

## PREMEDİKASYONDA MIDAZOLAM UYGULAMASI\*

Dr. Ayla TÜR, Dr. Zahide DOĞANAY, Dr. Fadime YEŞİLTAS,

Dr. Haydar ŞAHİNOĞLU, Dr. Emre ÜSTÜN,

Dr. Binnur SARIHASAN, Dr. Fuat GÜLDOĞUŞ

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN*

- ✓ Bilinçli bir premedikasyon uygulaması, anestezi indüksiyonu, devamı ve postoperatif dönemde oluşabilecek komplikasyonları önlemede etkindir. Bu etkinliği sağlayan bir ilaç grubu da benzodiazepinlerdir. Bu çalışma, benzodiazepinlerden Midazolam premedikasyonunun; ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), solunum sayısı (SS), oksijen saturasyonu ( $\text{SaO}_2$ ) ve sedasyon derecesi (SD) üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışma gruplarının oluşturduğu toplam 40 olgunun (Amerikan Anesteziyoloji Birliğinin sınıflamasına göre ASA I-II grubundan) 20'sine operasyondan 30 dk önce 0.07 mg/kg IM midazolam yapıldı (Midazolam grubu). Diğer 20 olguya premedikasyon yapılmadı (Kontrol grubu).

Olguların premedikasyon öncesi, indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası dönemlerde, OAB, KAH değerleri, premedikasyondan ve indüksiyondan önce ve ayrıca postoperatif dönemde SD ve SS saptanarak karşılaştırıldı.

Her iki grupta da indüksiyondan önce, indüksiyon ve anestezi devamında OAB ve KAH değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmazken midazolam grubunda SS'da indüksiyondan önceki değerde premedikasyon öncesine göre anlamlı bir azalma ( $p < 0.05$ ), sedasyon derecelerinde ise anlamlı artışlar ( $p < 0.05$ ) saptandı.

Sonuçta; premedikasyonda midazolam uygulamasının preoperatif ve postoperatif sedasyonu artırması, anestezi indüksiyonunda ve devamında nispeten kardiyak stabilite sağlaması yönünden tercih edilecek bir yöntem olduğu kamsına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** *Premedikasyon, benzodiazepin, midazolam.*

### ✓ Administration of Midazolam for Premedication

Applying a conscious premedication provide us appropriate conditions for anesthesia induction and maintenance and preventing the postoperative complications. Benzodiazepins are the most effective group of drugs for this aim. In this study, midazolam one of the benzodiazepine was used for premedication. We investigate the effects of midazolam on mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), respiratory rate (RR), saturation of oxygen ( $\text{SaO}_2$ ) and sedation level (SL).

Forty patients (ASA I-II) were divided into two groups. Each group implied twenty patients. Group 1 (Midazolam group) were premedicated by 0.07 mg/kg intramuscular midazolam thirty minutes before the operation. Group 2 (Control group) were nonpremedicated.

MAP and HR were measured before premedication, at induction, after intubation and extubation and than compared these values between two groups.

There were no significant differences at MAP, HR values before induction, at induction and maintenance of anesthesia between two groups. The RR of midazolam group was significantly less before induction than before premedication ( $p < 0.05$ ) and sedation level was significantly increased ( $p < 0.05$ ).

In conclusion; premedication with midazolam increased SL, at preoperative and postoperative periods, provided cardiac stability at induction and maintenance of anesthesia. This method can preferred for these reasons.

**Key Words;** *premedication, benzodiazepine, midazolam.*

\* : XXX.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde sunulmuştur (İstanbul 1996).

## GİRİŞ

Midazolamı; anksiyolitik, sedatif, antikonvulsan, kas gevşetici ve amnezik özellikleri ile diğer benzodiazepinlerle benzerdir. Fakat Midazolamın diazepamdan 2-4 kat daha etkili olduğu bildirilmektedir<sup>(1,2)</sup>.

Kimyasal yapısında 1,2 pozisyonundaki imidazole halkası midazolamı diğer enjektabl benzodiazepinlerden ayırır. Bu halka diğerlerinin aksine baziktir. Bu nedenle midazolam hidroklorit, maleik ve laktik asitle beraber suda çözünebilir hale gelir. Midazolam lipofilik özellikte iken serebrospinal sıvıya ve beyin dokusuna hızla geçerek farmakolojik etkisini çabuk gösterir<sup>(3)</sup>. Benzodiazepinlerin suda çözünürlüğü az olması nedeniyle enjektabl şekillerini hazırlarken organik çözücüler eklemek gerekir. Bunlar da enjeksiyon sırasında ağrıya ve lokal venöz komplikasyonlara neden olur. Oysa midazolamda organik çözücülere gerek duyulmadığından enjeksiyon sırasında ağrı olmamaktadır<sup>(4)</sup>.

Diazepam ve diğer anestezi ajanlarıyla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, midazolamın kardiyovasküler ve respiratuar yan etkilerinin minimal olduğu belirtilmektedir<sup>(2,5)</sup>. Ayrıca, tüm benzodiazepinlerde olduğu üzere uzamış sedasyon ve solunum depresyonu gibi etkilerinin flumazenil ile antagonize edilmesi de avantajlı bir özelliğidir<sup>(4,6,7)</sup>.

Bizim çalışmamızda, sayılan olumlu özellikleri nedeni ile midazolam premedikasyonda kullanılmış ve kardiyovasküler sisteme, solunum sayısına, oksijen satürasyonu ve sedasyon derecesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

ASA I-II grubundan randomize olarak seçilen 40 hasta çalışma kapsamına alındı.

Tüm hastalara operasyondan bir gece

önce saat 22.00'de 40 mg famotidin + 10 mg diazepam peroral verildi. 20 olguluk Midazolam grubuna operasyondan 30 dakika önce premedikasyon amacı ile 0.07 mg/kg IM midazolam uygulandı. Diğer 20 olguluk Kontrol grubuna ise premedikasyon yapılmadı. Gruplar, operasyondan önceki 30 dakika boyunca tansiyon arteriel, nabız ve solunum sayıları yönünden takip edildi. Ayrıca sedasyon dereceleri Modifiye Steaward Sedasyon Skalasına göre değerlendirildi<sup>(6)</sup>.

Modifiye Steaward sedasyon skalası:

I- Tam uyanık, gözler açık, koopere.

II- Uykuya meyilli, gözler zaman zaman açık.

III- Emire veya isime cevap olarak gözlerini açıyor.

IV- Kulağı çimdiklemeyle cevap veriyor.

V- Hiç cevap yok.

Her olguda EKG, solunum sayısı, kan basıncı, nabız sayısı monitorize edildi. Premedikasyondan önce, indüksiyondan önce, entübasyon sonrası 10., 30., 60., dakikalarda ve ekstübasyon sonrasında ölçümler kaydedildi. Premedikasyon uygulanan grubun ayrıca; premedikasyon öncesi, 5.dakika, 10.dakika, 20.dakika ve 30.dakikalarda kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu, sedasyon dereceleri kaydedildi.

İndüksiyonda hipnotik ajan olarak, 7 mg/kg'a tiyopental ve kas gevşetici olarak 0.1 mg/kg'a vekuronyum IV yoldan verildi. İndüksiyon ve sonrasında solunum sayısı değerlendirilmedi.

Ekstübasyon sonrası Modifiye Steaward Sedasyon Skalasına göre sedasyon 3 ve 2 düzeyine ulaşılan süreler kaydedildi. Hastalar sedasyon 2 düzeyine ulaştınca yatağına gönderildi.

Sonuçlar Wilcoxon testi (iki eş arasındaki farkın önemlilik testi) ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışma için etik kurul izni alındı.

**BULGULAR**

Gruplar arasında yaş, cins, ağırlık ve anestezi süresi yönünden anlamlı bir fark yoktu (Tablo I).

OAB ve KAH değerleri gruplar arasında ve grupların kendi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimler göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo II ve III).

Solunum sayısı değerlerinde Midazolam grubunda premedikasyon öncesi değere göre anlamlı bir azalma gözlenirken ( $p<0.05$ ), kontrol grubunda farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo IV).

Premedikasyon uygulanan grupta  $SaO_2$

değerleri 5. Dakika, 10.dakika, 20.dakika ve 30. dakikalarda anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşüktü ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ) (Tablo V).

İndüksiyondan önceki sedasyon derecesi premedikasyondan öncesine göre midazolam grubunda anlamlı artış ( $p<0.05$ ) gösterirken, kontrol grubunda bu değerde değişme olmadı (Şekil 1).

Postoperatif dönemde sedasyon derecesinin III olma süresi ve II olma süresi midazolam grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 2).

**Tablo I.** Gruplarda Ortalama Yaş, Ağırlık ve Anestezi Süreleri ile Cins Dağılımı.

Grup	Yaş (yıl)	Cins (K/E)	Ağırlık (kg)	Anes. t (dk)
Midazolam grubu	36.7 ±2.97*	11/8	68.0 ± 2.23	106.5 ± 11.91
Kontrol grubu	39.9 ± 2.23	15/5	74.3±3.77	96.00± 10.66
	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

\*: Standart hata (standart error of mean) (SEM)

**Tablo II.** Gruplarda Ortalama Arter Basıncı (OAB) Değerleri (mmHg).

Grup	Premedikasyon öncesi	İndüksiyon öncesi	Entübasyondan 10 dk sonra	Entübasyondan 30 dk sonra	Entübasyondan 60 dk sonra	Entübasyon sonrası
Midazolam grubu	93.59±2.41*	93.53±2.41	94.18±4.01	100.06±3.82	95.78±3.76	102.46±3.12
Kontrol grubu	99.54±2.75	99.54±2.75	89.89±13.82	95.63±3.62	97.13±3.13	110.05±4.09
	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

\*: Standart hata (standart error of mean) (SEM)

**Tablo III.** Gruplarda Kalp Atım Hızı (KAH) Değerleri (atım/dk).

Grup	Premedikasyon öncesi	İndüksiyon öncesi	Entübasyondan 10 dk sonra	Entübasyondan 30 dk sonra	Entübasyondan 60 dk sonra	Entübasyon sonrası
Midazolam grubu	87.6 ± 3.35*	80.41±3.33	95.68±4.08	84.32±4.07	79.31±2.90	98.26±5.08
Kontrol grubu	91.0 ± 3.26	91.00±3.27	91.50±2.67	78.84±3.06	75.00±2.74	97.00±3.38
	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

\*: Standart hata (standart error of mean) (SEM)

**Tablo IV.** Gruplarda Solunum Sayısı Değerleri (SS/dk).

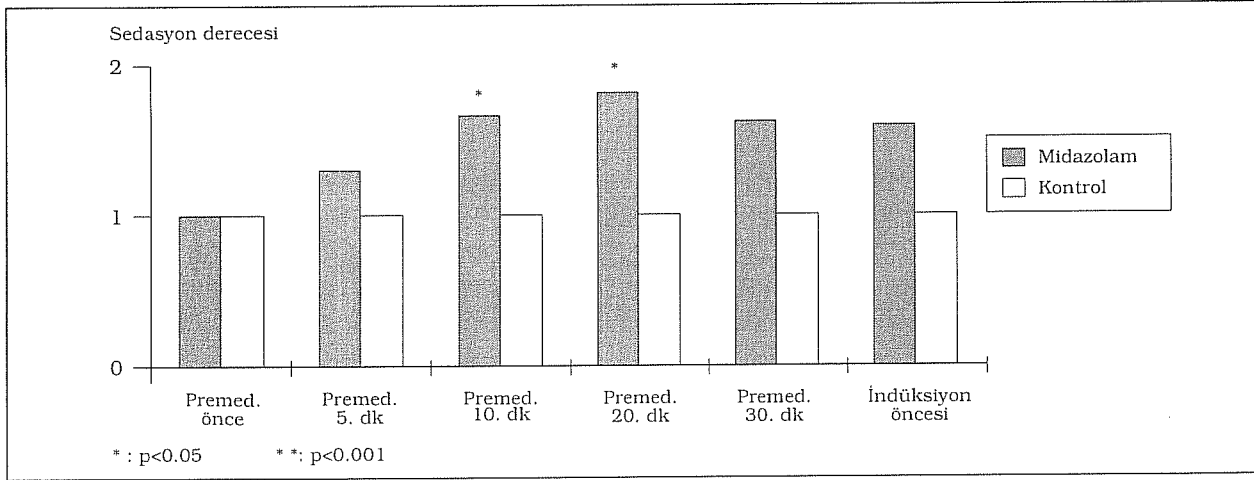
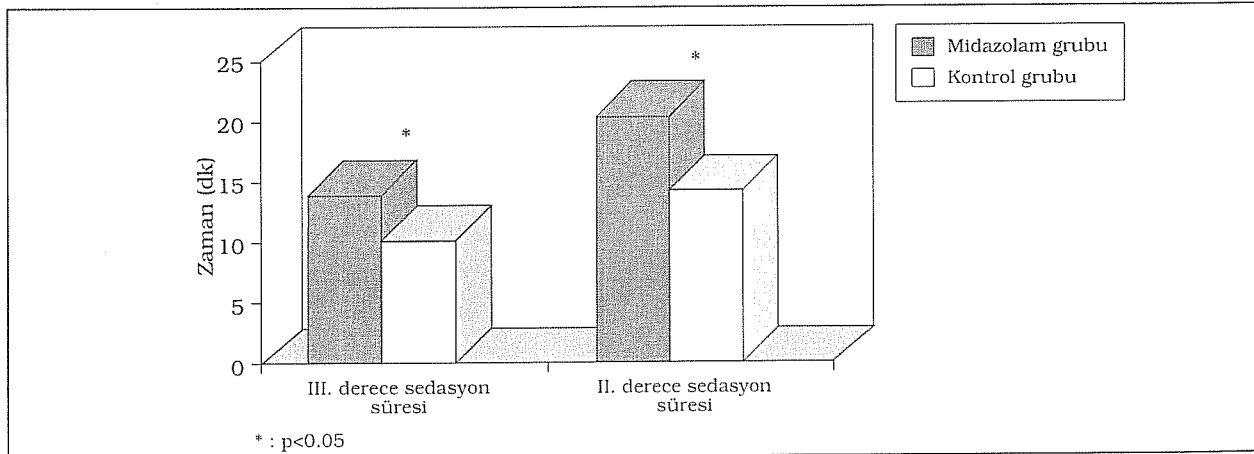
Grup	Premedikasyondan önce	İndüksiyondan önce	
Midazolam Grubu	18.90 ± 0.67*	16.11 ± 0.70	p<0.05
Kontrol Grubu	15.90 ± 0.64	16.50 ± 0.60	p>0.05

\*: Standart hata (standart error of mean) (SEM)

**Tablo V.** Gruplarda Oksijen Satürasyonundaki Değerler (%SaO<sub>2</sub>)

Grup	Öncesi	Dakika 5	Dakika 10	Dakika 20	Dakika 30
Midazolam grubu	98.00±0.25*	97.85±0.28	97.60±0.28	97.05±0.23	97.55±0.19
Kontrol Grubu	98.38±0.16	98.44±0.16	98.33±0.16	98.27±0.15	98.22±0.19
	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.001	p<0.05

\*: Standart hata (standart error of mean) (SEM)

**Şekil 1.** Gruplarda indüksiyon önceki sedasyon dereceleri (Modifiye Steward Sedasyon Skalası'na göre).**Şekil 2.** Gruplarda postoperatif sedasyon derecesinin III ve II olma süreleri

### TARTIŞMA

Premedikasyonda esas amaç anksiyetenin giderilmesi ve sedasyondur. Benzodiazepinler anksiyolitik ve sedatif özellikleri nedeniyle premedikasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>(1,3)</sup>.

Midazolam, lokal olarak da iyi tolere edilir. Midazolamın intramüsküler enjeksiyondaki lokal reaksiyon sıklığı düşüktür. Bu konuda, Auram ve ark.<sup>(8)</sup> intramüsküler uygulanan midazolamın farmakokinetik özelliklerini incelemişler ve ilacın absorpsiyon yarı ömrünün yaklaşık 10 dakika olup enjeksiyondan 20 dakika sonra pik düzeyine ulaşıldığını tespit etmişlerdir. Onlar 0.075 mg/kg'lık bir doz kullanarak, Midazolamın sedatif etkilerinin enjeksiyondan sonra 15 dk içinde görülebileceğini ve 45 dk.da maksimal düzeye ulaştığını gözlemişlerdir. Intramüsküler enjeksiyondan sonraki ilk saat içinde, her ne kadar ulaşılan sedasyon düzeyi i.v. yolla ulaşılandan daha düşükse de etki süresi benzer olmuştur. Bizim çalışmamızda, quadriceps femoris-vastus medialis 1/3 proksimalinden uyguladığımız 0.07 mg/kg. Midazolamdan 10 dakika sonra istenilen sedasyon düzeyine ulaşılmış ve induksiyona kadar sedasyon devam etmiştir. Postoperatif dönemde Midazolam grubunun sedasyon süresi, Kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzamış, bu da hem rahat uyanmayı hem de analjezik gereksiniminin azalmasını sağlamıştır.

Midazolam, sedatif-hipnotik etkilerine ek olarak, amnezik etkilere de sahiptir. Bu amnezik ilaç bir ameliyat öncesinde veya anestezi induksiyonu sırasında sedasyon oluşturmak için verildiğinde fayda sağlar. Özellikle stresli preoperatif prosedürlerin anımsanmasının gelecekteki iş birliğini etkileyebileceği çocuklarda ve diğer hastalarda yararlıdır<sup>(9,10)</sup>.

Sedatif ve hipnotik özelliklere sahip ilaçların, kardiyovasküler ve respiratuvar sistemlerin merkezi kontrollerini etkiledikleri gösterilmiştir. Bununla beraber çalışmalar Midazolamın önerilen dozlarında kullanılmaları halinde, ne kardiyovasküler, ne de respiratuvar fonksiyonlar üzerinde klinik olarak önemli etkilerinin bulunmadığını göstermiştir<sup>(11-13)</sup>. Bizim çalışmamızda da, kardiyovasküler sisteme etkisi araştırıldığında Midazolam grubu ile Kontrol grubu arasında ortalama arter basınçları ve kalp atım hızları yönünden hiçbir dönemde anlamlı bir fark bulunmadı.

Midazolamın solunum deprese edici etkileri de diazepamla karşılaştırılmıştır. 8 sağlıklı gönüllüyü kapsayan Forster ve ark'nın<sup>(14)</sup> yaptığı bir çalışmada, 0.15 mg/kg Midazolam veya 0.3 mg/kg diazepam verilmeden önceki ve sonraki CO<sub>2</sub>'e verilen ventilatuar yanıt ve ağız emme basınçlarını ölçmüşlerdir. Solunum depresyon düzeyi her iki ilaç için de benzer bulunmuş olup, solunum kasları fonksiyonlarının bir miktar bozulmuş olması söz konusu olsa da, solunum depresyonuna büyük bir olasılıkla solunum merkezi üzerine olan direkt etkileri neden olmaktadır ve yukudaki fizyolojik değişikliklerle benzerdir<sup>(15,16)</sup>. Midazolamın solunum depresyonuna neden oldukları bilinen diğer ilaçlar ile birlikte kullanılması halinde, depresif etkilerin göz önüne alınması önem kazanabilir. Bizim çalışmamızda, midazolam grubunda 0.07 mg/kg. İM uygulamadan 10 dakika sonra başlayıp induksiyona kadar devam eden azalmış solunum sayısı ve oksijen saturasyonu kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Fakat hiç bir hastada oksijen saturasyonu O<sub>2</sub> desteği ve solunum desteği gerektirecek kadar düşmemiştir (SaO<sub>2</sub> %96-99).

### SONUÇ

Premedikasyonda midazolam uygulamasının, preoperatif ve postoperatif sedasyonu arttırması, anestezi induksiyonunda ve devamında kardiyak stabilite sağlanması yönünden tercih edilecek bir yöntem olduğu kanısına varıldı.

**Geliş tarihi:** 17.03.1997

**Yayına kabul tarihi:** 06.08.1997

Dr. Zahide DOĞANAY

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Anesteziyoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit/SAMSUN

#### KAYNAKLAR

1. Nuotto EJ, Kortilla KT, Lichtor JL. Sedasyon and recovery of psychomotor function after intravenous administration of various of midazolam. *Anesth Analg* 1992; 74: 265-71.
2. Pearson R. C, McCloy R. F, Bardhan K. D, Jackson V, Morris P. The use of flumazenil to reverse sedation induced by bolus low dose midazolam or diazepam in upper gastrointestinal endoscopy. *Eur J Gastroent* 1991; 3(11): 829-833.
3. Khanderia U, Pamdit K. S. Use of midazolam hydrochloride in anasthesia. *Clin Pharmacy* 1987; 6 (7): 533-547.
4. Birch B. R, Anson K.M, Kalmonovitch D.V. et al. Sedation for day-case urology: an assessment of patient recovery profiles after midazolam and flumazenil. *Ann Royal Coll Surg England* 1991; 73: 373-378.
5. Raza S. M. A, Zsigmond E. K, Barabas E. Midazolam causes no adverse hemodynamic effects in cardiac patients. *Clin Therap* 1987; vol 10, no: 1.
6. Collet-Rivier M, Ravussin P. Midazolam-flumazenil vs. propofol in ambulatory Ear-Nose-Throught endoskopik procedures. *Eur J Anesth* 1992; 9: 377-385.
7. Lamy V, Finne R, Steiner P. Clinical evaluation of the short half-life injectable benzodiazepine midazolam, and of the spesific antagonist flumazenil in upper digestive tract endoskopy. *Acta Gastro-enterol Belg* 1991; 54, 5-6: 315-327.
8. Avram M.,Fragen R, Caldwell N. Dose-finding and pharmacokinetic study of intramusküler midazolam. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 314.
9. Miller RI, Bullard DE, PartissiGA.Duration of amnesia associated with midazolam/fentanyl intravenous sedation. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 155-8.
10. Twersky RS, Hartung J, Berger BJ, Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 51-5.
11. Conner JT,Katz RL, Pagano CW. RO 21-3981 (Midazolam) for intravenous surgical premedication and induction of anaesthesia. *Anesth Analg* 1978; 57: 1-5.
12. Langlois S, Kreft JH, Choinard G. Midazolam: kinetics and effect on sensorium and heamodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 273-8.
13. Chaudhri S, Kenny G N C. Sedation after cardiac bypass surgery: Comparison of propofol and midazolam in the presence of a computerized closed loop arterial pressure controller. *Br J Anaesth* 1992; 68: 98-99.
14. Forster A, Gardaz J, Suter P. Respiratory depression by midazolam. *Anesthesiology* 1980; 53: 907-11.
15. Greenblatt, Lochniskar A. Effect of age, gender, obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984; 61: 27-35.
16. Grote B, Doenicke A, Kulger J. Intramuskulare aplication von midazolam. *Arzneim Forsch* 1981; 31: 2224-2225.

