

DERLEME

MİDAZOLAM (DORMICUM)

Dr. Lütfi YAVUZ*, Dr. Alper YOSUNKAYA*

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

Midazolam kısa etkili en son klinik kullanıma giren benzodiazepin türü bir ilaçtır.

Tarihsel Gelişim

1975 yılında Walser tarafından sentezlenen midazolam, benzodiazepin grubu ilaçların en yeni ve en kısa etki süreli üyesidir. Kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Molekül ağırlığı 325.77 olan midazolam'ın ampul formunun pH'sı 3.5-4'tür.

pKa değeri; 6.15 ± 0.1 , ampul formunun pH değeri 3.5-4'tür.

Midazolam'ın kapalı formülü " $C_{18}H_{13}ClFN_3$ ", kimyasal yapısı ise "8 - Chloro - 6 (2-fluorophenyl) - 1 - methyl - 4H - imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepine" şeklindedir. Açık kimyasal formülü ise şekil 1'de gösterilmiştir (1,2).

Midazolam'ın serbest bazı, suda çözünen lipofil bir maddedir. Halka sistemindeki bazik azot sayesinde asitlerle suda çözülen tuzları yapılabilir, bu da stabil, enjeksiyon yerinde ağrı yapmayan bir solüsyon oluşturmasını sağlar. Bu solüsyonlar % 5 Dekstroz ve % 0.9 NaCl ile karıştırılabilir ve bu solüsyon oda sıcaklığında en az 24 saat stabil kalır (3). Uygulanımdan sonra kan - beyin bariyerini hızla geçer (4). Midazolam'ın lokal toleransı yüksektir, yani intramusküler ve intravenöz kullanımda diazepam gibi ağrı yapmaz (5).

Farmakolojik Özellikleri

Midazolam farmakolojik olarak imidazobenzodiazepin grubunun türevidir. Hızlı etkili bir ilaçtır. Uygulanımdan sonra hızla inaktif metabolitlerine metabolize olur (5). Bu şekilde hızlı metabolizasyonu sayesinde eliminasyon yarı ömrü kısadır, bu süre yaklaşık olarak 1.5 - 2.5 saattir (6).

İM kullanıldığında emilimi hızlı ve tamdır (7). Midazolam ile sağlıklı gönüllülerde sedatif etki oluşturabilmek için 40 ng/ml, belirgin sedasyon için 80 ng/ml serum seviyeleri gerekir. Larsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rektal yoldan midazolam uygulamasından sonra maksimal absorpsiyon profilinin % 79'u 60 dakikada oluşmuştur (8). Yapılan bir başka çalışmaya göre de midazolam'ın rektal yoldan uygulanması oral yoldan uygulamaya göre hem daha rahat hem de daha küçük dozda ilaçla olmaktadır (9).

Metabolizması

Midazolam plazma proteinlerinden özellikle albümine % 96 oranında bağlanmaktadır.

Vücutta önce hidroksilasyona uğrayarak:

- alfa hidroksi midazolam,

Şekil 1. Midazolamın açık kimsiyal formülü

- 4 hidroksi midazolam.

- Alfa 4 hidroksi midazolam olmak üzere 3 metaboliti oluşmaktadır. Bu metabolitlerde karaciğerde glükronik asitle birleşerek glükronidler halinde renal yolla vücuttan atılır (10). Sitokrom P 450'yi inhibe eden simetidin ve ranitidin gibi ilaçlar midazolam'ın yıkımını azaltarak etki süresini uzatabilir (11).

Yan Etkileri

Diazepamın aksine enjeksiyon yerinde ağrı yapmaz yani lokal toleransı iyidir. Ancak intravenöz kullanımda enjeksiyonun çok yavaş (2-3 dk) yapılması halinde arteryel tansiyon düşüklüğüne neden olabilmektedir.

MİDAZOLAM'IN SİSTEMLERE ETKİSİ

Santral Sinir Sistemine Etkisi

Midazolam santral sinir sisteminin kortikal sahalarındaki sinapslarda inhibitör etki yapan Gama amino butirik asit (GABA) reseptörlerinin yanındaki özel reseptörlerine bağlanarak GABA'nın inhibitör etkisini artırır (12). Bu da santral sinir sisteminde inhibisyona neden olarak klinik tabloda doza bağlı çeşitli derecelerde sedasyon, uyku, anterograd amnezi ve anksiyolitik etki yapar (13,14,15). Beynin metabolizmasını yavaşlatır ve oksijen ihtiyacını azaltır (16,17).

Midazolam'ın en önemli karakteristiği, çocuklarda induksiyon öncesi sedasyonu çok güçlü bir şekilde gerçekleştirmesidir (18). Uygulanımından itibaren iyi bir sedasyon ve anterograd amnezi sağlar (19, 20, 21). Midazolam enjeksiyonunu takiben sedasyonun ortaya çıkışı hızlıdır ve normal yetişkin bir kişi için 2.5 mg yeterli olmaktadır. Metabolitleri klinik açıdan önemli bir sekonder sedasyon riski oluşturmaz (22).

Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Midazolam uygulamasını takiben sistolik arter basıncında ve diastolik arter basıncında düşmeler olmaktadır (23). Ancak Roelofse ve arkadaşları iki ayrı çalışmada 0.25, 0.35 ve 0.45 mg/kg dozlarda rektal midazolam ile premedike ettikleri çocuklarda sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, kalp

atım hızı ve solunum sayısı açısından sedasyon öncesi ile sedasyon sonrası dönemler arasında istatistiki olarak bir fark bulamamışlardır (13,15).

Sağlıklı kişilerde süksinilkolin kullanımı serum potasyumunu artırır. Roelofse ve arkadaşları süksinilkolin kullanımını takiben serum potasyum değişimini araştırmak ve rektal midazolam uygulamasının bu değişime etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada midazolam'ın hiperkalemik cevapta azaltıcı etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (24).

Solunum Sistemine Etkisi

Midazolam'ın belirgin respiratuar depresyon yapıcı etkisi yoktur (25). Fakat bir çalışmada 0.35 ve 0.45 mg/kg dozda rektal premedikasyon yapılmış çocuklarda uygulamadan 30 dk sonra SpO₂ de anlamlı düşme meydana getirdiği bildirilmektedir (13).

Endokrin Sisteme Etkisi

Midazolam ve diğer benzodiazepin agonistleri, cerrahi ve emosyonel strese karşı oluşan otonomik ve hormonal cevabı azaltır. Bir çalışmada benzodiazepin tedavisini takiben katekolamin ve endokrin cevapta kortizol ve ACTH düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (14).

KLİNİK UYGULAMA

Klinik kullanımda midazolam, kullanılan dozla ilişkili olarak, hafif anksiyolitik etki ve sedasyondan genel anesteziye kadar bir tablo oluşturabilmektedir. Anksiyolitik ve sedatif etkisi diazepam göre belirgindir (26, 27). Anksiyeteli hipertansif hastalarda muhtemel hipertansif bir atağı önlemek için premedikasyonda kullanılarak anksiyolitik etkisinden faydalanılabilmektedir.

Çocuklarda ekokardiografi gibi tanısal girişimlerde, huzursuzluğu önlemek ve rahat bir çalışma ortamı sağlamak için özellikle çocuk ailesinin yanındayken rektal kullanımla belirgin etki göstermektedir. Rektal kullanımda etki başlangıcı en erken 10-15 dakika sonra olmaktadır. Bir çalışmada, çocuklarda premedikasyonda midazolamın rektal kullanılması; güvenlik sınırının genişliği ve induksiyonu daha rahat bir duruma getirmesi nedeniyle tavsiye edilmektedir (28).

Dozaj

Kullanılacak dozun yaşlı hastalarda azaltılması gerekmektedir. Çok yaşlılarda bu azaltılma yaklaşık olarak % 50 civarında yapılmalıdır. Yaşlılar için en güvenli yol, dozun 8-10 dk içinde yavaş olarak verilip yeterli klinik durumun sağlanmasını gözlemektir. Premedikasyonda; intravenöz 0.2 mg/kg, intramusküler 0.15-0.20 mg/kg, oral 0.4-0.5 mg/kg, sublingual 0.3-0.4 mg/kg, nazal 0.2 mg/kg, rektal 0.2 - 0.6 mg/kg dozda kullanılabilir (29, 30, 31, 32). Pediatrik vakalarda infüzyon yöntemiyle de kullanılabilen midazolam 0.2 mg/kg bolus doz verildikten sonra 0.4 µg/kg/dk dozda infüze edilir (19).

Premedikasyon Amaçlı Kullanımı

Tolksdorf ve arkadaşları 1-6 yaş grubu çocuklarda premedikasyonda rektal, oral ve nazal midazolam uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında; oral 0.4 mg/kg, rektal 0.5 mg/kg, nazal 0.2 mg/kg dozda kullanmışlar. Çocuklar oral premedikasyonu rektal ve nazal yola oranla daha iyi kabul etmişler, fakat uygulamayı takiben en çabuk sedatif etkinin rektal yol ile gerçekleştiğini, oral yol kullanılan çocuklarda ise postoperatif bulantı ve kusma insidansının daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Sonuçta rektal midazolam kullanılan grupta sedasyon daha hızlı gerçekleşmiş ve bu etki absorpsiyonun daha iyi olmasına bağlanmıştır. Çocuklarda rektal midazolam ile premedikasyonun, daha yüksek başarı oranı ve daha az yan etkisi nedeniyle tercih edilmesini önermişlerdir (29).

Robert ve arkadaşları çalışmalarında rektal kullanımdan sonra 10 dk içinde bilinçsizlik oluşmaya başladığını bildirmişlerdir (18).

Becbe ve arkadaşlarının rektal yol ile premedikasyonun intravenöz kanülasyon ve anne - babadan ayrılığa etkisini araştırdıkları çalışmalarında; midazolam kullanılanların anne - babadan ayrılma ve intravenöz kanülasyona gösterdikleri reaksiyonun önemli derecede azaldığını bildirmişlerdir (33).

Malinovsky ve arkadaşlarının çalışmalarında 2-9 yaş grubu çocuklarda 0.2 mg/kg midazolamı intravenöz, nazal ve rektal uygulamalarında; midazolam'ın düzeylerini araştırmışlar, rektal kullanımda midazolam kan düzeylerinin daha düşük olduğunu saptamışlardır (C Max 100 ng/ml'nin altında) (31). Fakat Yaster ve arkadaşlarının çalışmalarında 1 mg/kg dozda, Saint-Maurice ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0.3 mg/kg dozda rektal midazolam kullanılmış ve sedatif etkinin 20 dakikada, C Max 100 ng/ml seviyesine 16. dakikada çıktığını bildirmişlerdir (34, 35).

Coventry ve arkadaşları bilgisayarlı beyin tomografisi çekilecek 30 çocukta rektal midazolam kullanarak bir çalışma yapmışlardır. I. gruba 0.3 mg/kg ve II. gruba 0.6 mg/kg dozda rektal midazolam verilmiştir. I. grupta 13 çocukta, II. grupta 12 çocukta sedasyon oluşmuş, ancak istenilen düzeyde tatminkar sedasyonun I. grupta 7, II. grupta 8 çocukta olduğu belirtilmiştir (32).

Rektal uygulamada midazolam dozu üst sınıra yaklaştıkça ve volüm arttıkça etki başlama süresi kısalır, yeterli sedasyon oluşur. Buna paralel olarak kalp atım hızı ve kan basıncında azalma olur. Bu azalma istatistiki olarak anlamlı olsa dahi klinik olarak normal sınırlarda seyrederek (23, 36).

KAYNAKLAR

1. Fragen RJ, Avram MJ: Barbiturates. Miller RD (ed): Anesthesia 3 rd. ed. 1990; V:I, 225-71.
2. Chemiak N, Lederer D, Altose M: Occlusion pressure as a technique in evaluating respiratory control. Chest 1976; 70 (Suppl. 1): 137-41.
3. Gerecke M: Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. Br J. Clin Pharmacol 1983; 16: 11-16.
4. Holm-Knudsen R, Clausen TG: Rectal administration of midazolam versus diazepam for preanesthetic sedation in children. Anesth Prog 1990; 37: 29-31.
5. Jensen S, Hüttel M, Schou-Olesen A: Venous complications after i.v. administration of diazepam (diazepam) and Dormicum (midazolam). Br J Anaesth 1981; 53: 1083-5.

6. Amrein R, Cano JP, Eckert M, Coassolo P: Pharmakokinetik von midazolam nach intravenöser Verabreichung. *Arzneim Forsch* 1981; 31: 2202-5.
7. Crevoisier C, Eckert M, Heismann P et al: Relation entre L'effet clinique et la pharmacocinetique du midazolam apres L'administraton IV et IM 2 nd communication: Aspects pharmacocinetiques. *Arzneim Forsch* 1981; 31 (11): 2211-2215.
8. Larsen F, Clausen TG, Wolff J, Hansen P, Rasmussen SN: Absorption profiles of rectally administered midazolam estimated by deconvolution. *European Journal of Drug Metabolism & Pharmacokinetics Spec* 1991; No: 3: 291-6.
9. Kramer N, Krafft T, Kunzelmann KH, Hickel R: Treatment of deciduous teeth under rectal midazolam sedation. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 1991; 46 (9): 609-10.
10. Reves JG, Newfield P, Smith LR: Midazolam induction Times Association with serum albumin. *Anesthesiology* 1981; 55: 3 A 259.
11. Esener Z: Klinik Anestezi. I. Baskı, Logos Yayıncılık, 1991, s: 78.
12. Cheng SC, Brunner EA: RO. 21-3981, A benzodiazepin and GABA metabolism in rat brain synaptosomes. *Anesthesiology* 1979; 51: 3, S 43 (Abstr).
13. Roelofse JA, de V Joubert JJ: Arterial oxygen saturation in children receiving rectal midazolam as premedication for oral surgical procedures. *Anesthesia Progress* 1990; 37 (6): 286-9.
14. Nilsson A: Autonomic and hormonal responses after the use of midazolam and flumazenil. *Acta Anaest Scand Supplement* 1990; 92: 51-4; discussion 78.
15. Roelofse JA, Stegman DH, Hartshome J, Joubert JJ: Paradoxical reactions to rectal midazolam as premedication in children. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1990; 19 (1) : 2-6.
16. Forster A, Juge O, Morel D: Effects of midazolam on cerebral hemodynamics and cerebral vasomotor responsiveness to carbon dioxide. *J Cereb Blood Flow and Metablism*. Raven Press. New York. 1983; 3: 246-249.
17. Nugent M, Artru AA, Michenfelder JD: Cerebral effects of midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980; 53: 3, S 8.
18. Robert M, Spear MD, Myran Yaster MD, Ivor D et al: Preinduction of anesthesia in children with rectally administred midazolam. *Anesthesiology* 1991; 74: 670-674.
19. Daniel L, Silvasi MD, David A, Rosen MD, Kathleen R: Continuous intravenous midazolam infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. *International Anesthesia Research Society*, 1988.
20. Polster MR, Gray PA, O'Sullivan G, Mc Carthy RA, Park GR: Comparison of the sedative and amnestic effects of midazolam and propofol. *Br J Anaesth* 1993; 70: 612-616.
21. Twersky SR, Hartung J, Berger BJ, Mc Clain J, Beaton C: Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 51-55.
22. Atkinson RS: A synopsis of Anaesthesia. IOP Publishing Limited. Bristol England Tenth edition, 1987; 133.
23. Roelofse JA, van der Bijl P: Comparison of rectal midazolam and diazepam for premedication in pediatric dental patients. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1993; 51 (5) : 529-9.
24. Roelofse JA, Hartshome JE: Serum potassium after enflurane-succinylcholine induction of anestheisa in children receiving rectal midazolam as premedication. *Anesthesia Progress* 1992; 39 (3): 69-72.
25. Forster A, Morel D, Bachman M, Gemperle M: Respiratory depressant effects of different doses of midazolam and lack of reversal with naloxone-a double-blind randomized study. *Anesth Analg* 1983; 62: 920-4.
26. Mattila MAK, Suurinkeroninen S, Saila K, Himberg JJ: Midazolam and fat emulsion diazepam as intramuscular premedication *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 345-8.
27. Chasapakis G, Karatsalou I, Partsalidou A, Constantopoulos B: Comparative study of midazolam and diazepam (Valium) in premedication. *Anest Inten Ter* 1985; 17: 246-9.
28. Tabuk M, Çapan Z, Arkan G, Subaşı Y, Dinçer E, Ünal N: Pediatrik premedikasyonda midazolam oral mi?, rektal mi? Anestezi Öncesi Hazırlık ve Premedikasyon IV. Kış Sempozyumu 9-11 Aralık 1994 Sempozyum Kitabı s: 29. Uludağ BURSA
29. Tolksdorf W, Eick C: Rectal, oral and nasal premedication using midazolam in children aged 1-6 years. A comparative clinical study. *Anaesthesist* 1991; 40 (12): 661-7.
30. Jones RDM, Chan K, Roulson CJ, Brown AG, Smith ID, Mya GH: Pharmacokinetics of flumazenil and midazolam. *Br J Anaesth* 1993; 70: 286-292.
31. Malinovsky JM, Lejus C, Servin F, Lepage JY, Normand LE, Testa S et al: Plasma concentrations of midazolam after IV, nasal or rectal administration in children. *Br J Anaesth* 1993; 70: 617-620.
32. Coventry DM, Martin CS, Burke AM: Sedation for paediatric computerized tomography a double bilind assessment of rectal midazolam. *European Journal of Anaesthesiology* 1991; 8 (1): 29-32.
33. 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 (6): 880-884.
34. Yaster M, Berkowitz ID, Bender KS, Maxwell LG, Nichols DG: Rectally administered midazolam for preinduction of anaesthesia in children. *Anesthesiology* 1989; 71: A 1043.
35. Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E, Esteve C, de Lauture D, Olive G: The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiology* 1986; 65: 536-538.
36. Van der Bijl P, Roelofse JA, Stander IA: Rectal ketamine and midazolam for premedication in pediatric dentistry. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1991; 49 (10) : 1050-4.