

MİDAZOLAM'IN KARDİOVASKÜLER VE YAN ETKİLERİNİN PENTOTHAL İLE
KARŞILAŞTIRILARAK İNCELENMESİ

GÜNERLİ, A., AKTUĞ, F., SAĞIROĞLU, E., KARCI, A., ERHAN, N.E.

ABSTRACT : A.GÜNERLİ, F.AKTUĞ, E.SAĞIROĞLU, A.KARCI, N.E.ERHAN.
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Dept. of Anesthesiology. The
Investigation of Midazolam's cardiovascular and side effects compared
with Pentothal.

In our study we investigated cardiovascular and side effects of
Midazolam (Dormicum) which is a new watersoluble benzodiazepine
comparing with Pentothal which is an ultra short acting barbiturate.
The study was done on fifty patients. 25 of patients were mean group, 25
of patients were control group. All patients were premedicated by Diazem
(10mg) and Atropine (0.01mg/kg) before operation. Midazolam (0.2mg/kg) was
given to the mean group for induction, Pentothal (5mg/kg) was given to
the control group. It was investigated if both drugs have any side
effects on induction and intubation. When we compared the two groups, no
significant differences were found. It was determined that Midazolam is
as acceptable for induction of anesthesia as Pentothal from a
hemodynamic point of view.

KEY WORDS : Midazolam, Pentothal, Cardiovascular side effects.

Genel anesteziye başlarken induksiyonda kullanılan ajanlar hem
hasta hem de hekim açısından önem arz etmektedir. Ajanların minimal yan
etkilerinin olması ve hastaya en az zarar vermek başlıca amaçtır.

Yani bir imidazo-benzodiazepin türevidir olan Midazolam (Dormicum)
8-klor, 6-(2-florfenil)-1-methyl-4H imidazol (1.5a) (1.4) yapısındadır.
Sedasyon, premedikasyon ve induksiyonda kullanılan bir ajandır (1). İlaç
1976' Fryer ve Walser tarafından sentez edilmiştir (2). Suda çözünür
olup pH'sı 3.5'tur (1,3). Parenteral preparatlarında propylen glycol
gibi yağlı maddeler yoktur. Bu nedenle i.v. ve i.m. enjekte edildiğinde
pek az lokal irritasyon yapar. Fizyolojik pH'da lipofiliktir ve
benzodiazepinler arasında en çok yağda eriyen preparattır (4,5). İlacın
yüksek derecede yağda erir olması gastrointestinal sistemden çabuk
emilmesini ve beyin dokusuna hızla girmesini sağlar (3). Midazolam plazma

proteinlerine sıkıca yapışır ve doza, konsantrasyona bağlı olmaksızın %96-97'si proteinler tarafından tutulur (6,7). İndüksiyon dozu 0.1-0.4 mg/kg arasında değişir (8). Midazolam kullanıldığında hemodinamik cevap kan basıncında hafif bir düşme, nabız sayısında artmadır. İntübasyondan sonra ise nabız sayısında ve kan basıncında belirgin bir yükselme olur (9,10). İlaç Pentothal gibi hızlı etkili değildir. Analjezik etkisi yoktur. Yaklaşık eşit dozlarda Pentothal %50 oranında daha hızlı kirpik refleksi kaybı sağlar (11,12,13).

Midazolam anesteziinde uyku ve amnezi tamdır. Uyanma yönünden Pentothal ile karşılaştırıldığında uyku ve süresi 1.5-2 katı kadar uzundur (14). Lokal venöz komplikasyonların (ağrı, tromboz, tromboflebit) görülme oranı ilacın verilmiş hızına ve konsantrasyonuna bağlıdır. İntravenöz uygulamada venin büyüklüğü komplikasyon oranını azaltır (14,16).

MATERYAL-METOD

Çalışmamız ASA 1-11 grubuna giren toplam 50 hastaya uygulandı. 25 hasta esas grubu, 25 hasta kontrol grubunu teşkil etti. Esas grubu oluşturan hastalar 19-68 yaşları arasında idiler ve 21'i kadın, 4'ü erkek hasta idi. Kontrol grubu 17-69 yaşları arasında ve 20'si kadın 5'i erkek hasta idi. Esas gruba indüksiyonu sağlamak için Midazolam 0.2 mg/kg, kontrol grubuna Pentothal 5 mg/kg verildi. Her iki gruba intübasyon sağlamak için 1 mg/kg süksinilkolin verildi. Anesteziye Drager marka anestezi makinaları ile $\frac{1}{2}$ O₂ (2 lt/dk), $\frac{1}{2}$ N₂O (4 lt/dk), Halothan (%0.6-%0.8) karışımı ile devam edildi.

Hastalar planlanan cerrahi girişimden 45 dakika önce Diazem (10 mg), Atropin (0.01 mg/kg) ile premedike edildiler. Her hastanın premedikasyon öncesi tansiyon ve nabız değerleri kaydedildi. Ameliyat odasına alınan hastalara %5 Dextroz (sudaki solüsyonu) infüzyonu başlatıldı.

Nabız sayıları, sistolik-diastolik kan basınçları kaydedildi ve EKG'leri çekildi. Hastalar 3 dakika maske yoluyla %100 O₂ solutuldu. Oksijenasyon sonrası nabız ve tansiyon değerleri kaydedildi. İndüksiyonu sağlamak amacıyla esas gruba Midazolam, kontrol grubuna Pentothal 30 saniyede enjekte edildi. Enjeksiyonda ağrı olup olmadığı soruldu. Cilt reaksiyonu gözlemlendi. Kirpik refleksinin kaç dakikada kaybolduğu kaydedildi. İlaçların verilmesinden 1-2-3 dakika sonraki nabız ve sistolik/diastolik tansiyon değerleri kaydedildi. 1. ve 3. dakikalardaki EKG'leri çekildi. Süksinilkolin ile rölaksasyon sağlandı. Entübasyona reaksiyon olup olmadığı gözlemlendi. İndüksiyondan 15 dakika sonraki nabız ve tansiyon değerleri tespit edildi. EKG'leri çekildi. Uyanma sırasında görülen komplikasyonlar (bulantı-kusma) kaydedildi. Elde edilen veriler arasındaki ilişki Ege Üniversitesi Bilgisayar ve İşlem Merkezinde Student-t testine göre değerlendirildi. $p < 0.01$ ve altındaki sonuçlar önemli kabul edildi.

BULGULAR

İlaçlar verilmeden önce ve verildikten sonra nabız, sistolik/diastolik kan basınçlarına ait verilerin ortalamaları Tablo-1 ve Tablo-2 de gösterilmiştir. Her iki ilaç kullanıldıktan sonra EKG'de meydana gelen değişiklikler önemsiz bulunmuştur.

Dormicum verilen grupta premedikasyon öncesi sistolik kan basınçları ile ilaç verildikten sonra 1 ve 2 dakika sonraki sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında fark ($p < 0.01$) önemlidir. Yine aynı grupta ilaç verildikten sonra 1 ve 3 dakikalardaki diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında fark ($p < 0.05$) önemlidir. Dormicum gerek sistolik gerekse diastolik kan basınçlarında belirgin bir düşmeye neden olmaktadır. Aynı grupta premedikasyon öncesi nabız sayıları ile ilaç verildikten sonra 1,2,3. dakikalardaki nabız sayıları karşılaştırıldığında aralarındaki fark ($p < 0.01$) önemlidir. Dormicum nabız sayısında belirgin bir artışa neden olmaktadır.

Pentothal kullanılan kontrol grubunda premedikasyon öncesi sistolik kan basınçları ile ilaç verildikten sonra 1-2-3. dakikalardaki sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında aralarındaki fark önemlidir ($p < 0.01$). Aynı grupta premedikasyon öncesi nabız sayıları ile ilaç verildikten 1,2,3. dakika sonraki nabız sayıları karşılaştırıldığında fark ($p < 0.01$) önemlidir. Pentothal sistolik kan basıncında belirgin bir düşmeye, nabız sayısında belirgin bir artışa neden olmaktadır.

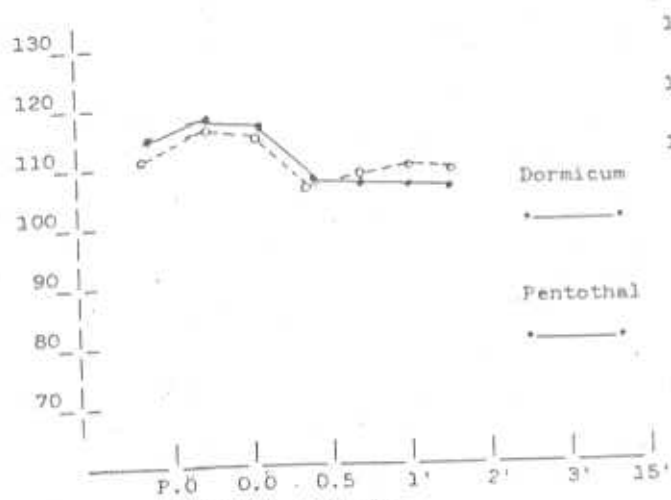
Her iki ilacın nabız ve tansiyona etkileri ile elde edilen sonuçlar ve p değerleri Tablo 3-4-5'de gösterilmiştir. Sonuçlar karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (şekil 1-2).

İndüksiyonda kirpik refleksi kaybı Dormicum verilen grupta ortalama 118.2-76.6 saniyede, Pentothal grubunda ise 54.2-20.1 saniyede olmuştur. Dormicum kullanıldığında refleks kaybı belirgin bir şekilde geç olmaktadır.

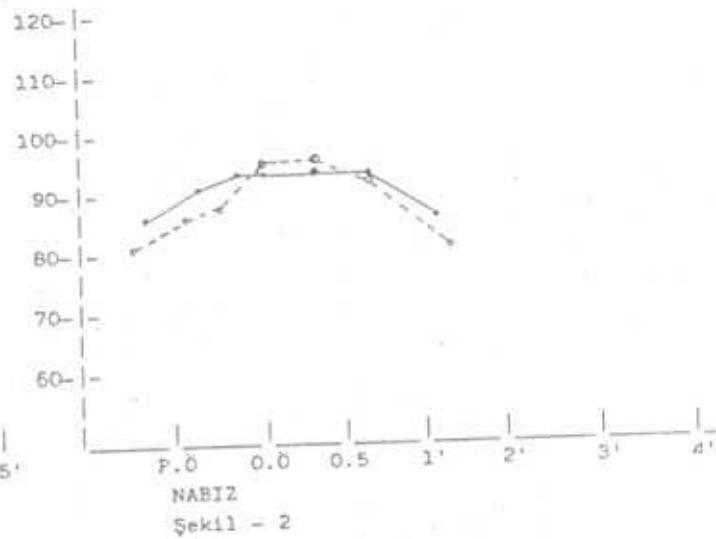
TABLO 1
DORMİCUM

	NABİZ	ARTERİYAL TANSİYON	
		SİSTOLİK	DİASTOLİK
Pre Öncesi	87.8 ± 14.0	116.4 ± 15.8	76.4 ± 11.7
Oksi Öncesi	94.7 ± 21.5	122.8 ± 20.1	75.60 ± 9.82
Oksi Sonrası	97.8 ± 21.9	121.6 ± 30.2	73.4 ± 11.0
1'	97.2 ± 16.0	112.0 ± 19.6	71.8 ± 10.1
2'	98.0 ± 16.5	111.0 ± 17.6	74.00 ± 9.13
3'	97.8 ± 13.3	114.0 ± 18.9	75.4 ± 10.6
15'	89.4 ± 15.0	116.8 ± 17.5	71.8 ± 11.0

	NABİZ	ARTERİYAL TANSİYON	
		SİSTOLİK	DİASTOLİK
Pre Öncesi	81.12 ± 9.77	111.8 ± 17.2	73.0 ± 11.1
Oksi Öncesi	86.3 ± 13.4	120.8 ± 20.7	79.4 ± 10.7
Oksi Sonrası	87.3 ± 16.2	121.8 ± 18.5	78.6 ± 10.9
1'	98.0 ± 17.7	112.0 ± 16.0	75.20 ± 7.70
2'	100.1 ± 17.1	114.8 ± 20.0	77.00 ± 8.78
3'	97.3 ± 17.8	116.0 ± 19.1	77.6 ± 10.1
15'	84.4 ± 11.7	117.0 ± 16.9	71.2 ± 12.4



TANSİYON ARTERIAL
Şekil - 1.



NABİZ
Şekil - 2

	DORMICUM	PENTOTHAL	
TABLO - 3	Sis. Kan Bas.	Sis. Kan. Bas.	
Pre Öncesi	116.4 ± 15. 8	111.8 ± 17.2	T=0.99. P= 0.33
Oksi Öncesi	122.8 ± 20. 1	120.8 ± 20.7	T=0.35. P= 0.73
Oksi Sonrası	121.6 ± 30. 2	121.8 ± 18.5	T=0.03. P= 0.98
1'	112.0 ± 19.6	112.0 ± 16.0	T=0.00. P= 1.0
2'	111.0 ± 17.6	114.8 ± 20.0	T=0.71. P= 0.48
3'	114.0 ± 18.9	116.0 ± 19.1	T=0.37. P= 0.71
15'	116.0 ± 17.5	117.0 ± 16.9	T=0.04. P= 0.97
TABLO - 4	Dias.Kan.Ban.	Dias.Kan.Ban.	
Pre Öncesi	76.4 ± 11.7	73.0 ± 11.1	T= 1.06 P= 0.30
Oksi Öncesi	75.60 ± 9.82	79.4 ± 10.7	T=-1.31 P= 0.20
Oksi Sonrası	73.4 ± 11.0	78.6 ± 10.9	T=-1.69 P= 0.099
1'	71.8 ± 10.1	75.20 ± 7.70	T=-1.34 P= 0.19
2'	74.0 ± 9.13	77.00 ± 8.78	T=-1.18 P= 0.24
3'	74.4 ± 10.6	77.6 ± 10.1	T=-0.75 P= 0.46
15'	71.8 ± 11.0	71.2 ± 12.4	T= 0.18 P= 0.86
TABLO - 5	NABIZ	NABIZ	
Pre Öncesi	87.8 ± 14.0	81.12 ± 9.77	T= 1.95 P=0.058
Oksi Öncesi	94.7 ± 21.5	86.3 ± 13.4	T= 1.67 P=0.10
Oksi Sonrası	97.8 ± 21.9	87.3 ± 16.2	T= 1.93 P=0.060
1'	97.2 ± 16.0	98.0 ± 17.7	T= 0.15 P=0.68
2'	98.0 ± 16.5	100.1 ± 17.1	T= 0.36 P=0.72
3'	97.8 ± 13.3	97.3 ± 17.8	T= 0.10 P=0.92
15'	89.4 ± 15.4	84.4 ± 11.7	T= 1.30 P=0.20

Her iki ilacın meydana getirdiği cilt reaksiyonu, enjeksiyon yerinde ağrı, intübasyona reaksiyon, bulantı, kusma Tablo-6'da gösterilmiştir.

	Esas grup		Kontrol Grubu	
	Var	Yok	Var	Yok
Cilt Reaksiyonu	1	24	0	25
Enjeksiyon Yerinde ağrı	1	24	1	24
İntübasyona Reaksiyon	1	24	13	12
Bulantı	6	19	9	16
Kusma	0	25	5	20

Tablo 6

Her iki grupta görülen yan etkiler karşılaştırıldığında Pentothal grubunda intübasyona reaksiyon ve kusmaya Dormicum grubuna nisbetle daha sık rastlanılmıştır. Yan etkilerin görüme sıklığı Chi kare testine göre hesaplanarak aralarındaki fark $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ olmak üzere önemli bulunmuştur.

TARTIŞMA

Son 15 sene içinde yeni çıkan i.v. indüksiyon ajanları Pentothal ile karşılaştırılarak üstünlükleri araştırılmıştır. Klinik çalışmalar Pentothal'in direkt miyokard depresyonu yaptığını desteklemektedir.

Etsten ve Li (19) 1955 yılında yaptıkları bir çalışmada Pentothal'in venöz göllenmeye neden olduğunu, sağ atriuma geri dönüşün azaldığını böylece kardiyak indeksin belirgin bir şekilde değiştiğini belirtmişlerdir. Elder ve arkadaşları (17) ile flickinger ve arkadaşlarının (18) Pentothalle yaptıkları çalışmalarda kardiyak index'in ve kan basıncının düştüğü ileri sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda Pentothal kullandığımız 25 hastada ilaç verilmeden önceki tansiyon-nabız değerleri ilaç verildikten sonra saptanan değerlerle karşılaştırıldığında belirgin bir fark elde edilmiştir.

Sonuçlar diğer araştırmacılarla aynı doğrultudadır. Dormicum (Midazolam)un kullanıma sunulması ile benzodiazepin türevi olan diğer i.v. ajanlarından üstün olup olmadığı hakkında bir seri araştırma yapılmıştır.

Fragen ve arkadaşları (20) 1978 yılında Dormicum ile yaptıkları bir çalışmada ortalama arter basıncında %25 düşme,nabız sayısında %25 artış olduğunu belirtmişlerdir. Bu değişiklikler Pentothal veya Diazepam kullanıldığında elde edilen sonuçlardan pek farklı değildir.

Reves ve arkadaşları (21) iskemik kalp hastalığı olan kişilerde indüsiyonda 0.2 mg/kg Midazolam kullanarak kan basıncında ve kalp atım hızındaki değişiklikleri araştırmışlardır. Sonuç olarak aynı şekilde kan basıncında düşme,kalp atım hızında artış olduğunu saptamışlardır.

Samuelson ve arkadaşları (22) Midazolam'ı 0.2 mg/kg kullanarak hastalar %100 O₂ yerine %50 O₂ %50 N₂ inhale ettirmişlerdir.Elde edilen sonuçlarda pek farklılık olmadığını saptamışlardır.

Philip Labowitz ve arkadaşlarınının 1982'de (23) yaptıkları bir çalışmada Dormicum ile Pentothal'in kardivasküler etkileri karşılaştırılarak araştırılmıştır. Onlar da iki ilacın etkilerinin birbirine yakın olduğunu yayınlamışlardır.

Biz de araştırmamızda Dormicum kullandığımız hastalardan elde ettiğimiz bulguları karşılaştırdık. İlaç verilmeden önceki tansiyon-nabız değerleri ile ilaç verildikten sonra saptadığımız değerler arasındaki fark önemli idi. Araştırmacılarla aynı paralelde olduğumuzu gördük.

Her iki ilaç da kullanıldıktan sonra tansiyonda belirgin bir düşmeye,nabızda da artışa neden olmaktadır. Yan etkilerini karşılaştırırken Dormicum'un Pentothal'e üstünlükleri olduğu ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pieri L.: Preclinical Pharmacology of Midazolam. Br Clin Pharma col 16; 175-27 s, 1983.
2. Walser A, Benjamin LE Sr, Flynn T, Mason C, Schwarz R, Fryer RI. Quinazolines and 1. 4-benzodiazepines.84, Synthesis and reaction of imidazo (1.5-a) (1.4)-Benzodiazepines. J. Org Chem 43;936-944, 1978
3. Gerecke M;Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. Br J Clin Phrmacol 16; 115-165, 1983.

4. Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, Giles HG, Sellers EM, Shader RI: In vitro quantitation of benzodiazepine Lipophilicity: Relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth* 55 : 985-989, 1983
5. Arendt RM, Greenblatt DJ, Dejong RH, Bonin JD, Abernethy DR, Ehrenberg BL, Giles HG, Sellers EM, Shader RI: In vitro correlates of benzodiazepine cerebrospinal fluid uptake, pharmacodynamic action and peripheral distribution. *J.Pharm Exp Ther* 227:98-106 1983.
6. Moschitto LJ, Greenblatt DJ: Concentration-independent plasma protein binding of benzodiazepines. *J Pharmacy Pharmacol* 35:179-180, 1983.
7. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI: Effect of age, genders and obesity on midazolam kinetic.
8. Reves JG, Kissin I., Smith LR. : The effective dose of midazolam (Correspondence). *Anesthesiology* 55: 82, 1981.
9. Boralessa H, Senior DF, Whitwam JG: Cardiovascular response to intubation. *Anaesthesia* 38: 623-627, 1983.
10. Samuelson PN, Neves JG, Kouchoukos NT, Smith LR, Dole KM: Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients in ischemic heart disease. *Anesth Analg* 60: 802-809, 1981
11. Freuchen IB, Ostergaard J, Mikkelsen BOO Midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Curr Therap Res* 34: 269-263, 1983
12. Berggren L, Eriksson I. : Midazolam for induction of anaesthesia in outpatients : a comparison with thiopentone. *Acta Anaesth Scand* 25; 482-496, 1981.
13. Pakkanen A, Kanto J.: Midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 26: 143-146, 1982.
14. Reves JG, Vinik R, Hirschfield AM, Holcomb C, Strong S.: Midazolam compared with thiopentone as a hypnotic component in balanced anaesthesia A randomized double - blind study. *Can anaesth Soc.J* 26:42-49, 1979.

15. Forster A, Gardas JP, Suter Pm, Gemperle M. : IV midazolam as an induction agent for anaesthesia: A study in volunteers. Br J Anaesth 52; 907-911, 1980.
16. Brown CR, Sarnquist FH, Canup CA, Pedley TA.: Clinical,electro-encephalographic and pharmacokinetic studies of a water-soluble benzodiazepine, midazolam maleate. Anesthesiology50; 467-470,1979
17. Elder JD, Naganoo SN, Eastwood BW, et. al : Circulatory changes associated with thiopental anaesthesia in man. Anesthesiology1955 16: 394-400
18. Flickinger H, Fraimow,W, Cathcart RT, et. al: Effect of thiopental induction on cardiac output, in man. Anest Analg 1961 : 40 : 693-700.
19. Etaten B, Li TH: Hemodynamic changes during thiopental anesthesia in humans : cardiac output, stroke volume, total peripheral resistance and intrathoracic blood volume. J Clin Invent 1955; 34:500-10
20. Fragen RJ, Gahl F, Caldwell N.: A water-soluble benzodiazepine, RO 21-3981 for induction of anesthesia. Anesthesiology 1978;49: 41-3.
21. Reves JG., Samuelson PN, Lewis S.,:Midazolam maleate in induction in patients with ischaemic heart disease,hemodynamic observations Can Anaesth Soc J 1979; 26:402-9.
22. Samuelson PN,Revers JG, Dole K., et. al; Midazolam-N O induction inh ischemic heart disease patients.Anesthesiology 1979; 51: 5-104
23. Philip W, Lebowitz M, Elizabeth Cote CRNA, Alfred L. Daniels BA,Frederic M,Ramsey. Comparative cardiovascular effects of Midazolam and Thiopental in healthy patients Analg 1982;61: 771-5.

Yard.Doç.Dr.A.GÜNERLİ,Yard.Doç.Dr.F. AKTUĞ,Prof.Dr. E.SAĞIROĞLU,
Uzm.Öğr. A.KARCI, Uzm.Öğr.N. E. ERHAN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı.