

Premedikasyonda Midazolam, Diazepam ve Plasebonun Anksiyolitik Etkilerinin Karşılaştırılması

Dr. Nergiz Küçük*, Dr. Yahya Ulaş**, Psik. Şenbak Çetin**, Dr. Sebahattin Uslu*

Premedikasyonda kullanılan midazolam, diazepam ve plasebonun anksiyeteyi gidermedeki etkilerini karşılaştırdığımız, ASA I-II grubundan genel cerrahi operasyonuna alınacak 45 hasta çalışmaya alındı. Tüm olgulara bazal anksiyete skorunu tespit etmek amacı ile "durumsal-sürekli anksiyete ölçeğini (State-Trait Anxiety Inventory-STAI) uyguladık. Tedavi öncesi anksiyeteyi belirlemek için de "Hamilton Anxiety Test (HAT)" ve Anksiyetenin Vizüel Analog Skalasını (AVAS) uyguladık. Ameliyathanede midazolam grubuna 0.08 mg/kg midazolam i.m. ve 0.5 mg atropin sülfat i.m., diazepam grubuna 0.15 mg/kg diazepam i.m.ve 0.5 mg atropin sülfat i.m., plasebo grubuna da 0.5 mg atropin sülfat i.m. olarak yapıldı. Enjeksiyonlardan 45 dakika sonra HAT ve AVAS tekrar yapıldı ve kaydedildi. Midazolam grubu diazepam ve plasebo grubu ile karşılaştırıldığında premedikasyon sonrasında premedikasyon öncesine göre HAT ve AVAS'ta istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu($p<0.05$). Diazepam grubu ile plasebo grubu karşılaştırıldığında HAT ve AVAS'taki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p>0.05$). Subjektif ve davranışsal testlerin sonucuna göre midazolamın anksiyolitik etkisinin diazepam ve plaseboya göre daha fazla olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Premedikasyon, Midazolam, Diazepam, Anksiyete

A Comparison of Anxiolytic Efficacy of Midazolam and Diazepam with Placebo Used as Premedicant

We have compared the anxiolytic effect of midazolam and diazepam with placebo. 45 patients, ASA I or II, in three groups were studied. Pretreatment evaluation was performed on the day before surgery using measurements of subjective (Anxiety Visual Analogue Scale-AVAS) and behavioural (Hamilton Anxiety Test-HAT) variables. At the operating theatre, patients received 0.08 mg/kg i.m. midazolam, 0.15 mg/kg diazepam i.m. or placebo. Tests were repeated 45 minutes after premedication. We found that diazepam and placebo are equally effective and midazolam is more anxiolytic than diazepam and placebo.

Key Words: Premedication, Midazolam, Diazepam, Anxiety

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD.

2-6 Kasım 1994 tarihlerinde İstanbul'da yapılan XXVIII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde tebliğ edilmiştir.

Anestezistler peroperatif dönemde vücudun strese yanıt olarak ortaya çıkardığı katekolamin salınımının fizyolojik etkileriyle karşılaşılır. Anksiyete ve stres cevabın önlenmesi kardiopulmoner rezervi azalmış olan hastalarda daha da önem kazanır(1,2).

Midazolam ve diazepam diğer benzodiazepinler gibi sedatif, hipnotik ve anksiyolitik etkiye sahiptir(3,4). Ancak bazı araştırmacıların plasebodan daha etkili olmadığı yolunda bildirimlerine rastlanmaktadır (5-7).

Bu çalışmada premedikasyonda kullanılan midazolam, diazepam, plasebonun anksiyeteyi gidermedeki etkileri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulunun onayı alınarak yapıldı. ASA I-II grubundan genel cerrahi operasyonuna alınacak 45 hasta 3 gruba ayrıldı. Malignitesi olan, psikiyatrik problemlili, uzun süredir hastanede yatmakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Hastalar premedikasyon için ameliyat öncesi gün muayene edildiler ve bazal anksiyete skorunu tespit etmek amacı ile "durumsal-sürekli anksiyete ölçeğini (State - Trait Anxiety Inventory - STAI) uyguladık(8,9) (Şekil 1). Tedavi öncesi anksiyeteyi belirlemek için de "Hamilton Anksiyete Test (HAT)"

(Şekil 2) ve Anksiyetenin Vizüel Analog Skalasını (AVAS) (0-10 cm, Hiç endişem yok- Aşırı endişeliyim arasında işaretlemeleri istendi). Hastalardan plasma kortizol düzeyi bakılmak üzere kan alındı. Ameliyathanede midazolam grubuna 0.08 mg/kg midazolam i.m. ve 0.5 mg atropin sülfat i.m., diazepam grubuna 0.15 mg/kg diazepam i.m. ve 0.5 mg atropin sülfat i.m., plasebo grubuna da 0.5 mg atropin sülfat i.m. olarak yapıldı. Enjeksiyonlardan 45 dakika sonra HAT ve AVAS tekrar yapıldı ve kaydedildi. Kortizol düzeyi bakılmak üzere kan alımı tekrarlandı. Hastalar EKG ve non invaziv ossilometrik metodla kan basıncı ölçümleri için monitorize edildi. Preoperatif ve postoperatif değerlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında student's t test kullanıldı. VAS ve HAT ise Wilcoxon test kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel hesaplamalar IBM uyumlu bir bilgisayarda Minitab paket istatistik programı ile yapıldı.

BULGULAR

Üç grup arasında yaş, ağırlık ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Midazolam grubu diazepam ve plasebo grubu ile karşılaştırıldığında premedikasyon sonrasında premedikasyon öncesine göre HAT (Grafik 1) ve AVAS'ta (Grafik 2) istatistiksel olarak anlamlı

Şekil 1. STAI formu

	Hemen hiç	Biraz	Oldukça	Tamamiyle
1-Kendimi sakin hissediyorum	()	()	()	()
2-Kendimi emniyette hissediyorum	()	()	()	()
3-Huzursuzum	()	()	()	()
4-Pişmanlık duygusu içindeyim	()	()	()	()
5-Kendimi rahat hissediyorum	()	()	()	()
6-İçimde bir sıkıntı hissediyorum	()	()	()	()
7-İlerde olabilecek kötü olayları düşünerek üzülüyorum	()	()	()	()
8-Kendimi dinlenmiş hissediyorum	()	()	()	()
9-Kendimi kaygılı hissediyorum	()	()	()	()
10-Kendimi rahatlık içinde hissediyorum	()	()	()	()
11-Kendime güvenim olduğunu hissediyorum	()	()	()	()
12-Kendimi sinirli hissediyorum	()	()	()	()
13-İçimde bir huzursuzluk var	()	()	()	()
14-Çok gergin olduğumu hissediyorum	()	()	()	()
15-Sükunet içindeyim	()	()	()	()
16-Halimden memnunum	()	()	()	()
17-Endişe içindeyim	()	()	()	()
18-Kendimi fazlasıyla heyecanlı ve şaşkın hissediyorum	()	()	()	()
19-Kendimi neşeli hissediyorum	()	()	()	()
20-Keyfim yerinde	()	()	()	()

düşüş bulundu($p<0.05$). Diazepam grubu ile plasebo grubu karşılaştırıldığında HAT ve AVAS'taki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi($p>0.05$). Ayrıca plazma kortizol düzeyleri premedikasyon sonrasında öncesine göre her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermedi. STAI skorları midazolam grubunda 20-64 puan (median 41), diazepam grubunda 18-59 puan (median 39) olarak bulundu.

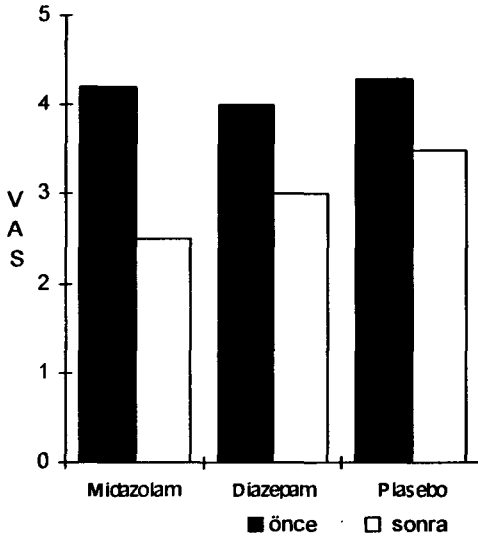
TARTIŞMA

Anksiyetenin subjektif ölçekleri olabilecek plasma katekolamin düzeyi ve kortizol seviyelerindeki değişikliklerle ilgili değişik çalışmalar yapılmıştır. Fell ve ark. linear analog anksiyete skorundaki değişikliklerle plazma adrenaline konsantrasyonu değişiklikleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Premedikasyon amacıyla diazepam veya papaveratümla birlikte hyoscine kullanmışlar. Subjektif anksiyete ve plazma noradrenalin

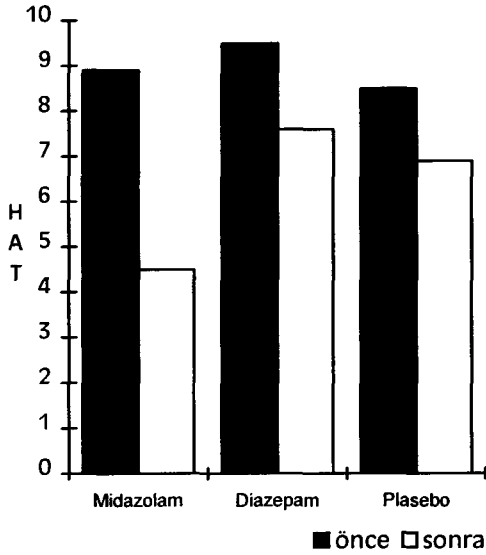
Şekil 2. Hamilton anksiyete testi

ADI VE SOYADI:..... PROT. NO:..... TARİH:...../...../.....

1-Anket sıra No:					
2-Yaş: 16-30() 31-45() 46-60() 60 üstü()					
3-Cinsiyet: Kadın() Erkek()					
	Var	Yok		Var	Yok
4-Anksiyeteli mizaç a-İç sıkıntısı b-Endişe, vesvese, felaket hissi			12-Kardiyovasküler semptomlar a-Göğüste ağrı b-Taşikardi ve ekstrasistol		
5-Gerginlik a-Ajıtasyon b-Huzursuzluk, rahatlama c-Çabuk yorulma d-Ağlama			13-Respiratuar semptomlar a-Göğüste tazyik ve sıkıntı b-İç çeker gibi nefes alma, hava açlığı c-Hiperventilasyon		
6-Uykusuzluk a-Uykuya dalamamak b-Rahatsız ve korkulu uyku c-Yorgun ve uykuya doymamış uyanma			14-Gastrointestinal semptomlar a-Disfaji b-Mide ağrısı c-Bulantı, kusma d-Kabızlık e-İshal f-Kilo kaybı		
7-Fobiler			15-Ürogenital semptomlar a-Sık sık idrar yapma b-Amenore c-Frijidite, empotans d-Menoraji		
8-Kognitif semptomlar a-Konsantrasyon güçlüğü b-Hafıza zayıflığı			16-Nörovegetatif semptomlar a-Baş ağrıları b-Ağız kuruluğu c-Yüzün solgunluğu d-Terleme e-Yanakların kızarması		
9-Depresyonlu mizaç a-Erken uyanma b-Hüzün ve elemine artması c-Ümitsizlik ve karamsarlık d-Etrafa ilginin azalması			17-Davranış değişiklikleri a-Bir yerde rahat duramamak b-Herhangi bir şeyle oynamak c-Çatık kaş d-Sık sık yutkunma ve geğirme e-Ekzoftalmi f-Pupillalarda genişleme g-Tremor		
10-Müsküler semptomlar a-Kas ağrısı ve spazmlar b-Seğirmeler ve iğnelenmeler c-Titretilme			18-Diürenal değişimler a-Semptomlar sabah şiddetli b-Semptomlar akşam şiddetli		
11-Hissi semptomlar a-Kulak çınlaması b-Nabızın hissedilmesi c-Halsizlik d-Sıcak ve soğuk basması					



Grafik 1: Her üç grupta premedikasyon öncesi ve sonrası VAS değerleri



Grafik 2: Her üç grupta premedikasyon öncesi ve sonrası HAT değerleri

düzeylerinde değişiklik tespit etmemişler. Hatta heriki grupta plazma adrenalin konsantrasyonunda %40 artış bulmuşlardır (7).

Plazma kortizol düzeyleri akut stresli durumlarda artar. Ancak değişik çalışmalarda anksiyolitik tedavi ile kortizol artışının

baskılanmadığı gösterilmiştir(1,5). Bizim çalışmamızda da kortizol düzeylerinde premedikasyona bağlı değişiklik tespit edilemedi.

Yapılan çalışmalarda midazolam diazepam göre kısa süreli etkili, daha güçlü amnezik, sedatif ve anksiyolitik bulunmuştur(9,10,11). Bu özellikleri nedeni ile artmış anksiyete durumlarında tercih edilebileceği belirtilmektedir.

Keith ve ark. midazolamı hasta kontrollü anksiyolizis diye adlandırdıkları yöntemle yoğun bakımda anksiyete gidermek amacıyla kullanmışlar. Sonuçta subjektif anksiyete değerlerinde ve analjezik gereksiniminde önemli sayılabilecek düşmeler sağlamışlardır (12).

Diazepamın i.v. kullanımı sıklıkla tromboflebite neden olduğundan uygun değildir. Oral ve i.m. kullanımında da ilacın emilimini etkileyen faktörler vardır. Atropin ve bir opioid analjezikle birlikte alınan oral diazepamın plazma seviyesi beklenenden düşüktür (13). Kas içi enjeksiyon gluteal bölgede uygun şekilde yapılırsa diazepam normal plazma düzeyine ulaşabilir (14). Bu açıdan, Reinhard ve ark. yaptıkları çalışmada diazepamı i.m. yolla kullanmışlardır (10).

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla, midazolamın özellikle anksiyetenin giderilmesinin önemli olduğu olgularda tercih edilebileceği, diazepamın ise kullandığımız bu dozda plasebodan daha fazla anksiyolitik etkili bulunmadığını tespit ettik.

KAYNAKLAR

1. Weissman C.: The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308-327
2. Weissman C, Hollinger I.: Modifying systemic responses with anesthetic techniques. *Anesthesiol Clin North Am* 1988;6:221-236
3. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblat DJ.: Midazolam: Pharmacology and Uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-324
4. Pollard Bj, Healey TEJ.: Preoperative preparation, concurrent drug therapy and premedication. Nimmo WS and Smith G. Eds(In): *Anesthesia Volume 1*, Blackwell Scientific Publications, pp 430-447
5. Wikinski S, Lombardo M, Medina JH, Rubio MC.: Lack of anxiolytic effect of diazepam in pre-anesthetic medication. *Br J Anaesh* 1994;72:694-696.

6. Forrest WH, Brown CR, Brown BW.: Subjective responses to six common preoperative medications. *Anesthesiology* 1977; 47:241-247.
7. Fell D, Derbyshire DR, Maille CJ, Larsson IN, Ellis R, Achola KJ, Smith G.: Measurement of plasma catecholamine concentrations. An assessment of anxiety. *Br J Anaesth* 1985;57(8):770-774
8. Spielberger CD.: *Manual for the State-Trait-Anxiety Inventory (Self Evaluation Questionnaire)*. Consultant Psychologist Press. 1970.
9. Öner N.: Durumluluk-Sürekli-Kaygı Envanterinin Türk toplumundaki geçerliliği. Hacettepe Üniversitesi Sosyal ve İdari Bilimler Fakültesi Psikoloji Bölümü, Doçentlik Tezi. 1967.
10. Reinhart K, Dallinger-Stiller G, Denhart R, Heinemayer G, Eyrich K.: Comparison of midazolam, diazepam and placebo i.m. as premedication for regional anesthesia. A randomized double-blind study. *Br J Anaesth* 1985;57(3):294-299
11. Pippingskold K, Lehtinen AM, Laatikainen T, Hanninen H, Korttilla K.: The affect of orally administered diazepam and midazolam on plasma beta endorphin, ACTH and preoperative anxiety. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35(2):175-180
12. Loper KA, Ready B, Brody M.: Patient-controlled anxietyolysis with midazolam. *Anesth Analg* 1988;67:1118-1119
13. Lichtor JL, Zacny JP.: Physiological preparations and preoperative medication. in: *Anesthesia*, Ronald DM (Ed). 1995, Vol I, p.1019.
14. Gamble JAS, Dundee JW, Assaf RAE.: Plasma diazepam levels after single dose oral and intramuscular administration. *Anaesthesia*, 1975; 30: 164

Yazışma adresi: Yard.Doç.Dr.Nergiz Küçük
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.
25240 ERZURUM
Tel:0-442-233 1122/2025
Fax:0-442-233 2268