



Midazolam ve Propofolün Sedasyon ve Hemodinami Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Hemodynamic and Sedation Effects of Midazolam and Propofol

Şermin Eminoğlu, Nedret Ergüven*, Emel Koçergür*, Pınar Yavaşca*, Ecder Özenç*, Derya Karasu, Canan Yılmaz

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmamızda, spinal anestezi uygulanan hastalara sedasyon oluşturmak amacıyla verilen midazolam ve propofolün sedasyon kalitesi, kardiyovasküler sistem ve respiratuvar sistem üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Yirmi-70 yaş arası, ASA I-III 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalara spinal anestezi işleminden sonra grup M'de 0,05 mg/kg bolus midazolam dozunu takiben 0,05 mg/kg/sa midazolam infüzyonu; grup P'de 1 mg/kg bolus propofol dozunu takiben 2,5 mg/kg/sa propofol infüzyonu başlanarak, istenilen sedasyon düzeyine ulaşıncaya kadar dozlar gerektiğinde titre edildi. Hastaların kan basınçları, kalp hızları, SpO₂, solunum sayısı değerleri, sedasyon skorları ve oluşan yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Kan basınçları, kalp hızları ve SpO₂ değerleri bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup M'de solunum sayısı ortalamasının grup P'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Sedasyon skorları değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Yan etki karşılaştırmasında sadece solunum yüzeyleşmesi grup P'de (n=6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç: Sedasyon amacıyla kullanılan propofol ve midazolam, hemodinamik ve solunumsal parametreleri minimal etkiler ve hasta konforu açısından da her iki ilacın uyguladığımız dozlarda birbirine üstünlüğü olmadığı düşüncesindeyiz. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 20-3*)

Anahtar Sözcükler: Sedasyon, propofol, midazolam

Abstract

Aim: In this study, we compared the sedation quality and cardiovascular and respiratory system effects of midazolam versus propofol in patients undergoing spinal anesthesia.

Methods: 40 ASA I-III patients aged 20-70 years were enrolled. After spinal anesthesia, in group M (n=20), 0.05 mg/kg/hr midazolam infusion following 0.05 mg/kg bolus of midazolam and, in group P (n=20), 2.5 mg/kg/s propofol infusion following 1 mg/kg bolus dose of propofol following were started and titrated until the intended level of sedation was achieved. Blood pressure, heart rate, SpO₂, respiratory rate, sedation scores and side effects were recorded.

Results: There was no statistically significant difference in blood pressure, heart rate and SpO₂ values between the groups. In group M, the mean respiratory rate was significantly lower than in group P. There was no significant difference in sedation scores between the groups. In comparison of side effects, only superficial breathing was observed to be significantly higher in group P than in group M.

Conclusion: Propofol and midazolam used for sedation have minimum effects on hemodynamic and respiratory parameters. We assume that there is no significant difference between these two drugs in terms of patient comfort. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:20-3*)

Key Words: Sedation, propofol, midazolam

Giriş

Spinal anestezi; spontan solunumun devam etmesi, yutma, öksürme gibi koruyucu reflekslerin korunması, postoperatif dönemde erken mobilizasyon, solunumsal komplikasyonun minimal olması, analjezinin devam etmesi ve hastanede kalış süresinin kısaltılması gibi birçok avantajı mevcuttur. Ancak operasyon süresince uyanık kalmak hastaların çoğunda cerrahi işlemi farkına varma ve ağrı duyma endişesini doğurmaktadır. Hastalar bu nedenle yoğun stress ve anksiyete yaşamaktadır. Bu olumsuzluklar, hastaların operasyon süresince sedatize edilmesi ile giderilebilmektedir (1). Rejyonel anestezide sedasyon için en uygun ajan ve en uygun sedasyon seviyesi her hasta için farklıdır. Bunların seçimi operasyon türüne, hastanın genel sağlık durumuna, cerrahın ve anesteziyologun deneyimine göre yapılmalıdır. İyi bir sedasyon ajanının yan etkileri az olmalı, operasyon sonrası erken ve kaliteli derlenme sağlamalı, inaktif metabolitleri az olmalı ve resedasyona yol açmamalıdır. Propofol geniş dağılım volümü, doku afinitesinin yüksek olması, klirensinin hızlı olması, erken ve kaliteli derlenme sağlaması nedeniyle özellikle gününbirlik hastalarda sedasyon için tercih edilir (2). Midazolam; anksiyolitik ve amnezik etkisi bulunan, kısa eliminasyon süresi ve inaktif metabolitleri olan, resedasyon olasılığı az olduğu için tercih edilen bir diğer sedatif ajandır (3).

Çalışmamızın amacı; ürolojik girişimlerde spinal anestezi uygulanan hastalara sedasyon oluşturmak amacıyla verilen propofol ve midazolamın sedasyon kalitesi, kardivasküler sistem ve solunum sistemi üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

Yöntemler

Etik Kurul onayından sonra elektif olarak ürolojik operasyon planlanan, ASA I-III, 20- 70 yaş arası 40 hasta bilgilendirilmiş onamları alınarak kapalı zarf tekniği ile randomize edilerek çalışmaya dahil edildi. Spinal anesteziye kontrendikasyonu olan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan, allerji öyküsü ve narkotik ilaç alışkanlığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Premedikasyon uygulanmayan hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra, EKG, non invaziv kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), solunum sayısı (SS) monitörize edildi. Bazal kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), SS, SpO₂ ve sedasyon skorları kaydedildi. 20 G kanül ile periferik damar yolu kanülasyonu yapılarak 500 ml izotonik solüsyonu ile hidrasyon yapıldı. Oturur pozisyonda orta hat üzerinden L₄-L₅ mesafesinden 25 G iğne ile girilerek 2 ml %0,5 hiperbarik bupivakain ile spinal anestezi yapıldı. Maske ile hastalara 2 L/dk O₂ uygulandı. Sensorial blok düzeyi pin-prick testi ile değerlendirildi. Blok T10 düzeyine ulaştıktan sonra;

Grup M; 0,05 mg/kg bolus midazolam dozunu takiben 0,05 mg/kg/sa infüzyona başlanarak gereğinde dozda titrasyon sağlandı.

Grup P; 1 mg/kg bolus propofol dozunu takiben 2,5 mg/kg/sa infüzyona başlanarak, gereğinde dozda titrasyon sağlandı.

Hastalar 5 puanlı sedasyon skalası ile değerlendirilip sedasyon düzeyinin 3 olması hedeflenerek gerektiğinde sedatif ajanın infüzyon dozu titre edildi (Tablo 1). Spinal anestezi ve sedasyon işlemi sırasında ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi. OAB başlangıç değerinin %30'undan fazla düştüğünde 5 mg efedrin ve KAH <50 olduğunda ise 0,5 mg atropin yapıldı. Sedatif ajanların infüzyonu operasyon bitiminden 10 dk önce kesildi. Hastaların, spinal blok öncesi, sedasyon başlandıktan sonra 1., 5., 10., 15., 20., 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5., 10. dk ve postoperatif 1., 5., 10. dk SAB, DAB, OAB, KAH, SS, SpO₂ ve sedasyon skorları kaydedildi. Modifiye Aldrete Skoru ile değerlendirilerek skor 9 ve üzerinde ise hastalar güvenli olarak servise gönderildi.

İstatistiksel Analiz

SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Ortalama, Standart sapma, t-Student Testi, Mann Whitney U Testi, Paired t Testi ve Ki-Kare Testi kullanıldı. Sonuçlar p<0,05 düzeyinde anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Kırk hasta istatistiksel değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi. Gruplar arasında hiçbir dönemde KAH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Grup M'de blok öncesi dönem haricinde diğer dönemlerde KAH değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Grup P'de sedasyon başlandıktan sonra 1. dk ve sedasyon kesildikten sonra 5. ve 10. dk KAH değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05).

Grup P'de postoperatif 1. dk ve 5. dk SAB değerleri grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). Gruplar arasında diğer dönemlerde SAB değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Grup M'de blok öncesi dönem haricinde diğer dönemlerde SAB değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Grup P'de blok öncesi dönem haricinde diğer dönemlerde SAB değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05).

Grup P'de sedasyon başlandıktan sonra 1. dk, postoperatif 1. ve 5. dk OAB değerleri grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). Grup M'de tüm dönemlerde OAB değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Grup

Tablo 1. Beş Puanlı Sedasyon Skalası

Skor	1 Sedasyon Düzeyi
1	Tamamen uyanık ve oryante
2	Uyanık, uykuya meyilli
3	Uyuyor, fakat sesli uyarılarla kolayca uyandırılabilir
4	Uyuyor, fiziksel uyarılarla uyandırılabilir
5	Uyuyor, sesli ve fiziksel uyarılarla uyandırılmıyor

Tablo 2. Olguların gruplara göre demografik verileri (ortalama ± SS, Sayı)

Skor	Grup M (n=20)	Grup P (n=20)
Yaş (yıl)	56,05±20,32	63,60±11,30
VKİ	26,10±3,63	26,10±2,75
Cinsiyet (E/K)	19/1	19/1
ASA (I/II/III)	6/6/8	4/10/6

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, E: Erkek, K: Kadın, ASA: American Society of Anesthesiologists, p>0,05

P'de blok öncesi dönem haricinde diğer dönemlerde OAB değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$).

Grup P'de sedasyon başladıktan sonra 15. ve 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5. ve 10. dk SS grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Gruplar arasında diğer dönemlerde SS bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Grup M'de; sedasyon başladıktan sonra 1., 5., 10., 15., 20., 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5. ve 10. dk ve postoperatif 1. dk SS değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Grup P'de; sedasyon başladıktan sonra 1., 5., 10., 15., 20., 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 5. dk SS değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$).

Grup M'nin sedasyon başladıktan sonra 5. dk ve postoperatif 5. dk SpO₂ değerleri grup P'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup M'de; sedasyon başladıktan sonra 5., 15. ve 30 dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5. ve 10. dk, postoperatif 1., 5. ve 10. dk, SpO₂ değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup P'de; sedasyon kesildikten sonra 1. ve 5. dk SpO₂ değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sedasyon skoru karşılaştırmasında ise her iki grupta da istenilen sedasyon düzeyine ulaşılmasında bir farklılık bulunmadı. Postoperatif dönemde bakılan sedasyon skorlarında da grup M'nin sedasyon skorunun yine anlamlı olmamakla birlikte diğer gruptan yüksek bulundu.

Yan etkiler açısından gruplar arasında bulantı, kusma, bradikardi, hipotansiyon ve aritmi sıklıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Solunum

yüzyelleşmesi grup P'de (n=6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tartışma

Çalışmamızda ürolojik girişimlerde spinal anestezi uygulanan hastalara sedasyon oluşturmak amacıyla verilen propofol ve midazolamın sedasyon kalitesi, kardivasküler sistem ve solunum sistemi üzerine etkileri karşılaştırıldı. Grup P'de postoperatif 1. dk ve 5. dk SAB değerleri grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup P'de sedasyon başladıktan sonra 15. ve 30. dk, sedasyon kesildikten sonra 1., 5. ve 10. dk SS grup M'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup M'nin sedasyon başladıktan sonra 5. dk ve postoperatif 5. dk SpO₂ değerleri grup P'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Propofol ve midazolam kullanılarak yapılan bir çalışmada KAH'da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamızda KAH değerleri açısından bu çalışma ile uyumluluk göstermektedir.

Sedasyon uygulanan hastalarda hipotansiyon gelişmesi önemli problemler arasında yer alır. Sherry ve ark.'nın sedasyon amacıyla 0,24-0,76 mg/kg/sa propofol ve 0,012-0,018 mg/kg/sa midazolamı fentanil ile kombine olarak infüzyon uyguladıkları çalışmada iki grup arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen hipotansiyon riskinin propofol grubunda daha fazla olduğunu saptamışlardır (5). Öztürk ve ark. 1 mg/kg/sa propofol ve 0,05 mg/kg/sa midazolam sedasyonu sonrasında propofol infüzyonu uygulanan hastalarda SAB'da anlamlı derecede azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (6). 0,5-1 mg/kg iv propofol ve 0,05-0,1 mg/kg iv midazolam bolus dozu tekrarlanarak yapılan bir çalışmada iki grup arasında SAB karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (2). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında postoperatif dönem haricinde diğer dönemlerde SAB değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Yaddanapudi ve ark. 60 yaş üstü hastalarda spinal anestezi sonrası propofol grubunda 0,4 mg/kg bolus ve 3 mg/kg/sa infüzyon, midazolam grubunda 0,02 mg/kg bolus ve 0,06 mg/kg infüzyon uygulamışlardır. Propofol grubunda anlamlı derecede yüksek oranda hipotansiyon gelişmiştir (7). Hipotansiyonun bizim çalışmamızdan farklı olarak propofolde fazla olması yaş ortalamasının bizimkinden fazla olmasına ve propofölü infüzyon dozunun daha fazla olması olabilir.

Sedatif ajanların dikkat edilmesi gereken yan etkilerinden birisi de solunum depresyonudur. Solunum depresyonunu gösteren parametreler SpO₂ ve solunum sayısıdır. Yamakage ve ark. spinal anestezi altında 1 mg/kg/sa propofol ve 0,05 mg/kg/sa midazolam ile sedasyon uyguladıkları hastalardaki respiratuvar değişiklikleri ve

arter kan gazlarını incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda propofol infüzyonu sonrasında hastaların tidal volüm ve PaO₂ değerlerinin azaldığını belirtmişlerdir (8). Biz de çalışmamızda propofol grubunda hastaların ilaç sonrası solunum sayılarının artmasının tidal volüm ve PaO₂ değerlerinin azalması nedeniyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Ancak arter kan gazı almadığımız için bunu kesin olarak değerlendirememekteyiz. Monara ve ark. da benzer olarak yaptığı çalışmada 0,07 mg/kg/sa midazolam sedasyonunda 2 L/dk O₂ verilen hastalarda SpO₂'nin düşmediğini belirtmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda da tüm hastalara maske yolu ile 2 L/dk O₂ uygulanmış ve gruplar arasında SpO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonuç Monara'nın çalışmasıyla uyumluluk göstermekte olup sedasyon uygulanan tüm hastalarda O₂ uygulamasının ve monitörizasyonunun gerekliliğini vurgulamaktadır.

Midazolam ve propofol arzu edilen sedasyon seviyelerini sağlamak için infüzyona uygun, kolay titre edilebilir ajanlardır. Çalışmamızda arzu edilen sedasyon seviyesine her iki ajanda da kolaylıkla ulaşılmış ve gruplar arasında sedasyon skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çelikel tarafından yapılan çalışmada da midazolam uygulanan grupta propofol uygulanan gruba göre ilaç sonrası 1. dk sedasyon seviyesi daha düşük olmasına karşın ilerleyen dönemlerde bizim çalışmamıza benzer olarak istenilen sedasyon düzeyine ulaşıldığı belirtilmiştir (4).

Bagdadi yaptığı çalışmada 2 mg/kg bolus propofol uyguladığı grupta apne gözlerken, 0,07 mg/kg bolus midazolam uyguladığı grupta solunum depresyonu gelişmediğini belirtmektedir (10). İki mg/kg bolus propofol ve 0,1 mg/kg bolus midazolam uygulanan bir çalışmada hiçbir grupta apneye rastlanmamıştır. Sadece propofol indüksiyonunu izleyen 1-2 dk. içerisinde solunumda müdahale gerektirmeyen hafif yüzeleşme gözledikleri belirtilmiştir (4). Nishiyama ve ark. 0,1 mg/kg bolus midazolam sedasyonu ile hastalarda respiratuvar yan etki gözlemediklerini belirtmişlerdir (11). Solunum yüzeleşmesi çalışmamızda propofol grubunda (n=6) anlamlı düzeyde yüksek gözlenirken, midazolam grubunda hiçbir olguda rastlanmamıştır. Çalışmamızda propofol ile sedasyonda müdahale gerektirmeyen hafif yüzeleşme

görünmesine rağmen, hayatı tehdit ede apne hiçbir grupta gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; spinal anestezi uygulanan hastalarda sedasyon amacıyla midazolam ve propofol kullanılması kardiyak ve respiratuvar değişikliklere yol açabileceğinden mutlaka monitörizasyon gereklidir. Hemodinamik ve solunumsal parametrelere etkisinin minimal olması ve hasta konforu açısından her iki ajanın da güvenle kullanılabilceğini vurgulamaktayız.

Kaynaklar

1. Patki A, Shelgaonkar VC. A Comparison of Equisedative Infusions of Propofol and Midazolam for Conscious Sedation During Spinal Anesthesia-A Prospective Randomized Study J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011;27:47-53.
2. Arıboğan A, Ünlügenç H, Reyhan E. Lokal Anestezi Sırasında "Bilinçli Sedasyon" Uygulaması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1999:537-44.
3. Tüfekçiođlu S, Bozkırlı F. Spinal Anestezi Esnasında Sedasyonun BIS ile Monitörizasyonu. Anestezi Dergisi 2004;12:277-83.
4. Çelikel N. Bupivakain ile Spinal Anestezi Uygulamasında Propofol ve Midazolam ile Sedasyon Sağlanması, İntratekal Fentanil İlavasının Sedasyon ve Analjezi Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 1997.
5. Sherry KM, McNamara J, Brown JS, Drummand M. An Economic Evaluation of Propofol / Fentanyl Compared with Midazolam / Fentanyl on Recovery in the ICU Following Cardiac Surgery. Anaesthesia 1996;51:312-7.
6. Öztürk T, Caka A, Gülerce G. Sedation for Fiberoptic Bronchoscopy, Fewer adverse Cardiovascular Effects with Propofol than with Midazolam, Schmertssther 2004;39:597-602.
7. Yaddanapudi S, Batra YK, Balagopal A, Nagdeve NG. Sedation in patients above 60 years of age undergoing urological surgery under spinal anesthesia: Comparison of propofol and midazolam infusions. J Postgrad Med 2007;53:171-5.
8. Yamakage M, Kamada Y, Tariyabe M. Changes in Respiratory Pattern and arterial Blood Gased During Sedation with Propofol and Midazolam in Spinal Anaesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 1999;11:375-9.
9. Manara AR, Smith DC, Nixon C. Sedation During Spinal Anaesthesia, A Case for the Routine Administration of Oxygen. British Journal of Anaesthesia 1989;63:343-5.
10. Bağdadi C. Spinal Anestezide Sedasyon Amacıyla Uygulanan Propofol ve Midazolamın Stres Parametreleri Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. İstanbul 1994:25-35.
11. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Sedation Guidelines for Midazolam Infusion During Combined Spinal and Epidural Anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 2004;16:568-72.