

Erişkin premedikasyonunda; Atropin ile kombine Midazolam, Meperidin ve Morfinin intramasküler kullanımı.

Use of intramuscular Midazolam, Meperidine and Morphine combined with Atropine in adult premedication

Müslüm ÇİÇEK*, Birsen EKŞİOĞLU**, Ayda BAŞGÜL**, Ayşe HANCI**, Nebahat SİVRİKAYA**

(*) İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, MALATYA

(**) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Midazolam, meperidin ve morfinin atropinle kombine olarak erişkin premedikasyonunda intramüsküler (im) kullanımının hemodinamik değişiklikler, sedasyon ve anksiyete üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: ASA-II grubundan, 17-74 yaş arası elektif operasyon geçirecek 200 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele 50 kişilik dört eşit gruba ayrıldı. Grup 1 (midazolam 0.07 mg/kg+atropin 0.01 mg/kg), grup 2 (meperidin 1 mg/kg+atropin 0.01 mg/kg), grup 3 (morfin 0.1 mg/kg+atropin 0.01 mg/kg), grup 4 (atropin 0.01 mg/kg) olarak belirlendi. İlaçlar operasyondan 45-60 dk. önce im uygulandı. Sedasyon skoru, anksiyete skoru, kalp atım hızı (OAB), solunum sayısı (SS) ve yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Grup 4 dışındaki gruplarda sedasyon ve anksiyete skorları anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). KAH grup 3 dışındaki üç grupta anlamlı olarak arttı ($p<0.05$). OAB grup 3' de, SS ise grup 1 ve 3' de anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). Bütün gruplarda en sık görülen yan etki ağız kuruluğu oldu.

Sonuçlar: Erişkin premedikasyonunda anksiyeteyi gidermede im midazolam, meperidin ve morfinin yeterli etkinlikte olduklarını tespit ettik. Atropinin ise endikasyon olduğunda kullanılmasının doğru olacağını düşündük.

Anahtar Kelimeler: premedikasyon, midazolam, meperidin, morfin, atropin.

SUMMARY

Objective: We aimed to compare the effects of midazolam, meperidine and morphine combined with atropine that used in adult premedication intramuscularly (im) on hemodynamics changes, sedation and anxiety.

Study Design: 200 patients with 17-74 years of age range from ASA I-II groups having elective operation were involved into study. Patients were divided into 4 equal groups with 50 persons, randomly. We determined the four groups as Group 1 (midazolam 0.07 mg/kg+atropine 0.01 mg/kg), Group 2 (meperidine 1 mg/kg+atropine 0.01 mg/kg), Group 3 (morphine 0.1 mg/kg+atropine 0.01 mg/kg) and group 4 (atropine 0.01 mg/kg). Drugs were given intramuscularly 45-60 minutes before operation. Sedation score, anxiety score, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), respiratory rate (RR) and adverse effects were recorded.

Results: Sedation and anxiety scores significantly decreased in all groups except for Group 4 ($p<0.05$). HR was increased significantly in these groups except for Group 3 ($p<0.05$). MAP in Group 3, RR in Group 1 and 3 were significantly decreased ($p<0.05$). In all groups, the most frequently seen adverse effect was the dry mouth.

Conclusions: We determined that im midazolam, meperidin and morphine were sufficient to abolish anxiety in adult premedication. We thought that the appropriate use of atropine should be whenever indication was present

Key words: premedication, midazolam, meperidine, morphine, atropine.

GİRİŞ

Premedikasyon terimi bir cerrahi girişimden önce ilaçla hazırlama olarak tanımlanmaktadır (1). Dünyadaki anestezi ekolleri premedikasyonlu ve premedikasyonsuz anesteziyi savunan iki gruba ayrılır hale gelmişlerdir (2). Korku psikolojik bir reaksiyondur ve en iyi tedavi psikolojik yaklaşımdır. Bunun yapılamadığı durumlarda birtakım ilaçlardan yararlanmak gerekir (2-4). Premedikasyon ile korku ve endişeyi gidermek, otonom sinir sistemini dengelemek, anesteziklerin

dozu ve yan etkilerini en aza indirmek, bulantı kusma ve aspirasyon tehlikesini azaltmak, ağrı mevcutsa kontrol altına almak, allerji profilaksisi sağlamak, amnezi oluşturmak, trakeobronşial ve ağız içi sekresyonları azaltmak, anesteziye girişi kolaylaştırmak, sakin ve ağrısız bir uyanmayı sağlamak amaçlanır. Bu amaçların hepsine birden tek bir ilaçla erişmemiz mümkün değildir (3,5-8). Çalışmamızda, erişkin premedikasyonunda midazolam, meperidin ve morfini atropin ile birlikte im kullanarak hemodinamik değişiklikler, sedasyon ve anksiyete üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yazışma Adresi:

MÜSLÜM ÇİÇEK

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
MALATYA TİF: (0422)2211250

GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde elektif operasyon geçirecek ASA I-II gruplarından

yaşları, 17 ile 74 arasında değişen 200 hasta çalışmaya alındı. Hastalar prospektif, rastgele, çift kör yöntemle 50 kişilik dört eşit gruba ayrıldı. Grup 1 (midazolam 0.07 mg/kg+atropin 0.01 mg/kg), grup 2 (meperidin 1 mg/kg+atropin 0.01 mg/kg), grup 3 (morfin 0.1 mg/kg+atropin 0.01 mg/kg) ve grup 4 (atropin 0.01 mg/kg) olarak belirlendi. İlaçlar anesteziden 45-60 dak önce im yoldan verildi. tüm ilaçlar 22 G kalınlığındaki iğne ile enjektördeki ilacı bilmeyen aynı doktor tarafından uygulandı. İlaç bağımlılığı anamnezi olan ve/veya kronik hipnotik, trankilizan, narkotik tedavisi görenler, kooperasyon kurmakta güçlük çekilen ve antikolinergik kullanımının sakıncalı olduğu hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar ilaç uygulanmasından hemen önce (kontrol), indüksiyon öncesi ve insizyon öncesi aşamalarında değerlendirildi. Değerlendirmeler hangi ilacın kullanıldığını bilmeyen aynı doktor tarafından yapıldı. Kontrol ve indüksiyon öncesi aşamalarında sedasyon skalası, anksiyete skalası, kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), ve solunum sayısı değerlendirildi, bunlara ek olarak indüksiyon öncesi yan etkilere de bakıldı. İnsizyon öncesi ise KAH, OAB ve yan etkiler değerlendirildi. Sedasyonun objektif değerlendirmesinde "Six Point Scale" kullanıldı. Hiperaktif (6 puan), uyanık (5 puan), yarı uyanık (4 puan), uyuyor kolaylıkla uyandırılıyor (3 puan), uyuyor zor uyandırılıyor (2 puan) ve sözlü uyarılarla uyandırılmıyor (1 puan) olarak değerlendirildi. Anksiyete skorunu belirlemek için AVAT (Anxiety Visual Analog Test) kullanıldı. Hastalardan 100 mm uzunluğundaki cetvele göre anksiyetelerini oranlamaları istendi. 0 (Sıfır) hiç anksiyete olmaması, 100 ise en fazla anksiyete düzeyi olarak değerlendirildi. Anestezi indüksiyonu tiyopenton (5-7 mg/kg) ve vekuronyum bromür (0,8 mg/kg) ile gerçekleştirildi. Anestezi idamesi %50 O₂+%50 N₂O,%1-1.5 izofluran ile sağlandı.

İstatistiksel analizde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, farklılık yaratan değerler için tek yönlü varyans analizi sonrası Tukey testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama SD şeklinde belirtildi.

BULGULAR

Gruplar genel özellikler açısından benzerdi.(Tablo 1).

Tablo 1 Gruplara ait genel özellikler

Grup	I (n:50)	II (n:50)	III (n:50)	IV (n:50)
Yaş (yıl).	38.94±13.82	40.24±13.64	36.44±13.68	39.50±15.20
Kilo (kg)	62.05±10.90	65.04±12.80	64.30±10.70	66.70±10.70
Cinsiyet (K/E)	32/18	33/17	33/17	36/14
ASA I/II	47/3	45/5	43/7	45/5

Grupların sedasyon skorları değerlendirildiğinde (Tablo 2); kontrol değerleri bütün gruplarda benzerdi. Grup 1, grup 2 ve grup 3’de indüksiyon öncesi değerler, kontrol değerlerine göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05). Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen en fazla düşme midazolam grubunda gerçekleşti. Grupların anksiyete değerlerine bakıldığında (Tablo 2);

Tablo 2 Gruplara ait sedasyon ve anksiyete değerleri.

Grup	I (n:50)	II (n:50)	III (n:50)	IV (n:50)
Kontrol				
Sedasyon	5.04±0.19	5.00±0.00	5.00±0.00	5.04±0.19
Anksiyete	50.60±18.38	47.00±17.95	49.80±15.58	49.70±19.80
İndüksiyon öncesi				
Sedasyon	4.12±0.47	4.36±0.28	4.38±0.32	5.02±0.14
Anksiyete	35.40±16.61	38.40±17.52	40.00±15.90	54.80±19.50

kontrol değerleri bütün gruplarda benzerdi. Grup 4 dışındaki indüksiyon öncesi değerler, kontrol değerlerine göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05). Gruplar arasında anlamlı olmamakla birlikte yine en fazla düşüş midazolam grubunda oldu. Grup 4’de ise indüksiyon öncesi değerler, kontrol değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.05).

Grupların KAH değerleri incelendiğinde (Tablo 3); kontrol değerleri bütün gruplarda benzerdi. Grup 3 dışındaki gruplarda indüksiyon öncesi ve insizyon öncesi değerler, kontrol değerlerine göre anlamlı olarak arttı (p<0.05)

Grupların OAB'ları değerlendirildiğinde (Tablo 3); kontrol grubundaki değerler grup 3'de grup 1'e göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$), diğer gruplar benzerdi. Grup 3'de indüksiyon öncesi ve insizyon öncesi değerler kontrol değerlerine göre, indüksiyon öncesi değerlerde insizyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) Solunum sayıları (Tablo 3): Grup 3'de kontrol değerleri diğer grupların kontrol değerlerine göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Grup 1 ve grup 3'de indüksiyon öncesi değerler kontrol değerlerine göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 3 Gruplara ait KAH, OAB ve SS değerleri.

Grup	I (n:50)	II (n:50)	III (n:50)	IV (n:50)
Kontrol				
KAH	83.54±11.62	84.04±11.94	85.02±11.50	83.34±13.07
OAB	94.18±11.77	96.64±13.29	98.76±10.95	97.12±18.03
SS	18.92±3.90	19.34±3.35	16.56 ±2.86	18.70±3.42
İndüksiyon öncesi				
KAH	88.12±15.52	97.24±15.70	88.02±11.52	91.72±14.52
OAB	92.68±17.96	94.54±13.37	95.08±12.42	97.80±16.82
SS	16.76±3.57	19.06±3.21	14.26±2.58	18.00±3.63
İnsizyon öncesi				
KAH	92.84±15.30	116.9±14.60	90.42±12.55	97.56±15.06
OAB	92.66±16.90	95.82±12.80	89.72±13.47	99.92±15.69

Tüm gruplarda en sık görülen yan etki ağzı kuruluğu oldu (Tablo 4).

Tablo 4 Gruplara ait izlenen yan etkiler

Grup	I (n:50)	II (n:50)	III (n:50)	IV (n:50)
Ağız kuruluğu	14	16	15	11
Baş dönmesi	3	3	5	-
Karın ağrısı	1	-	2	-
Bulantı	-	2	4	-
Solunum sıkıntısı	-	2	-	-
Bradikardi	-	-	2	-
Çift görme	1	-	-	-
Göğüste döküntü	-	-	1	-
Ateş basması	-	1	-	-

Grup 1 14, grup 2 16, grup 3 15 ve grup 4'de 11 hastada görüldü, grup 4'de diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Baş dönmesi, grup 1 ve 2'de 3, grup 3'de 5 hastada görüldü, grup 3'de diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Karın ağrısı, grup 1'de ve grup 3'de 2 hastada görüldü, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulantı, anlamlı olmamakla birlikte grup 2'de ve grup 3'de 4 hastada görüldü. Solunum sıkıntısı grup 2'de 2, bradikardi grup 3'de 2, çift görme grup 1'de 1, göğüste döküntü grup 3'de 1 ve ateş basması grup 2'de 1 hastada görüldü. Premedikasyondan indüksiyona kadar hiçbir hastada kusma, kaşıntı, terleme, bronkospazm, enjeksiyon ağrısı, konfüzyon ve apne görülmedi.

TARTIŞMA

Premedikasyon uygulanmasının birçok amacı olmasına rağmen primer neden hastanın anksiyetesini hafifletmektir (9). Çalışmamızda kullanılan midazolam; imidazobenzodiazepinler grubundan, suda eriyen, kısa etkili ve potent bir ilaçtır. Enjeksiyon yerinde ağrı yapmaz. Sedasyon, uyku, anterograd amnezi, anksiyolitik, antikonvülsif ve kas gevşetici etkileri vardır. Kan basıncında hafif düşme oluşturur, solunum depresyonu önerilen dozlarda önemsiz denecek kadar azdır (10,11).

Meperidin; yapı olarak atropine etki olarak morfine benzer. Narkotik analjeziklerden sadece meperidin taşikardi diğerleri bradikardi yapar. Sedasyon ve öfori oluşturur, solunum merkezini deprese eder, bulantı ve kusma yapar. Baş dönmesi ve terleme sık görülen yan etkileridir, ağız kuruluğu yapılabilir (12,13).

Morfin; hem spinal hem de supraspinal düzeyde etkindir. En önemli etkisi analjezidir. Endişe, anksiyete ve ruhi gerginliği azaltmak veya ortadan kaldırmak suretiyle öfori yapılabilir. Sedasyon, bulantı, kusma, miyozis ve hipotansiyon oluşturur. En önemli yan etkisi solunumu deprese etmesidir (12).

Atropin; parasempatolitik bir ilaçtır. Kardiyovasküler sistemde kalp atım hızını artırması en belirgin özelliğidir. Ter ve tükürük bezlerinin salgısını azaltır, ciltte ve ağızda kuruluk oluşturur (12).

Çalışmamızda;midazolam, meperidin ve morfin ile sedasyon ve anksiyete anlamlı olarak azaldı. Atropin grubunda ise anksiyete anlamlı olarak arttı. Morfin grubu dışındaki gruplarda KAH arttı, morfin grubunda OAB'' düştü. Midazolam ve morfin gruplarında solunum sayısında azalma oldu. Bütün gruplarda en sık görülen yan etki ağız kuruluğu oldu.

Midazolam (14/18), meperidin (19-21) ve morfin (22) ile yapılan çalışmalarda araştırmacılar bu ilaçların sedasyon ve anksiyeteyi gidermede yeterli etkinlikte olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda midazolam, meperidin ve morfin kullanılan gruplarda elde edilen sonuçlar bu çalışmalarla uyumludur.

Midazolam (14-18), meperidin (19-21) ve morfin (22) ile yapılan çalışmalarda araştırmacılar KAH, OAB ve solunum sayılarında anlamlı değişiklik bulmadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda morfin grubu dışındaki gruplarda KAH'da artış olmasını bütün gruplarda atropin kullanmamıza bağladık. Morfin grubunda değişiklik olmamasını ise atropinin yapmış olduğu KAH artışının morfinin KAH'da azalma yapıcı etkisi tarafından baskılanmış olabileceğini düşündük. OAB morfin grubunda anlamlı olarak düştü, bunun morfinin hipotansiyon yapıcı etkisi sonucu olduğunu düşündük (12). Diğer gruplardaki sonuçlarımız benzerdi.

Midazolam (14- 18) ve meperidin (19-21) ile yapılan çalışmalarda solunum sayısının değişmediği bildirilmiştir. Simpson ve ark'ları (22) ise morfin ile solunum sayısının azaldığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, midazolam ve morfin gruplarında solunum sayısında azalma oldu. Morfin kullanılan hastalardaki sonuçlar, Simpson ve ark'ın bulduğu sonuç ile benzerdi. Literatürde yalnızca atropin kullanılmış olan çalışmaya rastlayamadık. Biz atropini trakeobronşial ve ağız içi sekresyonları azaltmak, özellikle morfin grubunda gelişebilecek bradikardiyi engellemek ve otonom sinir sistemini dengelemek amacıyla kullandık.

Midazolam (14/18), meperidin (19-21) ve morfin (22) ile yapılan çalışmalarda, önemli bir yan etki tespit edilmediği bildirilmiştir. Çalışmamızda midazolam grubunda, ağız kuruluğu 14, baş dönmesi 3, karın ağrısı 1, çift görme bir

hastada tespit edildi. Karın ağrısı olan hastada peptik ülser hikayesi vardı ve H2 reseptör blokleri ile ağrı kontrol altına alındı. Meperidin grubunda, ağız kuruluğu 16, baş dönmesi 3, bulantı 2, solunum sıkıntısı hissi 2, ateş basması 1 hastada tespit edildi. Morfin grubunda ise ağız kuruluğu 15, baş dönmesi 5, karın ağrısı 2, bulantı 4, bradikardi 2, göğüste döküntü 1 hastada mevcuttu. Bradikardi görülen hastaların birinde KAH 47/dak, diğerinde 49/dak'a kadar düştü. Herhangi bir hemodinamik bozukluğa neden olmayan bu durum her iki hastada da müdahaleye gerek kalmadan yaklaşık iki dakika içinde kendiliğinden düzeldi. Karın ağrısı gelişen iki hastanın postoperatif tetkiklerinde bir hastada multiple safra kesesi taşı tespit edildi, diğer hastada ise ağrıyı açıklayacak neden saptanmadı. Atropin kullandığımız grupta, 11 hastada ağız kuruluğu mevcuttu. Bütün gruplarda en sık ortaya çıkan yan etki ağız kuruluğu oldu. Meperidin grubunda ağız kuruluğunun daha çok görülmesini, atropine ek olarak meperidin de ağız kuruluğuna neden olabilmesine bağladık. Busse (23) bradikardi gelişiminin muhtemel olduğu durumlarda atropin gibi bir antikolinergik ajanın profilaktik olarak değil, bradikardi gelişmesi halinde kullanılmasının doğru olacağını söylemektedir.

Günümüzde kullanılan modern anesteziğin aşırı sekresyon artırıcı etkileri yoktur. Sekresyon artışının olmadığı bir durumda gereksiz yere antikolinergik bir ilacın kullanımına bağlı taşikardi gelişir. Bu durum hastalarda gelişebilecek hipovolemi, hipoksi ve yüzeysel anestezinin oluşturacağı taşikardinin tablosunu maskeler. Solunum yolu hastalığı olanlarda sekresyon koyulaşıp bronşları tıkayarak ateletazi yapabileceğinden antikolinergik ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır (24).

SONUÇ

Erişkin premedikasyonunda anksiyeteyi gidermede im midazolam, meperidin ve morfinin yeterli etkinlikte olduklarını tespit ettik. Atropinin ise endikasyon oldukça kullanılmasının doğru olacağını düşündük.

KAYNAKLAR

1. Kocatürk U: Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü. Sevinç Matbaası, Ankara, 1986, 609.
2. Davenport HT: Pediatric Anaesthesia. Whitefriars Press Ltd, London, 1980, 62.
3. Esener Z: Klinik Anestezi. Çiftbay Matbaası, Samsun, 1991, 78.
4. Gregory GA: Pediatric Anaesthesia. Churchill Livingstone, London, 1983, 423.
5. Snow JC: Manuel of Anaesthesia. Little Brown and Company, 1982, 11-18.
6. Cumruk H: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ders Kitabı. A. Ü. Tıp Fak. Bilimsel Yayınlar Serisi, 1986, 3-11.
7. Hoffman F: Data of File. La Roche Co Ltd Company, Basle, Switzerland, 1989, 17.
8. Costa E: The benzodiazepines from molecular biology to clinical practice. Raven Press, New York, 1983, 27:11.
9. Samuelson PN, Reves JG, Kouchoucos N, et al: Midazolam versus diazepam, hemodynamic comparison. Anaesthesiology, 59(abstr):53-3, 1980.
10. Gerecke M: Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. Br. J. Clin Pharmacol, 16:11, 1983.
11. Heizman P, Eckert M, Ziegler WH: Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. Br. J. Clin Pharmacol, 16:43, 1983.
12. Kayaalp O: Tibbi Farmakoloji. Feryal Matbaası, Ankara, 1988, 1790-1800.
13. Aykaç B: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ders Notları. Cerrahpaşa Tıp Fak, İstanbul, 1986, 28.
14. Ronald VH, Reves JG, Debra RN: Premedication with intramuscular midazolam; a prospective randomized double-blind controlled study. Anest. Analg, 61:933-7, 1982.
15. Biro P, Alon E, Weidman G, Pietzch S: Dose dependent effects of oral medication with midazolam. Pharmacology, 22:12, 1982.
16. Heytens L, Bossaert K: Prolonged (>1 week) sedation with midazolam ICU patients: Efficacy, safety and pharmacokinetics, Department of intensive care. Belgium, University Hospital, Antverb, Intensive Care Medicine, 21:93(A178), 1992.
17. Berendes E, Scherer R, Rotthore K, Prier T: Anxiolysis, sedation and stress reduction following premedication with midazolam in adults. A comparison with dipotassium colazepate and placebo. Anesthesist, 45:504-6, 1996.
18. Weindler J, Leblang S, Mohamed G, et al.: Perioperative follow up physiologic and cognitive functions after premedication with midazolam 3.75 mg in women for retrobulbar anaesthesia. Ophthalmologe, 93:1-59, 1996.
19. Kretz FJ, Gonzales I, Peiersky P: Oral premedication with colorazepate dipotassium, comparison with oral premedication with promethazine pethidine and atropine in adults. Anesthesist; 42(1):15, 1993.
20. Pauca AL: Effect of pethidine premedication and halothane anesthesia on upper limb blood flow. Br. J. Anesth; 68(6):621, 1992.
21. Ehrle UB, Hroschler B, Singer MV: Acceptibility of high colonoscopy using different premedication a comparison of midazolam versus midazolam and pethidine from the viewpoint of patient and physician. Z. Gastroenterol; 33:7/4, 1995.
22. Simpson KH, Tring IC, Ellif FR: An investigation of premedication with morphine given the buccal intramuscular route. Br. J. Clin Pharmacol; 27(3):377, 1989.
23. Busse J: Anesthesia with propofol in elderly and high risk patient s in focus of infusion. Prys-Roberts (ed), London, Current Medical Literature; 132, 1991.
24. Kayaalp O: Tibbi Farmakoloji. Ankara, Nüve Matbaası 1983; 1761.