

# Propofol-midazolam kombinasyonu ile sağlanan koindüksiyonun propofol indüksiyonu ile karşılaştırılması \*

## Comparison of coinduction with propofol-midazolam combination to induction with propofol

G. Ulufer SİVRİKAYA\*, Hale DOBRUCALI\*, Ayşe HANCI\*, Nevşin B.ARDA\*\*

\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

\*\* Kızılay Bayrampaşa Hastanesi Anestezi Bölümü

### ÖZET

**Amaç:** Anestezi indüksiyonunda birden fazla ilacın birlikte kullanımı "koindüksiyon" olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda, propofolün anestezi indüksiyonunda tek başına kullanımı ile midazolamla kombine olarak koindüksiyonda kullanımını karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Hastane Etik Kurulunun izniyle, ASA I-II grubundan 40 olgu randomize olarak propofol (Grup P) ve koindüksiyon (Grup K) gruplarına ayrıldı. İndüksiyon fentanil takiben kirpik refleksi kaybolana kadar verilen propofol ve atraküryumla gerçekleştirildi. Grup K'da Grup P'den farklı olarak propofol öncesi 0.03 mg / kg midazolam verildi. İdam propofol infüzyonu, O<sub>2</sub> içinde %33 N<sub>2</sub>O ile sağlandı. Hemodinamik parametreler indüksiyon öncesi ve sonrasında 3., 5., 10. ve 15. dakalarda, peroperatuar ve postoperatuar 15 dk aralıklarla takip edildi. İndüksiyon propofol dozu, propofole bağlı ağrı, derlenme, yan etkiler kaydedildi. Bulgular varyans analizi ve kikare testleriyle değerlendirilerek, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** İndüksiyon propofol dozu ile propofole bağlı ağrı insidansı Grup K'da anlamlı olarak düşüktü (p<0.05). Grup P'de Grup K'ye göre derlenme daha uzun ve yan etki sıklığı daha yüksek bulundu (p<0.05). Hemodinamik parametreler Grup P'de Grup K'ye göre indüksiyonda anlamlı düşüklük (p<0.05) olmakla birlikte, gruplar arasında peroperatuar ve postoperatuar anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Propofol ile midazolamın koindüksiyon için kombine kullanımı indüksiyonda propofolün tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında; propofolün indüksiyon dozunu azaltmış, derlenmeyi bir miktar uzatmış, yan etkilerin sıklığında azalma sağlamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Koindüksiyon, propofol, midazolam.

### SUMMARY

**Objective:** Anaesthesia induction with two or more drugs is defined as "coinduction". In our study we aimed to compare propofol administration for anaesthesia induction and combination with midazolam for coinduction.

**Study Design:** After the approval by the Medical Ethics Committee of our hospital, 40 patients in ASA I-II physical status randomized into two groups as propofol (Group P) and coinduction (Group C) groups. Anaesthesia was induced with fentanyl followed by propofol which was given till the loss of eyelash reflex and atracurium. In Group C 0.03 mg/kg midazolam was given before propofol different than Group P. Anaesthesia was maintained with propofol infusion and %33 N<sub>2</sub>O in O<sub>2</sub>. Haemodynamic parameters were recorded before induction and at 3., 5., 10. and 15. after induction and 15 min intervals per and postoperatively. Propofol dose at induction, propofol injection pain, recovery, side effects were also recorded. Results were analysed with analyses of variance and ki kare tests, p<0.05 was considered as significant.

**Results:** Propofol dose at induction and incidence of propofol injection pain were lower in Group C. Recovery and side effects were similar between groups. Although the haemodynamic parameters were lower in Group P than Group C at induction, these parameters were similar between the groups per and postoperatively.

**Conclusion:** Combination of propofol-midazolam for coinduction reduced dose of propofol for induction, prolonged recovery shortly and decreased the incidence of side effects compared to propofol administration for anaesthesia induction.

**Keywords:** Coinduction, propofol, midazolam.

### GİRİŞ

Koindüksiyon; anestezi oluşturmak için iki veya daha fazla ilacın birlikte uygulanması anlamına gelir. Bu teknikle kullanılan ajanların sinerjistik etkileşimleri ile her bir ilaç daha düşük dozda kullanılmakta, böylece tek ilaçlı indüksiyonla karşılaştırıldığında her bir ilacın istenmeyen veya olumsuz etkileri, bu tür etkilerin de sinerjik olmaması kaydıyla azaltılmış olmaktadır

### Yazışma Adresi:

G. Ulufer SİVRİKAYA  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
2.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği  
Tel: 0.212 231 22 09 / 1400

\* XXXIII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde (Mersin) poster olarak sunulmuştur.

**Tablo 1:** Olguların demografik özellikleri ve operasyon süreleri

	Grup P	Grup K
Cinsiyet ( K / E )	9 / 6	10 / 5
Yaş (yıl)	38.46 ± 6.51	37.33 ± 6.26
Ağırlık (kg)	67.33 ± 5.80	64.86 ± 6.88
Operasyon süresi (dk)	100.6 ± 6.96	98 ± 6.02

Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir.

**Tablo 2:** Grupların indüksiyonda hemodinamik parametreleri

	0.dk	3.dk	5.dk	10.dk	15.dk
SAB (mmHg)					
Grup P	129.3 ± 9.58	104.15 ± 8.54	105.7 ± 7.57	110.3 ± 7.09	114.7 ± 6.90
Grup K	129.6 ± 9.68	117.85 ± 9.81	118.2 ± 9.23	122.15 ± 5.97	123.65 ± 6.14
DAB (mmHg)					
Grup P	77.25 ± 5.35	64.7 ± 5.16	67.05 ± 5.48	70.7 ± 3.78	73.7 ± 4.64
Grup K	79.15 ± 5.96	75.65 ± 6.50	76.8 ± 6.99	77.55 ± 5.93	78.8 ± 3.60
KAH (vuru/dk)					
Grup P	78.85 ± 5.29	67.55 ± 3.69	68.75 ± 3.93	71.3 ± 3.37	73.7 ± 4.64
Grup K	79.15 ± 5.96	76.55 ± 6.67	75.95 ± 6.77	77.25 ± 6.06	77.9 ± 4.16

Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir.

**Tablo 3:** Derlenme kriterleri ve yan etkiler

	Grup P	Grup K
Derlenme kriterleri *		
Sözlü uyarana yanıt süresi (dk)	5.4 _ 0.98	6.0 _ 0.75
Oryantasyon zamanı (dk)	6.6 _ 1.04	7.2 _ 0.79
Yan etkiler ( n -- % )		
Enjeksiyon ağrısı	8 -- 53	5 – 33 ¶
Bulantı – kusma	2 -- 13	3 -- 20
Bradikardi	3 -- 20	1 -- 6
Taşikardi	--	--

\* Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir. (p<0.05 Grup K ile karşılaştırıldığında)

(1-4). Propofol günlük uygulamada sık kullanılan bir iv indüksiyon ajanıdır. Benzodiazepin grubundan olan midazolam ise bir dizi iv anestezi ilaçla sinerjik etkili olup, bir koindüksiyon ajanı olarak kullanımı, çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır (5-11). Propofolün midazolamla kombinasyonu farkında olma riskini ve propo-

fol dozunu, dolayısıyla yan etkilerini ve maliyetini azaltmaktadır (3).

Çalışmamızda propofol ile midazolamın koindüksiyon için kombine kullanımında indüksiyon, idame ve derlenme dönemine etkilerinin, propofolün indüksiyonda tek başına kullanımı ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastane Etik Kurulunun izniyle çalışmaya dahil edilen ASA I – II grubundan 30 olgu, randomize olarak propofol (Grup P) ve koindüksiyon (Grup K) gruplarına ayrıldı. İndüksiyonda hastalara 2 mikrog/kg fentanili takiben kirpik refleksi kayboluncaya kadar propofol verildi ve entübasyon için gerekli kas gevşemesi 0.5 mg/kg atraküryumla sağlandı. Grup K’ da Grup P’ den farklı olarak olgulara propofolden 2 dakika önce 0.03 mg/kg midazolam verildi. Anestezi idamesinde 3+5 lt/dk O<sub>2</sub>+N<sub>2</sub>O, 4-8 mg/kg/saat propofol infüzyonu ile fentanil ve atraküryumun tekrar dozları kullanıldı. İndüksiyon öncesi saptanan sistolik ve diastolik kan basınçları(SKB – DKB), kalp atım hızı(KAH) ve periferik oksijen saturasyonu(spO<sub>2</sub>) değerleri indüksiyonu takiben 3., 5., 10. ve 15. dakikalarda, daha sonra da peroperatuar ve postoperatuar 1.saatte 15’er dk. aralıklarla takip edildi. İndüksiyon propofol dozu, propofole bağlı oluşan ağrı görülen olgular kaydedildi. Derlenme kriterleri olarak olgularda sözlü uyarana yanıt ve oryantasyon zamanları ile yan etkiler olarak bulantı – kusma, KAH değişiklikleri takip edildi. Bulgular varyans analizi ve ki kare testleriyle değerlendirildi, p< 0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan iki gruptaki olguların demografik özellikleri ve operasyon süreleri bakımından aralarında fark gözlenmedi (Tablo 1).

İndüksiyon propofol dozu Grup P’de  $2.26 \pm 0.20$ , Grup K’da  $1.40 \pm 0.14$  mg/kg olup aradaki fark anlamlı idi (p<0.05). Propofole bağlı ağrı görülen olgu sayısı Grup K’ da Grup P’ ye (8 olguya-% 53- karşılık, 5 olgu-%33) göre anlamlı olarak düşüktü.

SKB, DKB ve KAH bakımından ilk 15 dakikalık takipte grup P’ de grup K’ya göre anlamlı olarak düşüklük saptandı (Tablo 2). Ancak peroperatuar dönemin devamında ve postoperatuar ilk 1 saatlik takiplerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Grupların spO<sub>2</sub> bakımından değerlerinde fark gözlenmedi.

Grupların derlenme kriterlerinin süreleri ve yan etkiler Tablo 3’de özetlenmiştir. Bu parametreler bakımından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

İki veya daha fazla ajanın anestezi indüksiyonu için kullanımı “koindüksiyon” olarak tanımlanmaktadır. Bu terim ilk olarak 1986’larda anestezi eğitimi almamış personelin sedasyon amacıyla yeni bir benzodiazepini opioid ile kombine ederek uygulamaları sırasında sinerjistik etkileşimleri ile beklenmeyen şekilde anestezi indüksiyonu gelişimi sonrası tanımlanmıştır. Günümüzde ise planlanmış koindüksiyon, anestezi uzmanları tarafından sinerjik etkiden yararlanmak amacıyla sıklıkla midazolam, fentanil, sufentanil, alfentanil ve propofol ile uygulanmaktadır (3). Koindüksiyon ile indüksiyon, idame ve derlenmeyi içerecek şekilde anestezinin tüm fazlarında gelişme sağlanabilir (3).

Anestezi indüksiyonu için ajanların kombinasyonunun kullanılması, her bir ajanın gerekli dozunu azaltmaktadır. Çalışmalar midazolamın tiyopental, metohexitan, propofol, ketamin, alfentanil ve fentanili de içeren, bir dizi iv anestetik ajanla sinerjik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (3, 5-12). Propofolün indüksiyon ajanı olarak kullanıldığı olgularda, midazolamın koindüksiyon amacıyla önerilen dozu 0.03 mg/kg (normal sağlıklı erişkin olgularda yaklaşık 2 mg) dir (3). Propofol ile midazolamın yalnız başına kombinasyonları (7, 8) ve/veya fentanil (13, 14), alfentanil (12, 15, 16) ile uygulandığı çalışmalarda propofolün indüksiyon dozunda yarıya yakın oranda azalma tespit edilmiştir. Çalışmamızda, benzer şekilde koindüksiyon grubunda indüksiyon propofol dozumuz, yalnız propofol ile indüksiyon yaptığımız gruba göre %38 oranında azalmıştır.

Hemodinamik parametreler bakımından takip edildiğinde midazolamın propofol ile koindüksiyonu sonrası kan basıncı değerlerinde azalma olduğu saptanmıştır (12, 13, 15, 17), ancak kontrol grubu olarak indüksiyonda tek başı-

na propofol kullanılan gruba (12, 13) veya propofol öncesi yine propofol ile ön yükleme yaptıkları gruba (15, 17) göre arada anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte yaşlı olgularda propofol-midazolam kombinasyonu sonucu oluşabilecek hemodinamik değişikliklere, özellikle hemorajik ve kardiyak şok gibi şiddetli hemodinamik bozuklukların varlığında dikkat edilmesi gerektiği çalışmalarla desteklenmektedir (14, 18, 19). Adams HA ve ark.nın (14) çalışmasında 60 yaşın üstündeki olgularda midazolam-propofol koindüksiyonu ile propofolün tek başına kullanımıyla sağlanan anestezi indüksiyonu sonrası kalp atım hızında her iki grupta anlamlı azalma olmakla birlikte, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda koindüksiyon uyguladığımız olgularda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde, propofol grubuna göre kan basıncı ve kalp atım hızında anlamlı azalma tespit edilmiş, ancak yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak indüksiyonda tek başına propofol uygulanan olgularda göre oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte bu fark klinik olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. Yine indüksiyonda oluşan bu fark idame ve derlenme dönemini de içerecek şekilde postoperatuar dönemde ortadan kalkmıştır.

Her bir ilacın eliminasyonun birbirinden bağımsız olduğu kabul edilecek olursa, daha düşük dozların kullanılmasının anesteziden ayılma hızını da artırması beklenir. Elwood T ve ark.nın (20) çalışmasında, kısa süreli cerrahi girişim geçirecek olgularda, iki farklı dozda midazolam (0.03 veya 0.06 mg/kg) ve kontrol grubu olarak salin sonrası alfentanil ve propofol ile anestezi indüksiyonu yapılmış, midazolam gruplarında gözünü açma zamanı gecikmele birlikte, taburcu olmaya hazır duruma gelme süresi bakımından fark saptanmamıştır. Dordovic B ve ark (12) ile Tighe E ve ark.nın (21) çalışmalarında da midazolam-propofol koindüksiyonu kontrol grubuyla (yalnız propofol ile gerçekleştirilen) karşılaştırıldığında, derlenme koindüksiyon sonrası bir miktar uzamış ancak bu fark klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda, benzer şekilde derlenme ko-

indüksiyon grubunda bir miktar uzamakla birlikte, her iki grup arasında benzer olarak değerlendirilmiştir.

2 mg'lık midazolam dozu sağlıklı yetişkin olgularda derlenmeyi etkilemezken, propofol öncesi midazolam dozunun 5 mg'a çıkarılması durumunda taburcu olma zamanında 20 dk civarında bir gecikmenin olacağı öngörülebilir denilmektedir (3).

Midazolamın propofolle kombinasyonu, propofol dozunu azaltarak yan etki insidansını azaltmaktadır (3). Propofol dozunun azalması ile koindüksiyon amacıyla opioidlerin propofole ilavesiyle oluşan bradikardi gelişim riskinin azalması da sözkonusu olmaktadır. Opioidlerin kullanımı aynı zamanda postoperatuar bulantı-kusma insidansını da artırmaktadır (3). Midazolam-propofol koindüksiyonunun, yalnız başına propofol indüksiyonuyla karşılaştırıldığı Dordovic B ve ark.nın (12) çalışmasında koindüksiyon grubunda yan etkilerde azalma saptanmıştır. Bir başka çalışmada da midazolam-propofol kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, midazolamın tiyopental kombinasyonunda indüksiyon ajanına alınan beklenmeyen yanıtların insidansı daha yüksek (22) bulunmuştur. Propofolün sık karşılaşılan bir diğer yan etkisi de enjeksiyon sırasında ağrı olup, insidansı el sırtında küçük venlerden injekte edildiğinde % 28, antekübital fossadaki büyük venlerden injekte edildiğinde % 6 olarak farklı değerlerde bildirilmektedir (23). Çalışmamızda koindüksiyon grubunda bradikardi insidansı daha düşük saptanmış, bunun nedeni olarak kullanılan propofol dozunun daha düşük olması düşünülmüştür. Yine benzer şekilde propofole bağlı enjeksiyon ağrısı insidansı her iki grupta yüksek olup, bu oran muhtemelen propofol dozunun daha düşük olması nedeniyle koindüksiyon grubunda propofol grubuna göre daha az oranda tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; propofol ile midazolamın koindüksiyon için kombine kullanımı indüksiyonda propofolün tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında; propofolün indüksiyon dozunu azaltmış, derlenmeyi bir miktar uzatmış, yan etkilerin sıklığında azalma sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Park GR, Godsiff L. Guest editorial: Induction of anaesthesia: one drug or two?: *Eur J Anaesthesiol Suppl* 12: 1, 1995.
2. Amrein R, Hetzel W, Allen SR: Co-induction of anaesthesia: the rationale. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 12: 5-11, 1995.
3. Whitman JG: Co-induction of anaesthesia: day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 12: 25-34, 1995.
4. Amrein R, Hetzel W, Allen SR: Co-induction of anaesthesia: the rationale. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995; 12: 25-34.
5. Vinik HR: Co-induction: A practical application of anesthetic drug interaction. *Curr. Opin Anaesthesiol* 1993; *Curr. Opin Anaesthesiol* 6(Suppl 1): 9-13, 1993.
6. Short TG, Plummer JL, Chui PT: Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth* 69: 162-7, 1992.
7. McClune S, McKay AC, Wright PMC, et al: Synergistic interaction between midazolam and propofol. *Br J Anaesth* 69: 240-45, 1992.
8. Short TG, Chui PT: Propofol and midazolam acts synergistically in combination. *Br J Anaesth* 67: 539-45, 1991.
9. Ben-Schlomo I, Abd-El-Khalim H, Ezry J, et al: Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 64: 45-7, 1990.
10. Tvevrskoy M, Ben-Schlomo I, Ezry J, et al: Midazolam acts synergistically with methohexitone for induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 63: 109-12, 1989.
11. Vandermeersch E, Van Aken H: A comparative study between midazolam and thiopental alone or with analgesic or neuroleptic as intravenous induction agents in general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 38(suppl 1): 23-32, 1987.
12. Dordevic B, Loncar-Stojiljkovic D, Ivanovic D, et al: Co-induction in ambulatory anaesthesia. *Vojnosanit Pregl*. 59: 609-14, 2002 (Abstract)
13. Cressey DM, Claydon P, Bhaskaran NC, Reilly CS: Effect of midazolam pretreatment on induction dose requirements of propofol in combination with fentanyl in younger and older adults. *Anaesthesia* 56: 108-13, 2001.
14. Adams HA, Vondergeit G, Schmitz CS, Hecker H: Sympathoadrenergic, hemodynamic and stress response during co-induction with propofol and midazolam. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35: 293-9, 2000.
15. Djaiani G, Ribes-Pastor MP: Propofol auto-co-induction as an alternative to midazolam co-induction for ambulatory surgery. *Anaesthesia* 54: 63-7, 1999.
16. Driver IK, Wiltshire S, Mills P, et al: Midazolam co-induction and laryngeal mask insertion. *Anaesthesia* 51: 782-4, 1996.
17. Anderson L, Robb H. A comparison of midazolam co-induction with propofol pre-dosing for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 1117-20.
18. Jones NA, Elliott S, Knight J: A comparison between midazolam co-induction and propofol pre-dosing for the induction of anaesthesia in the elderly. *Anaesthesia* 57: 649-53, 2002.
19. Romic P, Ignjatovic D, Rankovic M, et al: Total intravenous anaesthesia using remifentanyl and propofol with midazolam co-induction in laparoscopic surgery of the gallbladder. *Acta Chir Jugosl* 48: 48-51, 2001. (Abstract)
20. Elwood T, Huchcroft S, MacAdams C: Midazolam co-induction does not delay discharge after very brief propofol anaesthesia. *Can J Anaesth* 42: 114-8, 1995.
21. Tighe KE, Warner JA: The effect of co-induction with midazolam upon recovery from propofol infusion anaesthesia. *Anaesthesia* 52: 1000-4, 1997.
22. Driver IK, Wilson C, Wiltshire S, et al: Co-induction and laryngeal mask insertion. A comparison of thiopentone versus propofol. *Anaesthesia* 52: 698-700, 1997.
23. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, et al: A review of the safety and tolerance of propofol (Diprivan). *Postgrad Med J* 61: 152-156, 1985.