

Rejyonel İntravenöz Anestezide Lidokain ve Lidokain-Midazolamın Etkinliklerinin Karşılaştırılması **Comparing Effects of Lidocaine and Lidocaine-Midazolam in Regional Intravenous Anesthesia**

¹Nur Banu Yaşar, ²Ayten Bilir, ²Dilek Ceyhan

¹Vezirköprü Devlet Hastanesi Anestezi Kliniği, Samsun, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Rejyonel intravenöz anestezide (RİVA) kullanılacak ideal ajan ile ilgili net bir yaklaşım yoktur. Lokal anestetik ajanlara çeşitli adjuvanlar eklenerek RİVA kalitesi artırılmaya ve lokal anestetik yan etkilerinden kaçınılmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmada RİVA sırasında lidokaine eklenen midazolamın blok kalitesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Üst ekstremite cerrahisi geçirecek yaşları 18-60 yaş arasındaki hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Opere olacak kol yukarıya kaldırılarak venöz boşalma yapıldıktan sonra çift kafli turnike yerleştirildi, turnikenin şişirilmesini takiben el sırtındaki venöz kanülden kontrol grubuna (Grup K) 40 ml volümde 3 mg/kg %2'lik lidokain, midazolam grubuna (Grup M) ise toplamda 40 ml volümde 3 mg/kg %2'lik lidokain içinde 50 µg/kg midazolam enjekte edildi. Turnike süresi, oluşan duysal ve motor blok, duysal ve motor blok dönme zamanı, intraoperatif ağrı seviyesi ve postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanı kayıt edildi. Turnike süresi ve intraoperatif ağrı seviyeleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Duysal ve motor blok başlama zamanı Grup M'de daha kısa bulundu (p:0.000). Motor blok dönme zamanı Grup M'de daha kısa idi (p:0.003). Postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanının Grup K'da daha önce olduğu gözlemlendi (Grup K:74.678, Grup M: 86.123 dakika). Lidokaine midazolam eklenerek uygulanan RİVA da herhangi bir yan etki ile karşılaşmadan daha hızlı başlangıçlı bir anestezi ve analjezi elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: rejyonel intravenöz anestezi, lidokain, midazolam

Yaşar NB, Bilir A, Ceyhan D. 2018, Rejyonel İntravenöz Anestezide Lidokain ve Lidokain-Midazolamın Etkinliklerinin Karşılaştırılması, *Osmangazi Journal of Medicine*, 40(3):19-24 **Doi:** 10.20515/otd.395166

Abstract: There is no clear approach to the ideal agent to be used in regional intravenous anesthesia (RIVA). Various adjuvants are added to local anesthetic agents to increase the quality of RIVA and to avoid local anesthetic side effects. The purpose of this study is to research the effect on block quality in RIVA by adding midazolam to lidocaine. Patients aged 18-60 years old who underwent upper extremity surgery were randomly assigned 2 groups. A double-headed tourniquet was placed after venous drainage by lifting the upper arm. Following inflating the tourniquet, the control group (Group K) received 3 mg/kg 2% lidocaine and the midazolam group (Group M) received 3mg/kg lidocaine and 50 µg/kg midazolam in 40 cc volume on the arm that will be operated. Tourniquet time, onset and recovery times of sensory and motor block, intraoperative pain level, and first postoperative analgesic requirement time were recorded. There was no difference between the groups in terms of tourniquet time and intraoperative pain levels. Sensory and motor block onset times were significantly shorter in Group M (p:0.000). The first postoperative analgesic requirement time was observed earlier in Group K (Group K:74.678, Group M: 86.123 minute). A quicker onset anesthesia and analgesia were obtained without any side effects in the RIVA applied by adding midazolam to the lidocaine.

Key Words: regional intravenous anesthesia, lidocaine, midazolam

Yasar NB, Bilir A, Ceyhan D. 2018, Comparing Effects of Lidocaine and Lidocaine-Midazolam in Regional Intravenous Anesthesia. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 40(3):19-24 **Doi:** 10.20515/otd.395166

1. Giriş

Rejyonel intravenöz anestezi (RIVA) uzun yıllardır kısa süreli ekstremite cerrahisinde kullanılmakta olan bir anestezi yöntemidir. Kolay uygulanabilmesi, basit ve başarı oranının yüksek olması nedeni ile sık tercih edilmektedir. Turnike süresine dikkat edilmesi, turnike ağrısı, kullanılan lokal anestezige bağlı olarak gelişebilecek toksisite ve operasyon sonrası yetersiz analjezi gibi dezavantajları vardır (1).

Rejyonel intravenöz anestezide kullanılacak ideal ajanın etkisi hızlı başlamalı, yan etkisi minimal olmalı, turnike ağrısını azaltmalı ve operasyon sonrası etkin bir analjezi sağlamalıdır (1). Lidokain amid yapılı, etkisi hızlı başlayan ve orta etki süreli bir lokal anesteziktir. Rejyonel intravenöz anestezide kullanılacak ideal ajan henüz bulunmadığından, blok kalitesini arttırmak için lokal anesteziklere çeşitli adjuvan ajanlar eklenmektedir (2). Yapılan çalışmalar incelendiğinde adjuvan ajan seçiminde genel olarak analjezik özelliği olan ajanların seçilmiş olduğu tespit edilmiştir.

Midazolam sedatif, hipnotik etkileri nedeniyle anestezi pratiğinde sık kullanılan bir benzodiazepin türevidir. Midazolamın omurilikte bulunan gama aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptörleri aracılığıyla analjezik özelliği bulunmaktadır (3, 4). Periferik sinirlerde de GABA-A reseptörleri bulunmaktadır (5, 6). Bu tespit yapılan midazolamın brakial pleksus bloğunda analjezi kalitesini arttırdığı gösterilerek doğrulanmıştır (7, 8).

Yapılan çalışmalarda midazolamın farklı etki mekanizmaları ile analjezi sağladığının gösterilmesinden yola çıkarak, bu çalışmada rejyonel intravenöz anestezide lidokaine eklenen midazolamın blok kalitesi üzerine etkilerini görmeyi amaçladık.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, hastanemiz etik kurulunun 22.11.2011 tarih ve 280 sayılı onayı ve bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra ASA I-II grup üst ekstremite cerrahisi

geçirecek yaşları 18-60 yaş arasındaki hastalarda gerçekleştirildi. Reynaud hastalığı, orak hücreli anemi, epilepsi, diyabet, hamile ya da emziren kadınlar, periferik arter hastalığı, kullanılacak ilaçlara allerjisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalar operasyon öncesinde değerlendirilerek yapılacak anestezi yöntemi hakkında bilgi verildi. Premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasına alınan hastaların operasyon yapılmayacak olan el sırtından intravenöz damar yolu açılıp ve kristaloid infüzyonuna başlandı. Opere edilecek el sırtından da 20 G kanül ile intravenöz damar yolu açılıp tespit edildi.

Operasyon yapılacak kol üç dakika boyunca yukarı kaldırıldı. Yerçekimi etkisiyle venöz kanın boşalması sağlandıktan sonra parmak uçlarından omuza doğru Esmarch bandajıyla kol sıkıca sarılarak venöz boşalma sağlandı. Kolun medial epikondilinin beş cm yukarısına pamuk sarıldıktan sonra üzerine çift katlı pnömatik turnike yerleştirildi. Ardından proksimal turnike sistolik arteriyel basınçtan 100 mmHg fazla olacak şekilde (minimum turnike basıncı 250 mmHg olmak şartıyla) şişirildi ve Esmarch bandajı çıkarıldı. Opere olacak kolun sirkulasyondan izolasyonu elin inspeksiyonu, radial nabzın yokluğuyla ile takip edildi.

Operasyona alınacak hastalar rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Opere olacak el sırtındaki venöz kanülasyonundan kontrol grubuna (Grup K) 40 ml volümde 3 mg/kg %2'lik lidokain, midazolam grubuna (Grup M) ise toplamda 40 ml volümde 3 mg/kg %2'lik lidokain içinde 50 µg/kg midazolam 90 saniye içinde enjekte edildi. İlaç enjeksiyonun bitiminde süre başlatıldı. Oluşan analjezi ve anestezi, duysal ve motor blok kontrol edildi. Duysal blok başlama süresi; turnike altında enjeksiyonun sonlanmasından tüm sinir dermatomlarında iğne batma duyusunun algılanmasının kaybolmasına kadar geçen süre olarak belirlendi ve kaydedildi. Motor blok beş dakika aralıklarla parmak ve el bileği hareketlerine bakılarak yok, var ya da hafif olarak değerlendirildi. Enjeksiyonun

bitiminden parmak ve el bileğinde tam güç kaybı oluşuncaya geçen süre motor blok başlama süresi olarak kaydedildi.

Tüm dermatomlarda duysal blok oluştuğundan sonra distaldeki turnike 250 mm Hg basınca şişirildi ve proksimal turnike indirilerek operasyona başlandı.

Çalışma boyunca 1., 5., 10., 15., 20., 30., 45. ve 60. dakikalardaki hemodinamik parametrelerin ölçümleri ile Visual Analog Skala (VAS) ve Ramsey Sedasyon Skorları (RSS) değerlendirildi.

Visual Analog Skala (VAS) : 10 cm'lik çizgi skala üzerinde 0= hiç ağrı olmaması, 10= dayanılmaz şiddette ağrı olacak şekilde görsel olarak değerlendirildi. Operasyon sırasında turnike ağrısı VAS > 4 olan hastalara 1 µg / kg fentanil yapılması planlanarak fentanil ihtiyacı olan hastalar kaydedildi. Ramsey Sedasyon Skoru: İntraoperatif ve postoperatif turnikenin açılması sonucunda oluşabilecek komplikasyonları ve uygulanan midazolamın oluşturabileceği sedasyonu izlemek amacıyla beş puanlı skorlama kullanıldı. (1= Tamamen uyanık, 2= Uyanık fakat uykuya meyilli; 3= Uykulu fakat sözlü uyarıya yanıt var, 4= Uyuyor, fiziksel uyarıya cevap var; 5= Uyandırılmıyor).

Operasyon bitiminde turnike dönüşümlü indirme-şişirme periyodları ile indirildi. Turnike ilk önce indirildi ve 10 saniye beklendikten sonra tekrar şişirildi. Bir dakika beklenildikten sonra turnike tekrar indirildi ve 30 saniye beklenilip tekrar şişirildi. İki dakika beklenildikten sonra turnike tekrar şişirilmemek üzere indirildi. Enjeksiyondan sonra operasyon 30 dakikadan önce sonlanmış olsa bile turnike 30 dakikadan önce indirilmedi.

Turnike indirilmesinden sonra tüm sinir dermatomlarında pinprick testi ile ağrı duyusunun geri dönmesine kadar geçen süre duysal blok geri dönme süresi ve hastanın parmaklarını hareket ettirebilmesine kadar geçen süre de motor blok geri dönme süresi olarak belirlendi.

Hastalar turnike indirildikten sonra lokal anestezi ajana bağlı gelişebilecek

komplikasyonlar (kulak çınlaması, kalp ritim değişiklikleri, hipotansiyon, hipertansiyon, uyku hali) açısından postoperatif derlenme odasına alınarak kaydedildi. VAS > 4 olan hastalara analjezik uygulandı ve hastaların ilk analjezik verilme zamanları kaydedildi. Analjezik verilen hastalarda postoperatif analjezinin bittiği kabul edilerek hastaların çalışma kriterleri açısından takibine son verildi.

İstatistiksel Çalışma

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar ortalama değerler ve standart sapma (ort., ss, ±) kullanılmıştır. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Daha önceki bir çalışmada her grupta 20 hasta sayısının turnike ağrısında %25 azalmayı göstermek için $\alpha = 0.05$ ve %80 güce sahip olduğu bildirilmiştir (14). Sonuçlar da anlamlılık $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ düzeyinde değerlendirildi.

3. Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş, kilo ve cinsiyet gibi demografik özellikleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p > 0,05$). Gruplar arasında turnike süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Grup K'deki olguların duysal blok başlama zamanı, Grup M'deki olguların duysal blok başlama zamanından uzun bulunmuştur. Grup K'deki olguların motor blok başlama zamanı, Grup M'deki olguların motor blok başlama zamanından uzun bulunmuştur ($p:0.000$). Gruplar arasında duysal blok dönme zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Grup K'deki olguların motor blok dönme zamanı, Grup M'deki olguların motor blok dönme zamanından uzun bulunmuştur (Tablo 2).

Gruplar arasında VAS ölçümleri açısından ve Ramsey Sedasyon Skalası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanı Grup M’de Grup K’ya göre daha uzun bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0.102$) (Tablo 3). Herhangi bir yan etki saptanmadı.

Tablo 1.*Demografik veriler ve turnike süresi*

	Grup K N: 20	Grup M N: 20	P
Yaş	39.2±14.20	37.8±11.90	0.892
Kilo	71.8±13.40	75.7±16.22	0.079
Cinsiyet (E/K)	15/5	15/5	-
Turnike süresi (dakika)	59.65±18.40	53.7±11.34	0.484

Tablo 2.*Gruplar arası blok sürelerinin karşılaştırılması*

	Grup K N: 20	Grup M N: 20	P
Duysal blok başlama zamanı (dakika)	3.5±0.649	2.4±0.641	0.000*
Motor blok başlama zamanı (dakika)	13.25±2.936	9±3.078	0.000*
Duysal blok dönme zamanı (dakika)	7.9±3.354	8.35±2.925	0.470
Motor blok dönme zamanı (dakika)	12.6±3.068	9.6±2.703	0.003*

*P<0.05***Tablo 3.***Grupların ilk analjezik gereksinim süreleri*

	Grup K N: 20	Grup M N: 20	P
İlk analjezik gereksinim süresi (dakika)	74.67±8.270	86.12±11.328	0.102

4. Tartışma

Rejyonel intravenöz anestezi, genel anestezi ile kıyaslandığında sahip olduğu avantajlar nedeniyle özellikle kısa süreli üst ekstremitte operasyonlarında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. RIVA’ da kullanılan lokal anestezinin turnikenin erken indirilmesi ya da kaf basıncının yetersiz olmasına bağlı olarak yüksek volümde dolaşıma karışması sonucu oluşabilecek lokal anestezi toksisitesi en korkulan komplikasyondur. Çift kahlı turnike

kullanımı ve turnikenin siklik deflasyon yöntemiyle indirilmesi ile bu ölümcül komplikasyon engellenmeye çalışılmıştır (9). Aynı zamanda kullanılan lokal anestezi dozunu azaltmak da bu komplikasyonu önlemek için bir yöntemdir. Yeterli anestezi sağlamak ve kullanılan lokal anestezi dozunu azaltmak için de lokal anesteziye adjuvan ajanlar eklenmiştir. Literatüre bakıldığında bu amaçla pek çok ajanın kullanıldığı

görülmektedir; alfa-2 agonistler (deksmedetomidin, klonidin), opioidler (morfin, meperidin, fentanil, sufentanil, tramadol), kas gevşeticiler, nonstereoidal anestezi ajanlar (ketorolak, tenoksikam), deksametazon, magnezyum sülfat, neostigmin (1, 7, 9, 10) gibi.

Midazolamın epidural (3, 11) ve spinal (12) uygulamalarında adjuvan olarak kullanılmıştır. Bu nöroaksiyel nosiseptif etki benzodiyazepinlerin GABA-A reseptörlerine bağlanarak presinaptik inhibisyon ile nörotransmitter salınımını baskılamasına bağlıdır. Benzodiazepin reseptörlerinin medulla spinalisin Lamina II ve dorsal boynuzunda bulunduğu gösterilmiştir (4).

Medulla spinalis ve dorsal boynuz yanı sıra GABA-A reseptörlerin periferik sinirlerde bulunduğu da gösterilmiştir (5, 6). Midazolamın RİVA daki etkisi buna bağlı olabilir. Yine bazı çalışmalarda midazolamın spinal δ ya da κ opioid reseptörleri üzerinde de etkileri bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda duysal ve motor blok başlama zamanları karşılaştırıldığında midazolam grubundaki olguların duysal ve motor blok başlama zamanının kontrol grubundaki olgulara göre daha kısa olduğunu gördük. Bizim sonuçlarımızın tersine Farouk ve arkadaşları (14) benzer dozlar kullanarak yaptıkları çalışmalarında duysal ve motor blok başlama zamanları arasında fark bulamamıştır. Kashefi ve arkadaşları (15) ise aynı dozdaki lidokain ve midazolam ile yaptıkları çalışmalarında duysal ve motor blok başlama zamanlarında midazolam kullanılan grupta kısalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Yine çalışmamızda midazolam grubunda duysal blok dönme zamanı kontrol grubuna göre daha uzun olduğunu saptadık ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Motor blok dönme zamanları karşılaştırıldığında ise kontrol grubundaki değerler midazolam grubuna göre daha uzun olduğunu gördük.

Chang ve arkadaşları (16) midazolamın endotelden nitrik oksit (NO) salınımını aracılığıyla endotel bağımlı ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarını inhibe ederek de endotelden bağımsız mekanizmalarla

vazodilatasyona sebep olduğu sonucuna varmışlardır. Midazolamın vazodilatasyon etkisi ile lidokainin sinirlere dağılımını hızlandırması sonucunda çalışmamızda motor ve duysal blok başlama zamanının midazolam grubunda daha kısa ve motor blok dönme zamanı kontrol grubunda daha uzun bulunmasını açıklayabilir. Yine bu vazodilatör etki motor blok dönme zamanının midazolam grubunda daha kısa olmasına yol açmış olabileceği kanısındayız.

Bu çalışmada VAS ile değerlendirilen turnike ağrısı ölçümlerinde her iki grubun değerleri açısından anlamlı bir fark görmedik. Grup içlerinde ise VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar olsa da klinik olarak her iki grupta da intraoperatif fentanil ihtiyacı olmadı. Farouk ve arkadaşları (14) ile Kashefi ve arkadaşları (15) çalışmalarında ise turnike ağrısının midazolam kullanılan grupta kontrol grubuna göre daha az olduğunu bulmuşlardır. Farouk ve arkadaşları (14) bunu turnike ile dolaşıma yayılımı sınırlanan midazolamın periferik etkileri ile açıklanmıştır. Kashefi ve arkadaşları (15) ise iskemi ve oksidatif strese bağlı olarak gelişen turnike ağrısında midazolamın oksidatif strese bağlı olarak gelişen oksijen radikal üretimini etkilemesi ile açıklamışlardır.

Çalışmamızda ilk analjezik gereksinim süresi midazolam grubunda kontrol grubuna göre daha uzun bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($86,123 \pm 11,328 - 74,2 \pm 8,27$).

5. Sonuç

Üst ekstremitte cerrahisi geçirecek hastalarda 3 mg/kg %2 lik lidokaine 50 μ g/kg midazolam eklenerek yapılan çalışmamızda midazolamın duysal ve motor blok başlama zamanını kısalttığı tespit edildi. Duysal blok dönme zamanı, turnike ağrısı ve operasyon sonrası ilk analjezik tüketim süresi üzerine anlamlı bir etkisi tespit edilemediği halde motor blok dönme zamanının daha kısa olduğu görüldü.

Sonuç olarak RİVA'da lidokaine 50 μ g/kg midazolam eklenmesi ile herhangi bir yan etki meydana gelmeden daha hızlı başlangıçlı bir anestezi ve analjezi elde edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Flamer D, Peng PWH. Intravenous Regional Anesthesia: A review of common local anesthetic options and the use of opioids and muscle relaxants as adjuncts. *Local Reg Anesth* 2011;4: 57-76
2. Choyce A, Peng P. A systematic review of adjuncts for intravenous regional anesthesia for surgical procedures. *Can J Anaesth* 2002;49: 32-45
3. Nishiyama T, Tamai H, Hanako K. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of midazolam after epidural administrations in dogs. *Anesth Analg* 2003;96: 159-162
4. Kohno T, Kumamoto E, Baba H, Ataka T. Actions of midazolam on GABAergic transmission in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. *Anesthesiology* 2000;92: 507-515
5. Cairns BE, Sessle BJ, Hu JW. Activations of peripheral GABA-A receptors inhibits temporomandibular joints evoked jaw muscle activity. *J Neurophysiol* 1999;81: 1966-1969
6. Kontinen VK, Dickenson AH. Effects of midazolam in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain in rats. *Pain* 2000; 85: 425-431
7. Acaloyschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus T. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2001;92: 209-214
8. Tan SM, Pay LL, Chan T. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and tramadol. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30: 516-519
9. Gupta B, Verma RK, Kumar S, Chaudhary G. Comparison of analgesic efficacy of dexmedetomidine and midazolam as adjuncts to lignocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Essays Res* 2017;11: 62-66
10. Turan A, Memiş D, Karamanlıoğlu A, Güler T, Pamukçu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth Analg* 2005;100:1189-1192
11. Naguib M, el GM, Elhattab YS, Seraj M. Midazolam for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Can J Anaesth*. 1995;42(9):758-64
12. Selvaraj V, Ray T. Midazolam as an adjuvant to intrathecal lignocaine: A prospective randomized control study. *Saudi J Anaesth*. 2015;9(4):393-396.
13. Goodchild CS, Guo Z, Musgrave A, Gent JP. Antinociception by intrathecal midazolam involves endogenous neurotransmitters acting at spinal cord delta opioid receptors. *Br J Anaesth* 1996;77(6):758-63
14. Farouk S, Aly A. Quality of lidocaine analgesia with and without midazolam for intravenous regional anesthesia. *J Anesth* 2010;24: 864-868
15. Kashefi P, Montazeri K, Honarmand A, Safavi M, Hosseini HM. The analgesic effect of midazolam when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *J Res Med Sci* 2011;16: 1139-1148
16. Chang KSK, Feng MG, Davis RF. Midazolam procedures vasodilation by mixed endothelium dependent and independent mechanisms. *Anesth Analg* 1994; 78: 710-717