

ÇOCUKLARDA NAZAL FLUNİTRAZEPAM ile REKTAL MIDAZOLAM PREMEDİKASYONUNUN PREOPERATİF SEDASYON ve İNDÜKSİYON ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI*

Dr. Lütüfî YAVUZ *, Dr. Sema TUNCER *, Dr. Ateş DUMAN *

Dr. Alper YOSUNKAYA *, Dr. Selmin ÖKESLİ *

* S. Ü. T. F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD,

ÖZET

1-12 yaş arası çocuklarda premedikasyon amacıyla benzodiazepin grubu ilaçlardan flunitrazepamı nazal, midazolamı da rektal kullanıp, preoperatif anksiyete üzerine etkisini araştırdık. I. Gruba (NF) nazal 0.03 mg.kg⁻¹ flunitrazepam, II. Gruba (RM) rektal 0.45 mg.kg⁻¹ midazolam operasyondan 30 dk önce verildi. Premedikasyon ve indüksiyon öncesinde Subjektif Sedasyon Anksiyete Sayısal Skorlaması (SSASS) yapılarak değerler kaydedildi. Isoflurane ile inhalasyon indüksiyonu sürecinde hemodinamik parametreler ve solunumsal problemler gözlenerek kaydedildi.

NF grubunda komplikasyonlar daha çok gözlemlendi (% 58.33). Premedikasyon öncesi SSASS skorları her iki grupta da eşitken; NF grubunda indüksiyon öncesi sedasyon yerine anksiyetede artış, RM grubunda ise sedasyon artışı gözlemlendi. Her iki grupta da indüksiyon süresinde Kalp Atım Hızı (KAH) artışı oluştu (p<0.05). NF grubunda indüksiyonun 1. dk da çok anlamlı (p<0.001), 5. dk da anlamlı (p<0.05) Sistolik Arter Basıncı (SAB) artışı gözlemlendi. RM grubunda 1. dk da anlamlı (p<0.05) Diastolik Arter Basıncı (DAB) artışı oldu.

Sonuç olarak nazal flunitrazepamın çocuklarda uygun bir premedikasyon ajanı olamayacağına, rektal midazolamın ise etkin ve güvenilir bir ajan olduğu kanıtına vardık.

Anahtar kelimeler: flunitrazepam, midazolam, premedikasyon.

SUMMARY

Comparison of the Effects of Nasal Flunitrazepam and Rectal Midazolam Premedications on the Preoperative Sedation and Induction in Children.

We evaluated the effects of nasal administered flunitrazepam and rectal midazolam on preoperative anxiety in children of ages 1 to 12. 0.03 mg.kg⁻¹ nasal flunitrazepam for group I (NF) and 0.45 mg.kg⁻¹ rectal midazolam (RM) was given to group 30 min before the operation. The Subjective Numerical Anxiety - Sedation Scores (SNAS) were recorded before premedication and induction. Cardiovascular variables and respiratory complications were recorded during inhalational induction with isoflurane.

Complications were more frequent in the NF group (% 58.33), although the SNAS scores were similar before premedication in both groups, before induction the anxiety scores in the NF group and the sedation scores in RM group were increased. A rise in heart rate (HR) was recorded in both of the groups (p<0.05). In the NF group a significant increase at the fifth minute (p<0.05) and a very significant increase during the first minute (p<0.001) occurred in the systolic blood pressures (SBP), in the RM group a significant rise in diastolic blood pressure (DBP) was recorded during the first minute.

As a result, we have concluded that while nasally administered flunitrazepam is not a favorable premedication agent, rectal midazolam is effective and safe in children for premedication.

Key words: Flunitrazepam, midazolam, premedication

GİRİŞ

Çocukların ameliyata hazırlanmasında premedikasyonun önemi günümüzde tartışılmaz bir gerçektir. Kullanılacak drogun cinsi ve veriliş yolu konusunda ise görüş birliği yoktur. Son yıllarda bir benzodiazepin türevi olan midazolamın rektal kullanımı, etkinlik ve güvenilirlik açısından yaygın kabul görmekte ve pediatrik premedikasyonda referans kabul edilmektedir (1,2,3,4,5,6,7). Diğer bir benzodiazepin olan flunitrazepamın pediatrik kullanımı ile ilgili çalışmalar ise daha azdır ve uygulanış yollarının etkinliği ve güvenilirliği tartışmalıdır (8,9).

Biz bu çalışmamızda ilaç ve veriliş yolunu referans kabul ettiğimiz rektal midazolam (RM) ile etkinliği tartışmalı olan nazal flunitrazepamın (NF) preoperatif sedasyon ve induksiyondaki etkilerini karşılaştırdık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza 1-12 yaş arası; 9-38 kg, ASA I'de yer alan 40 çocuk katıldı. Uygulama için çocukların ailesinin rızası alındı. Olgularımız, nazal flunitrazepam (Grup I n=20) ve rektal midazolam (Grup II n=20) olarak iki gruba ayrıldı. Anksiyete skorlamasında Subjektif Sedasyon - Anksiyete Sayısal Skala (SSAS) (Skala 1) kullanılarak; I. gruba (NF) çocuk ailesinin yanındayken anksiyete skorlaması yapıldıktan sonra iğnesi çıkartılmış enjektör ile 0.03 mg.kg^{-1} ilaç her iki burun deliğine eşit olarak verildi. II. grup olgularda (RM) yine anksiyete skorlaması yapıldıktan sonra özel aplikatör vasıtasıyla 0.45 mg.kg^{-1} dozda midazolam 10-12 ml serum fizyolojik içerisinde rektal

uygulandı. Olgulardan hiç birine atropin verilmedi. 30 dk sonra ameliyathaneye alınan her iki grupta induksiyon öncesi anksiyete skorları ve kontrol hemodinamik değerleri [Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diastolik Arter Basıncı (DAB), Kalp Atım Hızı (KAH)] kaydedildi. SAB ve DAB indirekt sphygmomanometre ile ölçüldü, KAH ise EKG monitöründen saptandı. Her iki gruptaki olguların SpO_2 değerleri çalışma boyunca izlendi ancak değerlendirilmeye alınmadı.

Tüm olguların induksiyonu; $4 \text{ L.dk}^{-1} \text{ O}_2 + 4 \text{ L.dk}^{-1} \text{ N}_2\text{O}$ içerisinde % 4.0 V.dk^{-1} isoflurane ile gerçekleştirildi. İndüksiyon süreci içinde kabul edilen 1., 3. ve 5. dakikalarda SAB, DAB, KAH değerleri ile induksiyon sırasında meydana gelen solunumsal ve diğer komplikasyonlar gözlenerek kaydedildi.

Tüm parametreler grup içi ve gruplar arası istatistiksel değerlendirmeye alındı. Sayısal değerler Stat Work's programı aracılığı ile student-t testine tabi tutularak; $p<0.05$ anlamlı, $p<0.001$ ileri derecede anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların yaş, ağırlık ve induksiyon süresi (Tablo 1)'de gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Gruplardaki komplikasyonların cinsi, gruplara dağılımı, sayısı ve dağılım yüzdeleri ise farklılık gösterdi; grup I'de komplikasyonlar daha fazla görüldü. Oluşan komplikasyonların % 58.33'ü I. Grupta, % 41.67'si II. Grupta idi (Tablo 2). Komplikasyonların gruplara göre dağılımı ve yüzdeleri ise (Tablo 3)'te gösterildi.

Tablo 1. Grupların ağırlık, yaş ve induksiyon sürelerinin karşılaştırımı ve premedikasyon dozajları

	I. GRUP	II. GRUP	t	p
Ağırlık (kg±SD)	20.00±7.62	17.70±8.05	0.927	$p>0.05$
Yaş (yıl±SD)	6.10±3.56	4.30±2.61	1.821	$p>0.05$
İnd. Süresi (sn±SD)	195.75±33.57	188.50±32.16	0.699	$p>0.05$
Prmd. Dozu (mg±SD)	0.60±0.22	8.45±2.82		

Tablo 2. Gruplardaki komplikasyon sayısı ve yüzdeleri.

	Komplikasyon Sayısı	%	Komplikasyonlu Vaka sayısı	%	Komplikasyonsuz Vaka sayısı	%
I. Grup	14	% 58.33	8	% 40	12	% 60
II. Grup	10	% 41.67	4	% 20	16	% 80
TOPLAM	24	%100.00	12	% 30	28	% 70

Tablo 3. Komplikasyonların gruplara dağılımı

Komplikasyonlar	I. GRUP		II. GRUP		Genel	
	Adet	%	Adet	%	Adet	%
Öksürük	5	% 25	3	% 15	8	% 20
Laringospazm	1	% 5	1	%5	2	% 5
Apne	4	% 20	1	% 5	5	% 12.5
Çabalama	2	% 10	3	%15	5	% 12.5
Sekresyon	2	% 10	2	% 10	4	% 10
Kusma	0	% 0	0	% 0	0	% 0
TOPLAM	14	% 70	10	% 50	24	% 60

Premedikasyondan ve indüksiyondan önce yapılan SSASS'da, I. grupta beklenenin aksine ilacın aleyhine anksiyetede ileri derecede anlamlı artış oldu ($p<0.001$). Grup II'de ise bu değerler; ilaç lehine olup, indüksiyon öncesi anlamlı sedasyon artışı saptandı ($p<0.05$). İki grup arasında ise premedikasyon öncesi kontrol değerleri anlamsızken ($p>0.05$), indüksiyon öncesi fark ileri derecede II. grup lehine anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Her iki grubun indüksiyon sürecindeki hemodinamik parametreleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında; KAH değerleri I. grupta 1. ve 5. dk.larda anlamlı ($p<0.05$), 3. dk.da ise ileri derecede anlamlı ($p<0.001$); II. Grupta ise 1., 3. ve 5. dk.larda anlamlı ($p<0.05$) artış gösterdi. I. Grupta kontrol değeri ile 1. dakika SAB değerleri arasında ileri derecede anlamlı ($p<0.001$), 5. dakikada anlamlı ($p<0.05$) yükselme bulunurken, II.Grubun SAB artışları anlamsızdı ($p>0.05$). DAB ölçümlerinde ise

II. Grupta 1. dakikada anlamlı ($p<0.05$) yükselme gösterirken, diğer tüm DAB ölçümleri anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Hemodinamik parametrelerin iki grup arası karşılaştırımında yalnızca 5. dakika KAH değerleri II. Grupta anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$), diğer zamanlarda ise bu parametreler arasındaki fark anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çocuklarda nasal flunitrazepamın (NF) premedikasyon etkinliğini araştırabilmek için, çok denenmiş, güvenilir ve noninvazif bir kontrol grubu oluşturmamız gerekiyordu. Yaptığımız literatür araştırmalarında, pediatrie flunitrazepamın rektal (RF) kullanımına ilişkin çalışmaya rastlamadık. Lindgren ve Richardson'un iki ayrı çalışmasında İntra- musküler (IM) ve Oral (PO) yollar denenmiş ve yeterli sedasyon elde ettiklerini bildirmişlerdir

Tablo 4. Her iki grubun hemodinamik parametrelerinin kontrol değerleri ile karşılaştırımı

	SAB		DAB		KAH	
	I. GRUP	II. GRUP	I. GRUP	II. GRUP	I. GRUP	II. GRUP
K-1'	t: 5.141 p<0.00	t: 1.473 p>0.05	t: 1.452 p>0.05	t:2.516 p<0.05	t:4.271 p<0.05	t:3.284 p<0.05
K-3'	t: 0.187 p>0.05	t: 1.431 p>0.05	t:1.000 p>0.05	t:1.000 p>0.05	t:6.539 p<0.001	t:2.749 p<0.05
K-5'	t: 3.462 p<0.05	t: 0.176 p>0.05	t:0.000 p>0.05	t:0.000 p>0.05	t:3.139 p<0.05	t:3.424 p<0.05

Tablo 5. I. ve II. grupların ölçüm yapılan dakikalardaki ortalama SAB, DAB ve KAH değerlerinin karşılaştırılması

dk.	SAB (mm Hg±SD)				DAB(mm Hg±SD)				KAH (Atm/dk±SD)			
	I.GRUP	II.GRUP	t	p	I.GRUP	II.GRUP	t	p	I.GRUP	II.GRUP	t	p
K	119.50 ±11.05	115.75 ±12.57	0.976	p>0.05	68.75 ±5.21	68.25 ±5.30	0.292	p>0.05	144.35 ±15.44	119.35 ±21.33	0.849	p>0.05
1'	123.50 ±10.73	118.50 ±15.00	1.181	p>0.05	69.25 ±5.53	69.50 ±4.97	0.146	p>0.05	142.50 ±21.49	132.30 ±18.46	1.609	p>0.05
3'	119.25 ±11.86	118.75 ±16.57	0.106	p>0.05	69.00 ±5.38	68.75 ±5.21	0.145	p>0.05	136.75 ±16.08	135.65 ±20.16	0.190	p>0.05
5'	114.25 ±11.21	116.25 ±17.02	0.427	p>0.05	68.00 ±4.84	68.25 ±5.53	0.148	p>0.05	127.75 ±12.09	138.25 ±17.64	2.140	p<0.05
Ort.	119.12 ±11.76	117.31 ±15.54	0.831	p>0.05	68.75 ±5.30	68.68 ±5.32	0.074	p>0.05	130.33 ±19.54	131.38 ±20.52	0.331	p>0.05

(8,9). Söz konusu çalışmalar bizim araştırmamızdan farklı kriterler içerdiğinden, çalışmamıza referans kabul etmedik.

Grup II'de etki mekanizmaları daha çok bilinen ve sık kullanılmakta olan midazolamı seçtik. Midazolamı ilişkin pediatrik uygulama yolu araştırmalarında, Krafft ve ark. rektal yolun oral uygulamadan üstün olduğunu bildirmektedirler (1). Tolksdorf ve ark. benzer çalışmalarında midazolamın en hızlı rektal yoldan emildiğini; oral yolun bulantı ve kusmaya yol açabileceğini, nazal yolun ise çocuklarda kabul görmediğini, tüm bu nedenlerden çocuklarda rektal yolun tercih edilmesi gerektiğini belirtmektedirler (6). Oral, nazal ve rektal uygulamaların plazma konsantrasyonlarıyla ilgili Malinovsky ve ark. çalışmasında, rektal

uygulamada plazma ilaç konsantrasyonunun daha yavaş yükseldiği, ancak 45. dk.da diğer değerlere yaklaştığı, ancak bu gecikmenin klinik açıdan önemli olmadığı kanısına varmışlardır (2). Biz de bu nedenlerle grup II'deki çocuklara midazolamı rektal yoldan uyguladık.

Grup II SSASS skorlarında, premedikasyon öncesi ile induksiyon öncesi değerleri arasında anlamlı sedasyon artışı sağlandı. Sonucumuz bizden önceki çalışmaların RM uygulaması sonuçlarıyla paralellik göstermektedir (1,3,4,6,7). Grup I'de ise nazal uygulamaya reaksiyon olarak çocuklarda disfori gelişti ve SSASS skorları sedasyon yerine anksiyeteye kaydı (Tablo-6). Çotlu ve ark.nın NF ile yaptıkları bir çalışmada 36 çocuktan 21'i nazal flunitrazepam tepki göstermiş, son 15 olguya

Tablo 6. Grupların anksiyete SSASS yönünden karşılaştırılması

	I. GRUP	II. GRUP	I. II. Gruplar Student t
Premedikasyon Öncesi [A]	4.65±0.74	4.30±1.17	t: 1.125 p>0.05
İndüksiyon Öncesi [B]	2.65±5.34	5.50±4.35	t:8.056 p<0.001
Student t [A-B]	t: 7.367 p<0.001	t: 3.404 p<0.05	

%1'lik pantocaine uygulamışlardır (11). Benzer bir reaksiyona Özyurt ve ark.nın yaptıkları nazal midazolam uygulamasının ilk birkaç olgusunda da rastlanmıştı. Özyurt ve ark. bu çalışmalarında da sonraki olgularına nazal % 1'lik pantocaine uygulamak zorunda kaldıklarını belirtmişlerdir (10). Biz grup I'deki disforiyi ilacımızın yalnızca lokal iritan etkisine bağlamadık; çünkü Tolksdorf ve ark. da nazal midazolamdan sonra çocuklarda sedasyon yerine öfori oluştuğunu ve anksiyete skorlarının bizim çalışmamızdaki gibi ilaç aleyhine yükseldiğini belirtmektedirler (6). Her ne kadar ilaçlar farklı ise de iki ilaç da benzodiazepin türevidir ve bu ilaçların çocuklarda nazal uygulamasının lokal irritasyon ve ters etki yaptığı kanaatindeyiz. Dahası, ilacın lokal irritasyonu çocuklarda aksırma, öksürme ve ağlamaya yol açarak emilimi engelliyor da olabilir.

Çoltu ve ark. çalışmalarında yan etki ve komplikasyondan söz etmezken, Özyurt ve ark. NM grubunda bir olguda yüzde kızarma komplikasyonuna rastlamışlardır. Biz çalışmamızda NF grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da bir çok komplikasyon gözledik (Tablo 2,3). Bunun nedeni, çalışmamıza isoflurane ile indüksiyon sürecini de katmamız; bu nedenle indüksiyonun solunumsal komplikasyonlarını da görmemizdir. NF grubunda komplikasyonların daha sık olması SSASS skorları ile paralellik göstermektedir. Bu indüksiyona olan sedatif etkinin NF grubunda, RM grubundan daha az olmasından

kaynaklanabilir.

Hemodinamik parametrelerden, her iki gruptaki anlamlı KAH artışını isoflurane'in çocuklarda indüksiyondaki taşikardik etkisine bağladık. Halothane, enflurane ve isoflurane ile iki farklı premedikasyonla yapılmış bir çalışmada; stres hormonlarının (Katekolaminler, ACTH, Cortisol) arttığı, entübasyon sonrası anlamlı taşikardinin tüm gruplarda görüldüğü bildirilmektedir (12). Başka bir çalışmada isoflurane kullanımında sıklıkla taşikardi görüldüğü, genç hastalarda KAH değişiklikleri sınırının daha geniş olduğu bildirilmektedir (13).

NF grubundaki SAB artışlarını ise anksiyete kriteri olarak kabul ettik. SAB artışı SSASS skorları ile uyumluydu (Tablo 4, 6). İki grup arasında 5.dk.da RM grubundaki KAH artışı ile RM grubunda 1. dk.da kontrol değerine göre DAB artışını klinik açıdan anlamlı kabul etmedik (Tablo 4, 5).

Sonuç olarak; nazal flunitrazepam bizim uyguladığımız 0.03 mg.kg⁻¹ doz ve uygulama şekliyle sedasyon yerine anksiyeteye, taşikardi ve SAB artışına neden olmaktadır. Bu nedenle pediatrik olgularda tercih edilmeyecek bir premedikasyon yöntemi olduğu, 0.45 mg.kg⁻¹ dozda rektal midazolamın ise çocuklarda etkin ve güvenilir bir premedikasyon ajanı olduğu kanısına vardık.

*Skala 1. Subjektif Sedasyon - Anksiyete Sayısal
Skalası (SSASS)*

SKOR

Anestezi.....Ağrılı uyaranlara cevap yok.....	10
Uykuda.....Ağrılı uyaranlara cevap var.....	9
Uykuda.....Sözlü uyaranlara cevap var.....	8
Uyuklama.....Spontan göz açıp kapama.....	7
Uyanık.....Sakin.....	6
Uyanık.....Koopere.....	5
Uyanık.....Huzursuz.....	4
Uyanık.....Ajite.....	3
Uyanık.....Ağlama.....	2
Uyanık.....Ağlamalı ve hareketli.....	1
Uyanık.....Kontrolü zor hareketli.....	0

KAYNAKLAR

1. Krafft TC, Kramer N, Kunzelmann KH, Hickel R. Experience with midazolam as sedative in the dental treatment of uncooperative children. *Journal of Dentistry for Children* 1993;60:295.
2. Malinovsky JM, Lejus C, Servin F, Lepage JY, Normand LE, Testa S. Plasma concentrations of midazolam after I.V., nasal or rectal administration in children. *Br J Anaesth* 1993;70: 617-620.
3. Roelofse JA, van der Bijl P. Comparison of rectal midazolam and diazepam for premedication in pediatric dental patients. *J of Oral & Max Surg* 1993;51:525.
4. Beebe DS, Belani KG, Chang PN, Hesse PS, Schuh JS, Liao JC, Palahniuk RJ. Effectiveness of preoperative sedation with rectal midazolam, ketamine, or their combination in young children. *Anesth Analg* 1992;75:880-884.
5. Larsen F, Clausen TG, Wolff J. Absorption profiles of rectally administered midazolam estimated by deconvolution. *Euro J of Drug Met & Pharmacokinetics* 1991;3:291.
6. Toksdorf W, Eick C. Rektale, orale und nasale Premedikation mit Midazolam bei Kindern im Alter Von 1-6 Jahren. Eine vergleichende klinische Untersuchung 1991;40: 661.
7. van der Bijl P, Roelofse JA, Stander IA. Rectal ketamine and midazolam for premedication in pediatric dentistry. *J of Oral & Max Surg* 1991;49:1050.
8. Lindgren L, Saarnwaara L, Hindberg U. Comparison of intramuscular pethidine, diazepam and flunitrazepam as premedicants of children undergoing otolaryngological surgery. *Br J Anaesth* 1979;51:32.
9. Richardson FJ, Manford MLM. Comparison of flunitrazepam and diazepam for oral premedication in older children. *Br J Anaesth* 1979;51:313.
10. Özyurt G, Ağaçdoğrayan E, Aktay S. Çocuklarda intranasal midazolam ve ketamin ile yapılan premedikasyonun karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1991;19:25.
11. Çoltu N, Okan S, Kan İ, ve ark. Çocuklarda nazal flunitrazepam ile premedikasyon. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1989;7:172.
12. Phillips AJ, Brimacombe JR, Simpson DL. Anaesthetic induction with isoflurane or halothane. *Anaesthesia* 1988;43:927.
13. Johannesson GP, Lindahl SGE, Sigurdsson GH, Nordén NE. Halothane, enflurane and isoflurane anaesthesia for adenoidectomy in children, using two different premedications. *Acta Anaesth Scand* 1987;31:233-238.