

Kolonoskopi Sedasyonunda Midazolam ve Diazepamın Plasebo ile Karşılaştırılması

Dr. Uğur YILMAZ, Dr. Ahmet TEZEL, Dr. M. Emin CANER.

Dr. Perihan OĞUZ, Dr. Melek ÇERÇİOĞLU, Fikret DEMİRCİ, Senem KÜÇÜKBAŞ

Özet: Kolonoskopik sedasyonda diazepam ve midazolamın etkilerini karşılaştırmak amacıyla bu iki ajanı plasebo ile karşılaştıran çift kör randomize çalışma yapıldı. çalışma Kolonoskopi ünitesi'ne ayaktan başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda (n=45, Midazolam =15, diazepam=15, plasebo=15) yapıldı. çalışma sonunda şu sonuçlar elde edildi: 1. Hastalara ortalama 6.76 mg midazolam (0.096 mg/kg), 9.43 mg diazepam (0.12 mg/kg) verildi. Bu dozda midazolam grubunda 3 hastada diazepam grubunda 1 hastada aşırı sedasyon gözlemlendi. Diazepam grubunda 1 hastada ciddi kardio-respiratuvar komplikasyon oldu. 2. Midazolam ve diazepam gruplarında tolerans plaseboya göre anlamlı olarak daha iyiydi ($p<0.05$). 3. Midazolam grubundaki hastalar işlemi plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha rahat buldular ($p<0.05$). Midazolam ve diazepam grupları arasında bu bakımdan fark yoktu ($p>0.05$). 4. Midazolam grubunda 13 (%87), diazepam grubunda 8 (%53) hastada anterograd amnezi oldu. İki grup arasında amnezi gelişimi açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). 5. Toplam kolonoskopi süresi gruplar arsında anlamlı farklılık göstermedi.

Bu sonuçlarla kolonoskopide sedasyonun hasta ve endoskopist açısından yararlı bir uygulama olduğu, sedasyonda kullanılan benzodiazepinlerin birbirine önemli bir üstünlüğü olmadığı, aralıklı olarak verilecek düşük doz uygulamasının aşırı sedasyon ve yan etkilerden korunmada daha yararlı olacağı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Kolonoskopi, sedasyon, midazolam, diazepam

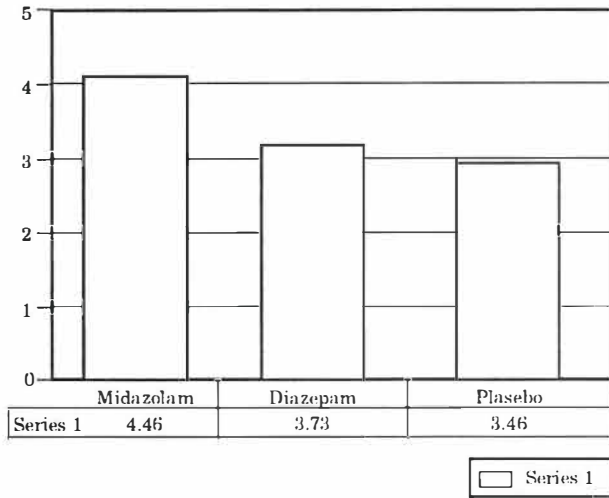
Üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopi-sinde sedasyon endoskopi merkezlerinin çoğunda rutin olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren midazolam; etkisinin daha ça-

Summary: COMPARISON OF PLACERO, MIDAZOPAM AND DIAZEPAM ON SEDATION FOR COLONOSCOPY

A prospective, double blind-randomized study was done to evaluate the sedative effectiveness of midazolam and diazepam versus placebo. Study was done in three group of volunteer patients (midazolam group n=15, diazepam group n=15, and placebo group n=15) which had been admitted to our Endoscopy Unit. The results are as follows: 1. Drug dose that were administered to patients in midazolam and diazepam groups are 6.76 mg (0.096 mg/kg) and 9.43 mg (0.12 mg/kg) respectively. Oversedation were determined in 3 patients in midazolam group and in 1 patient in diazepam group 2. Tolerance was better in midazolam and placebo groups than placebo group ($p<0.05$). 3. Patients in sedative groups assessed the procedure more comfortable than patients in placebo group ($p<0.05$). 4. Thirteen patients in midazolam group (%87) and 8 patients in diazepam group (%53) were amnesic. The difference in amnesia was not significant ($p>0.05$). 5. The duration of colonoscopies were similar for the three groups ($p>0.05$). In conclusion; sedation is useful for the patient and endoscopist, there were no significant difference among the benzodiazepins which were used for sedation, dose regimen of low initial and incremental small doses prove to be very appropriate in avoiding the oversedation and complications.

Key words: Colonoscopy, sedation, midazolam, diazepam

buk başlaması, yarılanma ömrünün kısa olması, lokal komplikasyonlarının azlığı, güçlü amnestik etkisi nedeniyle endoskopi sedasyonunda daha çok tercih edilmektedir (1,2). Ancak midazolama bağlı ciddi kardio-pulmoner yan etkiler bildirilmiştir (3,4). Etkinlik açısından midazola-



Şekil 1: Gruplarda toleransın Grafik Dağılımı

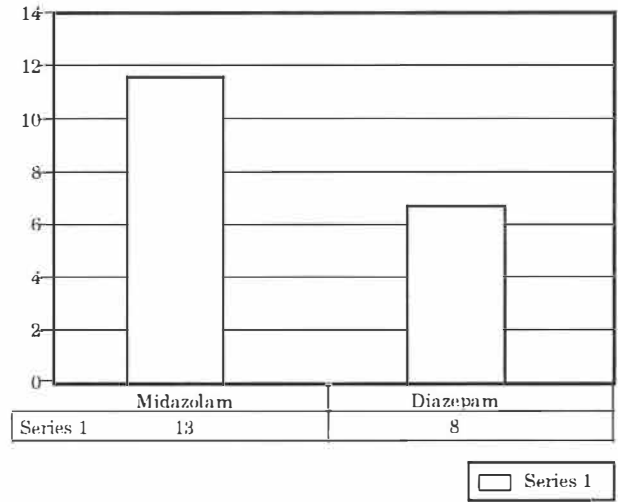
mın diazepamı üstünlüğü olmadığını bildiren yayınlar vardır (5,6). Uygulanan sedatifin dozu konusunda değişik görüşler bulunmakta, rutin olarak uygulanan dozun fazla olduğu, komplikasyonların genellikle aşırı doza bağlı olduğu, titre edilen doz uygulaması ile etkin ve güvenli sedasyonun sağlanabileceği ve maliyetin düşürülebileceği bildirilmektedir (5).

Ülkemizde henüz rutin uygulamaya girmemiş olan midazolamın kolonoskopi sedasyonundaki etkinliğini ve maliyetini diazepam ve plasebo ile karşılaştıran randomize prospektif çalışma yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Yüksek İhtisas Hastanesi Endoskopi ünitesi'ne kolonoskopik tetkik amacıyla başvuran ve çalışmaya katılmak isteyen hastalarda yapıldı. Onsekiz yaşından küçük, belirgin renal, hepatik hastalığı olan, benzodiazepin allerjisi bulunan, bir hafta içinde major veya minör tranklizan almış hastalar ve gebeler çalışmaya alınmadılar.

Hastalar üç gruba ayrıldılar: 1. Midazolam Grubu (n=15), 2. Diazepam Grubu (n=15), 3. Plasebo Grubu (n=15). Hastanemiz eczanesinde injeksiyona hazır 2'şer cc'lik 3 tip sıvı hazırlandı ve 1'den 45'e kadar numaralandı. Sıvılar şu karışımları içeriyordu: 1. 2 cc diazem (10 mg diazepam), 2. 1.5 cc dormicum (7.5 mg midazolam) + 0.5 cc SF, 3. 2 cc SF. Hastalara randomize ola-



Şekil 2: Midazolam ve Diazepam Gruplarında amnezi

rak bu karışımlar 60 saniyeden az olmayan sürelerde yeterli sedasyon sağlanıncaya kadar IV olarak verildi. İnjektör sırasında hasta endoskopist tarafından gözlenerek geriye doğru sayma v.b gibi işlemlerle sedasyon durumu değerlendirildi ve yeterli sedasyon sağlandığı kanısına varıldığında injeksiyona son verilerek enjektör numarası ve verilen miktar kaydedildi. Kolonoskopik işlem 2 başasistan tarafından yapıldı. Her hastada kolonoskopi süresi, komplikasyonlar, ilave sedatif gerekip gerekmediği, hastanın hastaneyi terketme süresi (tam uyanma süresi) kaydedildi. İşlemden en az 24 saat sonra injeksiyon yerinde kızarıklık, ağrı gibi lokal komplikasyonlar varsa kaydedildi.

Hastanın sedasyonu ve işlemin kolaylığının endoskopist tarafından 5 puan üzerinden değerlendirilmesi istendi: 1.Tolerans çok kötü 2.Tolerans kötü, 3. Orta dereceli tolerans, 4. Tolerans iyi, 5.Tolerans çok iyi. Hasta tam olarak uyandıktan sonra işlemi değerlendirmesi istendi ve iyi, orta, kötü olarak kaydedildi. Amnezi varsa kaydedildi. İlfreler çözüldükten sonra her hasta için kullanılan sedatif madde miktarı kaydedildi.

Veriler Student t testi, Chi-Square testi ve Fisher's Exact testleri ile istatistiki olarak değerlendirildi, p<0.05 anlamlı olarak yorumlandı.

SONUÇLAR

Ortalama yaş midazolam grubunda (n=15, 6 kadın, 9 erkek) 44.4 ± 13.64 (24 - 70), diazepam

Tablo I: Gruplarda hastaların işlemi değerlendirilmesi

	Rahat	Dayanılabilir	Dayanılamaz
Midazolam	8	7	0
Diazepam	5	8	2
Plasebo	5	4	6

grubunda (n = 15,9 kadın, 6 erkek) 46.6 ± 12.13 (24-65), plasebo grubunda (n=15, 7 kadın, 8 erkek) 49.6 ± 10.23 (27-61) yıl olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark bulunmadı (p>0.05).

Hastalarda kolonoskopi süresi 10-90 dakika arasındaydı.. Ortalama kolonoskopi süresi midazolam grubunda 28.6 dk., diazepam grubunda 27.3 dk., plasebo grubunda 29.3 dk. idi. Gruplar arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Hasta toleransının endoskopist tarafından değerlendirilmesinde hesaplanan ortalama değerler midazolam grubunda 4.46±0.91, diazepam grubunda 3.73±1.27, plasebo grubunda 3.46±1.4 olarak bulundu (İkil 1). İstatistiksel olarak tolerans midazolam grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha iyiydi (p=0.03). Diazepam grubu ile midazolam ve plasebo grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Hastanın işlemi değerlendirmesinde ise midazolam grubunda 8, plasebo grubunda 5 plasebo grubunda 5 hasta işlemi rahat buldu (Tablo I). İstatistiksel olarak midazolam grubu ile plasebo arasında anlamlı fark bulundu (CS=7.51, p=0.023). Diazepam grubu ile midazolam ve plasebo grupları arasında fark yoktu (p>0.05).

Midazolam grubunda 13 hastada, diazepam grubunda 8 hastada amnezi gelişti (şekil 2). Gruplar arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Midazolam grubunda hastalara ortalama 6.76 mg midazolam, diazepam grubunda ise ortalama 9.43 mg diazepam verildi (Tablo II). Midazolam grubunda 3 hastada aşırı sedasyon görüldü. Diazepam grubunda 1 hastada hipotansiyon, solunum arresti gelişti, spontan olarak düzeldi. Hiçbir hastada enjeksiyon yerinde komplikasyon olmadı.

Tablo II: Gruplarda kullanılan ilaç dozları

	Minimum (mg)	Minimum (mg)	Minimum (mg)	Minimum (mg)
Midazolam	3.75	7.5	6.76	0.09
Diazepam	5	10	9.43	0.12

TARTIŞMA

Midazolam, benzodiazepin grubundan suda çözünebilen bir ajandır. Anksiyolitik, sedatif, hipnotik, antikonvülsan, kas gevşetici ve amnestik özellikleri diazepam benzer. Ancak diazepam göre 2-4 kat daha potenttir, etkisi daha çabuk başlar, yarılanma ömrü kısadır (t_{1/2} midazolam için 2 saat, diazepamda 12-24 saat). Kardiyovasküler ve respiratuvar yan etkilerin midazolamda daha az olduğu bildirilmektedir (1). Bu özellikleri nedeniyle endoskopi sedasyonunda diazepam tercih edilmektedir. Diazepam ve midazolamın yukarıda sözü edilen özelliklerini karşılaştıran birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda midazolam daha üstün bulunmuştur (6-8). Bizim çalışmamızda da midazolam plaseboya göre üstün bulunmuş, ancak bu üstünlük daha önceki bazı çalışmalardaki gibi çok belirgin değildir. Literatürdeki çalışmalarda midazolam ve diazepam yanında meperidin de kullanılmıştır. Rutin uygulamada endoskopi laboratuvarında sedatif yanında 30-75 mg meperidin kullanılmaktayız. Bu çalışmada sedatif ajanların plaseboya göre etkisinin daha net ortaya çıkması için meperidin kullanılmamıştır. Hiç şüphesiz bu ajanlarla birlikte meperidin verilmesi hastanın konforu açısından önemlidir. Narkotik analjeziklerin sedatiflerle birlikte kullanımında etkinliklerini araştıran bir çalışmada kullanılan narkotik ajanın amnestik etkiyi artırdığı ortaya konulmuştur (9). Lewis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada midazolam ile diazepam arasında maliyet dışında fark bulunmamışlardır (10). Diğer bir çalışmada etkinin ortaya çıkması ve kaybolma süreleri bakımından midazolam ile diazepam arasında klinik olarak fark bulunmamıştır (5). Midazolamın sedatif etkisinin diazepam göre Cole ve ark.'ca 2.5 dk. , Whitman ve ark.'ca 0.8 dk.(7) daha erken başladığı bulunmuştur.

Bazı araştırmacılar midazolam için öngörülen 0.07 mg/kg ve diazepam için öngörülen 0.10 mg/kg dozlarının yüksek olduğunu ve bu uygulama ile aşırı sedasyon ve ilacın kardiovasküler-pulmoner komplikasyonlarının ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bu çalışmada midazolam başlangıçta 0.03 mg/kg dozunda verilmiş, gerekirse 1 mg'lık İV bolus şeklinde ilave ilaç uygulaması ile yeterli etkin doz hesaplanmıştır. Bu uygulama ile yeterli etkin doz hasta başına 4.1 mg midazolam, 11.1 diazepam olarak hesaplanmıştır (5). Çalışmamızda planlanan karşılaştırma gereği her iki ajan için tavan doz (midazolam için 0.10 mg/kg, diazepam için 0.15 mg/kg) önceden hazırlanmış ve hastada yeterli sedasyon sağlanıncaya kadar ilaç verilmiştir. Bu uygulama ile hasta başına verilen midazolam miktarı 6.76 mg, diazepam miktarı 9.43 mg'dır. Midazolam grubunda 3 hastada (%20) aşırı sedasyon, diazepam grubunda 1 hastada (%6) ciddi kardiyovasküler-pulmoner komplikasyon olmuştur. Bu bulgular Gimberg ve arkadaşlarının gözlemleri ile çakışmaktadır. Midazolama bağlı ciddi komplikasyonlar konusunda FDA (ABD Gıda ve İlaç

Uygulama Örgütü) uyarıda bulunmuştur.

Her iki grupta da injeksiyon yerine ait komplikasyon gözlenmemiştir. Bu konuda Carrough ve ark. 60 hastada yaptığı çalışmada (11) diazepam grubunda % 23, midazolam grubunda %2 oranında lokal komplikasyon olmuştur.

Midazolamın erken amnestik etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda istatistiksel fark olmasa da midazolam grubunda amnezi gelişen hasta sayısı diazepamı göre daha fazladır. Lewis ve ark. diazepam verilen hastalarda 24 saat sonra amnestik etkinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (10).

Sonuç olarak midazolam kolonoskopi yapılacak hastaların sedasyonunda diazepamı göre belirgin bir üstünlüğü olmamakla birlikte bazı avantajlarının olması, maliyet bakımında ülkemiz koşullarında diazepamı göre aynı ve hasta başına çok düşük bir maliyet taşıması (15 mg ilaç içeren flakon 24.000 TL) nedeniyle tercih edilebilecek bir ilaçtır.

KAYNAKLAR

1. Khanderia U, Pandit SK; Drug review: Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. Clin Pharm 1987, 6:533-47
2. Halim B, Schneider ı, Claeys MA, Camu F; The use of midazolam and flumazenil in locoregional anaesthesia: an overview. Acta Anaesthesiol Scand 1990, 34 (suppl 92):42-46.
3. McCloy R; Asleep on the job: sedation and monitoring during endoscopy. Scand J Gastroenterol 1992, 27 suppl 192: 97-101.
4. Herman LL, Kurtz LC, McKee RC, et al.; Risk Factors associated with vasovagal reactions during colonoscopy. Gastrointest Endosc 1993, 39(3): 388-91.
5. Ginsberg GG, Lewis JH, Gallagher JE, et al.; Diazepam versus midazolam for colonoscopy: a prospective evaluation of predicted versus actual dosing requirements. Gastrointest Endosc 1992, 38: 651-56.
6. Bergren L, Eriksson ı, Mollenholt G; Sedation for fiberoptic gastroscopy: a comparative study of midazolam and diazepam. Br J Anaesth 1983, 55: 289-96
7. Cole SG, Brozinsky S, Isenberg Jı, et al.; Midazolam, a new more potent benzodiazepine, compared with diazepam: a randomized, double blind study of preendoscopic redatives. Gastrointest Endosc 1983, 3: 219-22.
8. Lee MG, Hanna W, Harding H; Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: A comparative study of midazolam and diazepam. Gastrointest Endosc 1989, 35: 82-84.
9. Chokvatia S, Nguyen L, Williams R, et al.; Sedation and analgesia for gastrointestinal endoscopy. Am J Gastroenterol 1993, 88(3): 393-96.
10. Lewis BS, Sklien RD, Waye JD, et al.; Diazepam versus midazolam (versed) in outpatient colonoscopy: a double-blind randomized study. Gastrointest Endosc 1989, 35: 33-36.
11. Carrougher JG, Kadakia S, Shaffer RT, et al.; Venous complications of midazolam versus midazolam. Gastrointest Endosc 1993, 39(3): 396-9