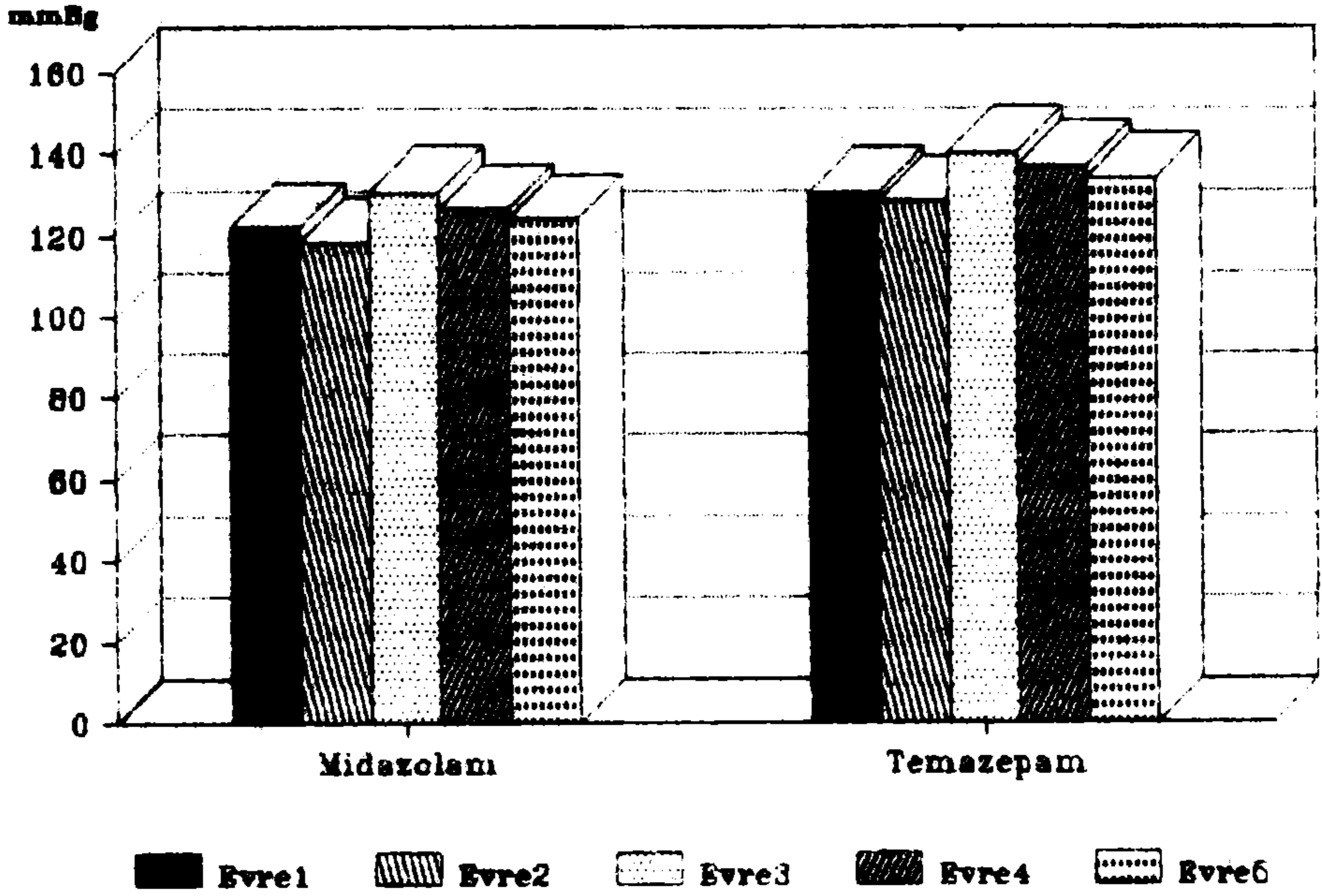
GİRİŞ

Midazolam (MDZ) diğer benzodiazepin (BZD)'lerden farklı olarak imidazol halkası içerir, bu da ona suda eriyebilirlik özelliği kazandırır. i.m. verildiğinde çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Hızlı absorpsiyonu ve etkisinin erken başlaması, hipnotik ve anksiyolitik etkilerinin erken ortaya çıkmasına neden olur. Aynı şekilde anesteziden uyanma da hızlıdır. 10-15 dk.da başlayan sedatif etkisi 30 dk.da pik değerine ulaşır, maksimal etkisi 45-60 dk., eliminasyon yarı ömrü ise 1.5-2 saattir (1,2). Temazepam (TZP) ise suda çok az, alkolde daha fazla eriyen bir BZD'dir. Oral alındıktan 40 dk. sonra sedatif etkisi pik değerine ulaşır, 6-8 saat sürer, eliminasyon yarı ömrü ise 5-20 saattir (3). Son yıllarda değişik premedikasyon ajanları çeşitli yollardan uygulanmakta, etkinlikleri ve yan etkileri merak konusu olmaktadır. Çalışmamızda, BZD ailesinden olan ve ülkemizde de kullanılmaya başlanan MDZ ve TZP'ı i.m. ve oral yollardan kullanarak KVS'e etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Araştırmamız, çeşitli elektif kısa cerrahi girişimler planlanan, ASA I-II grubuna giren ve BDZ allerjisi öyküsü bulunmayan 50 olgu üzerinde gerçekleştirilmiştir. MDZ grubu 15-50 yaşları arasında 15 kadın ile 10 erkekten, TZP grubu ise 19-55 yaşları arasında 14 kadın ile 11 erkekten oluşmuştur (Tablo I).

Operasyon öncesi premedikasyon odasına alınan olgularda damar yolu açılarak % 5 dekstroz infüzyonuna başlanmıştır. Tansiyon aleti, EKG monitörü bağlanmış ve ölçümler kaydedilmiştir. Kullanılacak premedikasyon ajanına göre rastgele 25' er kişilik iki gruba ayrılan olgularda: I. gruba; MDZ 0.08 mg/kg i.m., II. gruba TZP 20 mg. yumuşak jelatin kapsüllü formu oral uygulanmıştır. Her iki grup olgulara ayrıca 0.5 mg atropin i.m. verilmiştir. Her iki grupta indüksiyon intravenöz (i.v.) 5 mg/kg tiyopental sodyum ve endotrakeal entübasyon i.v. 1.5 mg/kg süksinilkolin ile sağlanmıştır. Anestezinin devamı % 50 O₂ + % 50 N₂O + % 1 halotan ile sürdürülmüş, kas gevşetici olarak atrakuryum besilat kullanılmıştır.



Grafik I. İki grupta evrelere göre sistolik arter basınçları.

Premedikasyon öncesi (I.evre), entübasyon öncesi (II. evre), entübasyon sonrası (III.evre), cerrahinin 30. dk.sı (IV.evre) ve derlenme evresinde (V.evre); SAB ve DAB'ları non invaziv olarak ölçüldü. KAH, EKG monitörü takip edilerek kaydedildi.

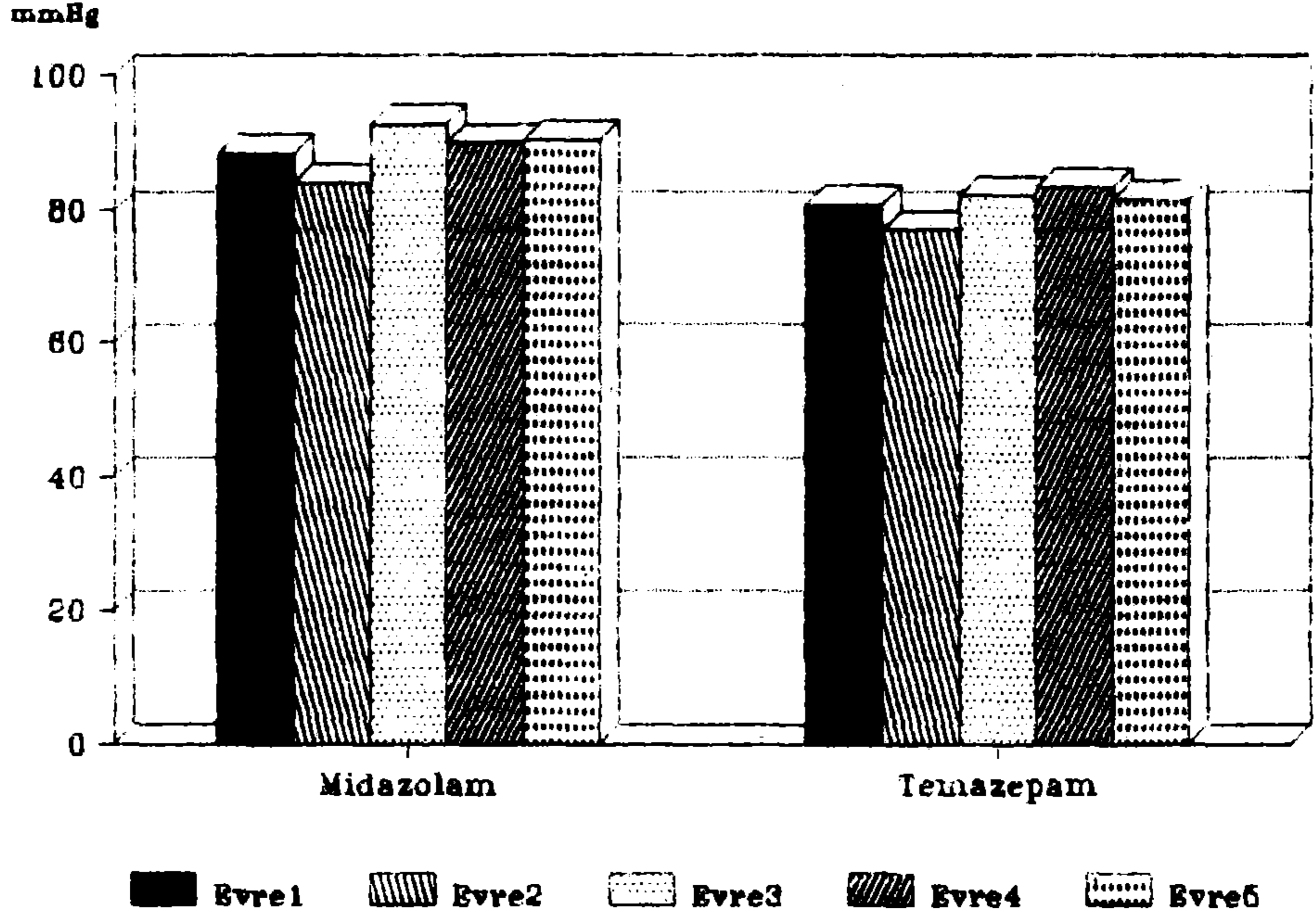
Bulunan verilerin değerlendirilmesi Student's t testi ile yapıldı.

BULGULAR

MDZ grubunda I. evre değeri ile karşılaştırıldığında : SAB değerlerindeki fark III. evrede anlamlı ($p < 0.05$) IV. ve V. evrelerde anlamsız ($p > 0.05$) artış, II. evrede ise

Tablo I. Midazolam ve Temazepam gruplarında cins, yaş ve ağırlık özellikleri.

		I. Grup Midazolam (n=25)	II. Grup Temazepam (n=25)
Cins	(E/K)	10 / 15	11 / 14
Yaş	(Yıl)	34.3 ± 5.4	39.8 ± 6.7
Ağırlık	(Kg)	71.3 ± 6.8	74.6 ± 3.6

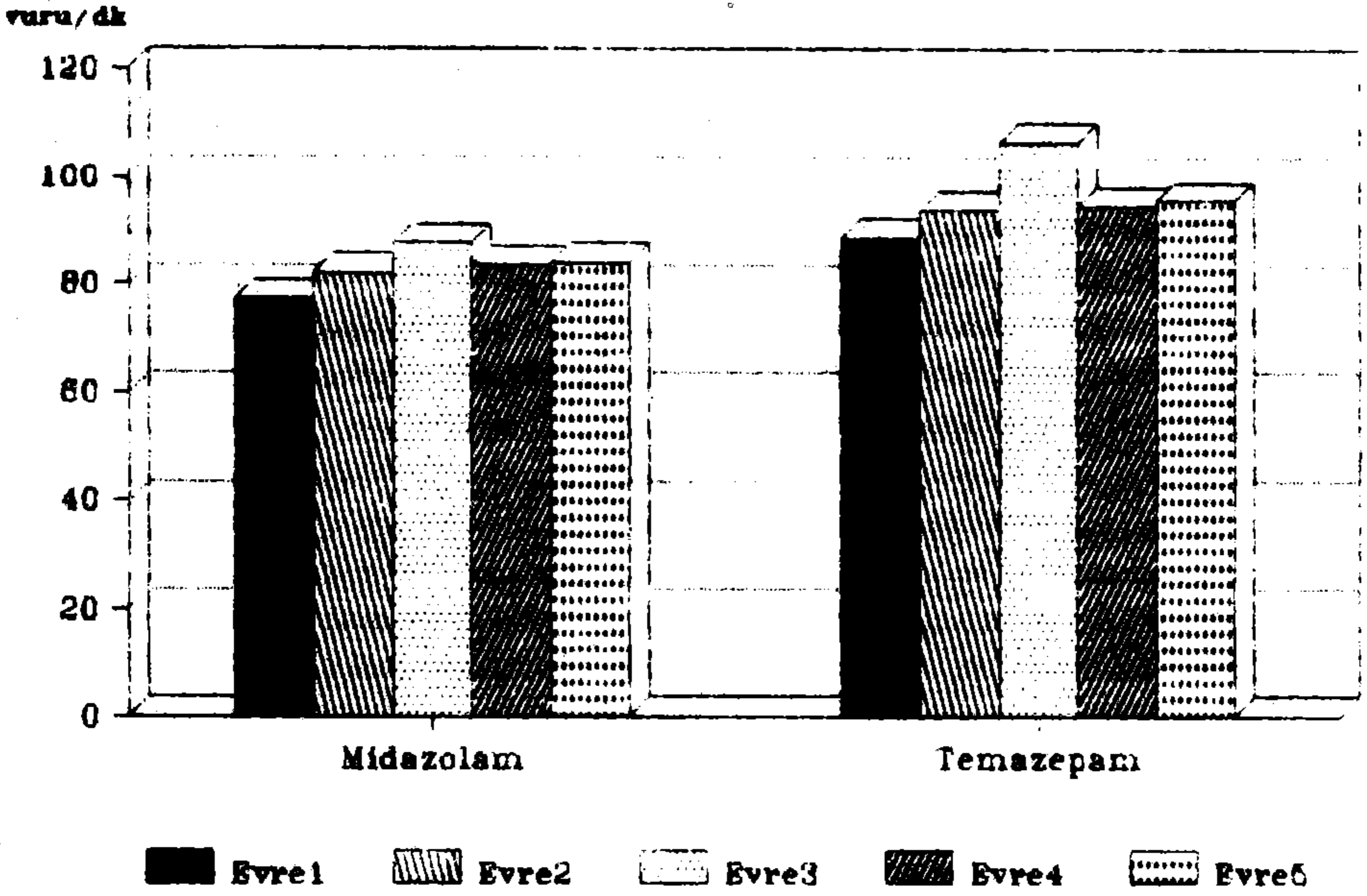


Grafik II. İki grupta evrelere göre diastolik arter basınçları.

anlamsız ($p>0.05$) düşme olarak bulunmuştur (Tablo II, Grafik 1). DAB değerlerindeki fark; II. evrede anlamsız ($p>0.05$) düşme, III., IV. ve V. evrelerde anlamsız ($p>0.05$) artış olarak bulunmuştur (Tablo III., Grafik 2). KAH değerlerindeki fark; III. evrede anlamlı ($p<0.05$), II., IV. ve V. evrelerde anlamsız ($p>0.05$) artış olarak bulunmuştur (Tablo IV, Grafik 3).

TZP grubunda I. evre değeri ile karşılaştırıldığında : SAB değerlerindeki fark; III. evrede anlamlı ($p<0.05$), IV. ve V. evrelerde anlamsız ($p>0.05$) artış, II. evrede ise anlamsız ($p>0.05$) düşme olarak bulunmuştur (Tablo II, Grafik I). DAB değerlerindeki fark; II. evrede anlamsız ($p>0.05$) düşme, III., IV. ve V. evrelerde anlamsız ($p>0.05$) artış olarak bulunmuştur (Tablo III, Grafik II). KAH değerlerindeki fark; III. evrede ileri derecede anlamlı ($p<0.01$), II., IV. ve V. evrelerde anlamsız ($p>0.05$) artış olarak bulunmuştur. (Tablo IV, Grafik III).

Hem MDZ ve hem de TZP gruplarında; tüm evrelerde aritmi saptanmamıştır.



Grafik II. İki grupta evrelere göre kalp atım hızları.

TARTIŞMA

BZD'ler sedatif, hipnotik, anksiyolitik ve anterograd amnezik etkilidirler (1,2). Premedikasyonda uygulanan BZD'ler limbik sistemi deprese ederek sedasyon oluşturmakta ve bunun da etkisiyle sempato-adrenal cevabı azaltmaktadırlar.(4). Turner ve ark. (5) sedasyon ve anksiyete skorları açısından oral 10 mg MDZ solüsyonu ve oral 20 mg TZP'in plaseboya üstünlük gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak MDZ ve TZP grupları arasında belirgin bir farklılık bulamamışlardır. Skelly ve ark. (6) oral eliksir TZP ile i.v. MDZ'ı karşılaştırdıkları çalışmalarında, MDZ'ın DAB'ını azalttığını, her iki droğun KAH'nı ise arttırdığını bildirmişlerdir. MDZ ve TZP'in sedasyon kalitelerini eşit bulurlarken MDZ'ın TZP'dan daha etkili anksiyolitik ve amnezik etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Anksiyete skorlarına bakmadığımız çalışmamızda, III. evrede KAH'ında gözlediğimiz artışlar Skelly ve ark.(6)'nın bulgularına uygunluk göstermektedir. Farklı olarak biz MDZ'ı i.m., bu araştırmacılar (6) i.v. uygulamışlardır.

Dundee'ye (7) göre MDZ tiyopental'den daha fazla olmak üzere entübasyona hemodinamik cevabı azaltmaktadır.

Tablo II. İki grupta evrelere göre sistolik arter basıncı (SAB) değerleri (mmHg)

	I. Evre	II. Evre	III. Evre	IV. Evre	V. Evre
Grup I (MDZ)	122.2 ±3.16	118.4 ±7.07 p>0.05	130.8 ±4.12 p<0.05	126.6 ±5.01 p>0.05	124.1 ±6.73 p>0.05
Grup II (TZP)	130.6 ±3.67	128.6 ±4.24 p>0.05	140.3 ±5.13 p<0.05	137.1 ±4.63 p>0.05	134.2 ±8.45 p>0.05

Aantaa ve ark.(8) ASA I-II grubuna giren 107 kadına premedikasyonda i.m. 0.08 mg/kg MDZ vermişlerdir. Bu araştırmacılar premedikasyondan 60 dk. sonra MDZ'ın ciddi hemodinamik yan etki oluşturmadığından söz etmişlerdir.

De Santos ve ark. (9) 40 çocuğa premedikasyonda i.m. ve intranasal MDZ verdikleri çalışmalarında, SAB ve KAH değerlerinde preoperatif devrede anlamlı artışlar bulmuşlardır.

Tabuchi ve ark. (10) 15-83 yaşları arasındaki olgulara premedikasyonda i.m. olarak MDZ vermişlerdir. 60 yaşın üstünde ve özellikle erkeklerde preanestezik devreye göre preoperatif devrede KVS'de arteriyel kan basıncı düşmeleri gözlemişlerdir (p<0.01).

Salonen ve ark. (11) premedikasyonda oral 20 mg. TZP verdikleri 15 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada SAB ve KAH'nda anlamsız artma, DAB'nda anlamsız azalma saptamışlar, plasebodan farklı olarak TZP'in KAH'ndaki artışı önlediği sonucuna varmışlardır.

O'Boyle ve ark.(12) 19 olguya premedikasyonda oral 40 mg TZP vermişlerdir. 35 dk. sonra SAB'nda 5 mmHg, KAH'nda 4 vuru/dk. azalma, DAB'nda ise önemsiz değişiklikler gözlemişlerdir. Cerrahi dönemde ise SAB (p<0.05) ve KAH'nda (p<0.001) anlamlı artışlar tesbit etmişlerdir. Yüksek doz (40 mg) TZP'in bile cerrahi sırasında SAB ve özellikle KAH artışını önleyemediğini ileri sürmüşlerdir.

Forrest ve ark.(13) 14 hastaya oral 20 mg TZP vererek yaptıkları çalışmada induksiyon öncesi ile entübasyon sonrası karşılaştırıldığında; SAB ile DAB'ında (p<0.05) ve KAH'nda (p<0.01) anlamlı artış gözlemişlerdir.

Ford ve ark. (14) 12 sağlıklı yaşlıya premedikasyonda oral TZP verdikten 1 saat

Tablo III. İki grupta evrelere göre diastolik arter basıncı (DAB) değerleri (mmHg)

	I. Evre	II. Evre	III. Evre	IV. Evre	V. Evre
Grup I (MDZ)	88.1 ±6.63	83.9 ±4.41 p>0.05	92.6 ±1.32 p>0.05	89.8 ±4.41 p>0.05	90.3 ±3.87 p>0.05
Grup II (TZP)	80.7 ±6.71	76.8 ±9.40 p>0.05	82.1 ±7.62 p>0.05	83.3 ±6.35 p>0.05	81.4 ±3.48 p>0.05

Tablo IV. İki grupta evrelere göre kalp atım hızı (KAH) değerleri (vuru/dak.)

	I. Evre	II. Evre	III. Evre	IV. Evre	V. Evre
Grup I (MDZ)	77.4 ±3.48	82.1 ±6.75 p>0.05	87.6 ±4.13 p<0.05	83.4 ±3.23 p>0.05	84.1 ±4.29 p>0.05
Grup II (TZP)	88.6 ±4.49	93.7 ±1.97 p>0.05	106.3 ±0.48 p<0.01	94.6 ±3.68 p>0.05	95.7 ±4.41 p>0.05

sonra SAB'nda 7-10 mmHg azalma, KAH'nda 6-8 vuru/dk. artma olduğunu, DAB'nda ise değişiklik olmadığını belirlemişlerdir.

Sanders ve ark. (15) 1992 yılında 60 sağlıklı kadına premedikasyonda oral TZP vermişlerdir. Entübasyon öncesi devrede ortalama arter basıncı (OAB)'nda % 21-25 azalma, KAH'nda % 14-22 artma ve kardiyak outputta düşme, KAH'nda artma saptamışlardır. Trakeal entübasyondan sonra 1 dk. içinde OAB'nda % 29-34 ve KAH'nda % 22-33 artma bulmuşlardır. OAB'ndaki bu artışın % 36-57 oranında sistemik vasküler rezistans'da (SVR) artma sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Güldiken ve ark. (16) premedikasyonda kullandıkları oral 20 mg. TZP'in entübasyona hemodinamik yanıt olarak ortaya çıkan KAH artışını ($p<0.01$) önleyemediğini, buna karşın 40 mg'lık TZP'in ise bu KAH artışını önlediği sonucuna varmışlardır ($p>0.05$).

Van Steveninck ve ark. (17)'nin oral tek doz TZP'in kardiyovasküler performansını değerlendirdikleri çalışmalarında, postoperatif devrede DAB'nda minimal bir azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalar, MDZ ve TZP'in kan basıncını düşürdüğü ve KAH'nı artırdığını ortaya koymuştur.(6,10,12,14,15).Reves'e (1) göre MDZ, SVR'da %15-33 oranında bir düşme ve vazodilatasyon meydana getirmektedir. Bunun sonucu olarak venöz dönüş azalmakta, kardiyak output düşmekte ve sözü edilen KVS etkiler oluşmaktadır. Biz de MDZ ve TZP gruplarında : I. evre değerleri ile ; II., IV. ve V. evre değerlerini karşılaştırdığımızda SAB, DAB ve KAH'da anlamlı fark saptayamadık ($p>0.05$). Her iki grupta III. evrede; benzer şekilde SAB değerlerinde anlamlı artış bulurken, KAH değerlerinde MDZ grubunda anlamlı ($p<0.05$) TZP grubunda ise ileri derecede anlamlı ($p<0.01$) artışlar bulduk (Tablo II,III,IV,Grafik 1, 2,3). Hem MDZ'ın hem de TZP'in sedatif etki ile entübasyon öncesi KVS'de olumlu etkide bulunduğu, trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı önleyemediği, ancak artışı azalttığı kanısına vardık.

Kaynak taramamızda çalışmamızla paralellik gösteren yayınlar (6,8,11,14,15,16) yanında, farklı bulgular içeren çalışmalara da (9,10,13,17) rastladık.

Ayrıca aritmi görülme sıklığı ile ilgili kaynak taramamızda bulduğumuz çalışmalarda; Arcos (18) i.m. MDZ ile premedikasyondan 45 dk. sonra preindüksiyon

periyodunda ventriküler irritabilite tespit etmiş, Samuelson (19) ise aritmi gözlemediğinden söz etmiştir.

Thomas ve ark. (20) TZP verdikleri 220 olgunun l'inde ektopik vuruşa rastladıklarını bildirmişlerdir. Özellikle halotan anestezisi sırasında oluşan bu aritminin nedeni solunum frekansında artma ve alveoler ventilasyonda bir azalma ile oluşan CO₂ basınç artışı ile açıklanmaktadır. Bu araştırmacılar isofluran kullandıkları hastalarda ise aritmi gözlemediklerini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ne MDZ grubunda ne de TZP grubunda hiçbir evrede aritmeye rastlamadık. Samuelson (19)'ün çalışması bulgularımızı desteklerken, Arcos (18) ve Thomas (20) bizimle çelişmektedir.

Sonuç olarak: Küçük cerrahi girişim geçirecek olgularda, premedikasyonda kullandığımız i.m. midazolam ve oral temazepam'ın aynı derecede güvenilir ve yararlı kardiyovasküler stabilite sağladığı kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ: *Midazolam pharmacology and uses*. *Anesthesiology* 62:310, 1985.
2. Poister MR, Gray PA, O'Sullivan G, McCarthy RA, Park GR: *Comparison of the sedative and amnesic effects of midazolam and propofol*. *Br J Anaesth* 70:612, 1993.
3. Ratcliff A, Indalo AA, Bradshaw EG, Rye RM: *Premedication with temazepam in minor surgery*. *Anaesthesia* 44:812, 1989.
4. Du Caliar J, Kienien J: *Neuroleptiques, benzodiazepines et antagonistes*. *Anaesth Rean Chirurgicale Medecine Sciences*, Flammarion, 1990, p.133
5. Turner GA, Paeach M: *A comparison of oral midazolam solution with temazepam as a day case premedicant*. *Anaesth Intensive Care* 19(3): 365, 1991.
6. Skelly AM, Girdler NM, File SE: *The use of temazepam elixir in surgical dental sedation: a comparison with intravenöz midazolam*. *Br Dent J* 172 (4): 153, 1992.
7. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN: *Midazolam a review of its pharmacological properties and therapeutic use*. *Drugs* 28: 519, 1984
8. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J et al: *A comparison of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, and midazolam as i.m. premedication for minor gynaecological surgery*. *Br J Anaesth* 67(4): 402, 1991.
9. De Santos P, Chabas E, Valero R, Nalda MA: *Comparison of intramuscular and intranasal premedication with midazolam in children*. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 38(1): 12, 1991.
10. Tabuchi Y: *The effect of age and gender on the effect of midazolam as intramuscular premedicant*. *Masui* 41(6): 938, 1992.

11. Salonen M, Kanto J, Novi-Vlander M, Irtala K, et al: *Oral temazepam as a premedicant in elderly general surgical patients. Acta Anaesthesiol Scand 30 : 689, 1986.*
12. O'Boyle AC, Harris D, Barry H: *Sedation in outpatient oral surgery. Comparison of temazepam by mouth and diazepam i.v. Br J Anaesth 58 : 378, 1986.*
13. Forrest E, Drake M, Lim M: *Effect of temazepam induced anxiolysis on the hemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation. Anesthesiology 71(3A): A89, 1989.*
14. Ford GA, Hoffman BB, Blaschke TF: *Effect of temazepam on blood pressure regulation in healthy elderly subjects. Br J Clin Pharmacol 29 : 61, 1990.*
15. Sanders DJ, Jewkes CF, Sear JW, Verhoeff F et al: *Thoracic electrical bioimpedance measurement of cardiac output and cardiovascular responses to the induction of anaesthesia and to laryngoscopy and intubation. Anaesthesia 47(9) : 736, 1992*
16. Gldiken G, Pamuku Z, Karamanliođlu B, Őengnl O: *Oral temazepam'in premedikasyon değerinin araştırılması. Trk Anesth. ve Rean. Cem. Mecmuası 20 : 383, 1992.*
17. Van Steveninck AL, Pieters MS, Schomaker HC, Breimer DD et al: *CNS - related performance and hemodynamics of metoprolol-oro and propranolol after single and 3 days dosing in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 35(2) : 114, 1993.*
18. Arcos GJ: *Midazolam - induced ventricular irritability. Anesthesiology 67 : 612, 1987.*
19. Samuelson PN, Reves JG, Dole K, Smith LR et al: *Midazolam-N₂O induction in ischemic heart disease patients. Anesthesiology 51(3) Suppl. 104, 1979.*
20. Thomas DL, Vaughan RS, Vickers MD, Mapleson WW: *Comparison of temazepam elixir and trimeprazine syrup as oral premedication in children undergoing tonsillectomy and associated procedures. Br J Anaesth 59 : 424, 1987.*