

T1199

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**AYAKTAN HASTALARDA
MİDAZOLAM VE TİOPENTON'UN
UYANMA KALİTESİ, BİLİNÇ DÜZEYİ
VE ORYANTASYONA
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

T1199/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hanife KARAKAYA

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Ayten TRAKYA

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1996

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi**

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda
uzmanlık eğitimin süresince, eğitime emeği
geçen tüm hocalarıma, tez hocam Sayın
Doç.Dr.Ayten TRAKYA'ya ve çalışmamın istatistiksel
değerlendirilmesindeki yardımları nedeniyle Sayın
Can Deniz KÖKSAL'a teşekkür ederim.

Dr.Hanife KARAKAYA
Antalya, 1996

İçindekiler

	<u>Sayfa No</u>
Giriş ve Amaç	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 15
Yöntem ve Gereçler	16 - 21
Bulgular	22 - 38
Tartışma ve Sonuç	39 - 54
Özet	55
Kaynaklar	56 - 60

GİRİŞ

İlk defa 1919 yılında Waters tarafından gündeme getirilen, avantajları ve taşıdığı riskler hemen hemen bugünküne yakın açıklamalarla vurgulanan outpatient cerrahi ve anestezi, güncelliğini korumakta ve eskisinden çok daha fazla destek görmektedir.

Amerikan Hastaneler Birliği'nin 1979-1983 yılları arasında yaptığı araştırmalar sonucunda, ayaktan gelen hasta sayısında % 77'lik bir artışın olduğu saptanmıştır. Outpatient cerrahinin temelini oluşmasında, her ne kadar, bütün cerrahi birimler katkıda bulunmuşlarsa da jinekolojik işlemler öncelik almaktadır.

Waters'ın belirttiği avantajlar ve riskler de gözönüne alınarak ; ambulator cerrahinin üstünlükleri şöyle sıralanabilir :

1 - Hasta açısından, hastane masrafları % 40-80 oranında azalmaktadır. Ameliyat sonrası ise ; özel bakım gerektirenler gözönüne alındığında bu daha da önem kazanır.

2 - İster evde, ister bir işte çalışıyor olsun, gününbirlik uygulanan cerrahiler, kişileri yaşamdan daha kısa süreli uzak tutar.

3 - Özellikle pediatrik ve immun yetmezliği olan hastaların, hastane enfeksiyonlarından uzak kalmaları açısından büyük yarar sağlar.

4 - Hastalar çabuk ayağa kaldırılıp ; uzun süreli yatağa bağlanmadıklarından pulmoner emboli ve pnömoni gibi solunum sistemi hastalıkları son derece azalır.

Bütün bunların sonucunda, hasta yatış-çıkışına hız kazandırıldığından, gerçekten yatmaya gereksinimi olanlara yatak sağlanmasına yardımcı olur (13,34).

Ayaktan gelen hastaların cerrahisi sözkonusu olduğunda ; uygulanacak anestezi ajanları ve tekniklerde özellik kazanır. Ortopedik, ürolojik ve jinekolojik işlemlerde, regional anestezi ve analjezi yanında genel anestezi uygulamaları da sıkça kullanılmaktadır (34).

Ayaktan gelen hastaların anesteziinde başarılı olabilmek için, hastanın doğru seçilmesi ve çok iyi hazırlanması şarttır. Örneğin ; bu gruba, ASA I ve II'ye giren hastalar alınmalı ; ASA III grubuna girenler ise çok iyi hazırlandıktan sonra kabul edilmelidir. Komplikasyonlarla karşılaşmamak açısından, hastaneye beklenmedik dönüşleri en aza indirmek için, hastanın ameliyat öncesinde uyması gereken kurallar ve ameliyat sonrasında çıkabilecek sorunlar açısından ne yapması gerektiği ayrıntılı ve basit bir biçimde açıklanmalı, hatta bunlar yazılı olarak da verilmelidir (13,34).

Ayaktan gelen hastalarda uygulanacak anestezi tipinin ; hasta, anesteziist ve operatör üçlüsünün gereksinim ve isteklerine yanıt verebilecek tarzda kısa etki süreli, çabuk uyuma ve uyanma sağlayan, yan etkisi en az ya da hiç olmayan, birikim yapmayan türde olması beklenir (34).

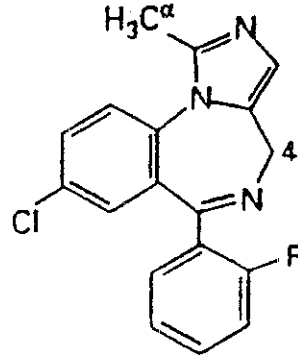
Yeni ve tek suda eriyen intravenöz (iv) indüksiyon ajanı olarak kullanıma sunulan midazolam, bu anestezi türünde aranan ideale yakın özellikleri taşımaktadır. Ampullerde hazır solüsyon halinde olması ve bu şekliyle bozulmadan saklanabilmesi, kullanımda kolaylık sağladığı gibi, küçük venlerde çok az irritasyon yapması nedeniyle de tercih edilmektedir (30).

Biz bu çalışmamızda ; etkisi hızlı başlayan, histamin salınımına ve kümülasyona yol açmayan, bulantı ve kusma insidansı düşük olan midazolam'ı, jinekoloji olgularındaki laparoskopi girişimlerinde anestezi indüksiyonunda i.v. yoldan kullanarak avantaj ve dezavantajlarını saptayıp ; yine aynı amaçla kullanılan klasik bir indüksiyon ajanı olan tiopenton ile karşılaştırarak araştırdık.

GENEL BİLGİLER

MİDAZOLAM

1976 yılında Fryer ve Walser tarafından sentez edilen midazolam hydrochloride 1,4 benzodiazepin derivativesi olup ; kimyasal formülü 8-chloro- 6 - (2 - fluorophenyl) - 1 - methyl - 4H - imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin hydrochloride yapısındadır (23,25,30,31,37).



Şekil 1 : Midazolam açık formülü

Molekül ağırlığı 362 olan midazolam kısa etkili süreli olup ; suda eriyebilen ilk benzodiazepin olarak kullanıma sunulmuştur (4,9,12,17,18,21,26,31,43).

Midazolam'ı diğer benzodiazepinlerden farklı kılan, yapısında mevcut bir adet, zaman zaman açılabilme özelliğine sahip, birbirine yapışık durumda bulunan imidazol halkasıdır. İmidazol halkası, metabolizmasının hızlanmasında ve sulandırılmış solüsyonun dayanıklılığı yönünden esas teşkil eder. Midazolam'ın PKa'sınının 6,15 olması, suda eriyebilen tuzlarının

hazırlanmasına olanak verir. Parenteral olarak kullanılan preparatlarının hidroklorid ve maleat tuzları pH 3,5'da hazırlanmış olup, tamponlanmış asit yapısındadır (6,23,30,31,37).

Çevrenin pH'sı 4'den az ise diazepin halkası açılır, eğer pH 4'den büyük ise ve vücut içinde olay geliyecekse diazepin halkası kapalı durumunu korur ve yağda erirliği artar. Fizyolojik pH'da ise lipofiliktir. Bu özelliği nedeniyle GIS'den hızla emilmesine, serebrospinal sıvıya ve beyne ilacın hızlı geçişine olanak sağlayarak etkilerinin çabuk başlamasına zemin hazırlar (23,30,37).

Midazolam'ın bu güçlü lipofilik aktivitesi, onun hızlı bir şekilde ve yüksek oranda elimine edilmesine, metabolik klirensinin büyük olmasına zemin hazırlar. Bu iki özellik sonuçta, ilacın aktivitesinin kısa sürmesine neden olur. Midazolam'ın i.v. verilmesini takiben kandan tamamen çekilmesi iki ayrı safhada olur. Birincisi ; hızlı şekilde gelişen, ilacın vücutta dağılımıdır. İkincisi ise ; daha yavaş gelişen, ilacın biotransformasyonu şeklindedir (37).

Normal salin solüsyonuyla, laktatlı ringer ve diğer ilaçların asidik tuzlarıyla uyumsuzluk göstermediğinden, skopolamin, morfin ve atropin gibi ilaçlarla karıştırılabilir (12,30,37).

Bazı teorilere göre, benzodiazepinin etki mekanizması serotonin antagonizmasına dayanır. Beyinde asetilkolin salınımının azalması veya yıkımının artması, GABA salınımı ve bunun nöronal aktiviteyi kolaylaştırması gibi şimik olayları içermektedir (30).

Son yıllarda memelilerin beyinde özel benzodiazepin reseptörlerinin varlığının fark edilmesi ve yerleşim alanlarının saptanması önemli bir buluştur. Bu reseptörlere bağlanmak için benzodiazepinlerin büyük bir affiniteleri ve kapasiteleri vardır. bu bağlanış özel bir düzen içinde olur (22,30).

Benzodiazepinlerin etkileri GABA mediatörlerinin sinaptik iletileri ile ilişkilidir. Bu nedenle GABA'nın artışı veya azalışı etkiyi düzenler (30).

Benzodiazepinlerin sedatif ve anestezik etkileri, postsinaptik reseptör bölgesinde, GABA'nın etkisiyle kolaylıkla yerleşir. Bu hipoteze göre bir benzodiazepinin, GABA reseptör kompleksinde zıt bir etkiyle onun reseptörleriyle birleşerek, bağlama oranını arttırarak iyi bir etkileşimi sağlar. Belki midazolamda GABA

reseptörlerinin potansiyasyonu vasıtasıyla sinaptik düzeylerde inhibisyon yaparak etki göstermektedir (30).

Araştırmacıların açıklamalarına göre ; beyin sapında mevcut glisin reseptörleri anksiyete potansiyeli taşırlar. Benzodiazepinler ise, bu reseptörlere olan affiniteleri nedeniyle, bunları bloke ederek, anksiyolitik etki gösterirler. Ancak benzodiazepin türevi olmayan bazı ilaçlarda benzodiazepinlerin bağlandığı bölgelere bağlanır ve bunun sonucunda benzodiazepinlerin farmakolojik etkilerini antagonize edebilirler. Böyle bir çalışmada kullanılan Ro15-1788 (flumazenil) spesifik benzodiazepin antagonisti olup ; midazolam'ın SSS'de yaptığı depresyonu ve elektrofizyolojik etkileri 30-45 sn içerisinde etkin bir şekilde geri döndürür. Klinik etkileri ise 2 mg fizostigmin veya 0,2 mg glikopirolat ile nonspesifik bir antagonizma ile farmakolojik olarak ortadan kaldırabilir (5,7,15,19,21,27,28,29,30,32,35,37,39).

Hipnotik etki ise, en yoğun şekilde beyinde olmak üzere, belli bir düzen içinde SSS'nin çeşitli merkezlerinde ve spinal kordda yoğunlaştıkları iddia edilen, benzodiazepin ve GABA reseptörlerinin midazolam tarafından tutulması ve GABA akümüasyonu ile açıklanmaktadır. İonofor kanallarındaki bu reseptörlerin tutulmaları membran hiperpolarizasyonuna ve nöronal inhibisyona yol açar ki, anestezi yönünden önem arz eden bu etkileşimdir. Yukarıda sözü edilen etkileri ; SSS dışında göstermemeleri bu iddiaları doğrular görünmektedir. Etkinin geri döndürülebilmesi ise ancak bu özel bağlama bölgelerinin membranlarında mümkün olabilmektedir. Yine iddia edildiğine göre midazolam, bu reseptörlere diazepam'dan 2 kat daha fazla bir güçle ilgi göstermektedir (37).

Midazolam, spinal korddaki glisin reseptörleri aracılığıyla hayvanlarda diğer benzodiazepinlerinkine benzer bir kas gevşetici etki göstermesine karşın, anestetize edilmiş insanlarda, süksünil kolin veya pankronyum ile temin edilmek istenen kas gevşemesi için gerekli dozları değiştirmedeği gibi, postoperatif myaljileri de önlemez (37).

Antikonvülzan etkisini araştırmak amacıyla insanlarda yapılmış çalışma hemen hemen yoktur. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, antikonvülzan etki mekanizması ; beyinde motor donanım üzerine GABA'nın etkisinin artmasına bağlanmıştır. İntramüsküler injeksiyondan sonra midazolam,

farelerde yüksek doz lokal anestezi uygulanan kaynaklanan ölümlerde ve konvülsan etkilerin görülme sıklığında azalmaya olanak sağlar ve hem lorezepam, hem de diazepam'dan daha güçlü antikonvülsan bir etki gösterir. Hayvanlardaki bu bulguya dayanarak, insanlar içinde büyük bir potansiyel taşıdığı izlenimi vermektedir (37).

Diğer benzodiazepinler gibi midazolam da antegrad bir amnezi yapar. Etki mekanizması ve yeri henüz bilinmeyen bu amnestik etkinin görülme sıklığı ve süresi doğrudan doğruya dozla ilişkilidir ve uykunun derinliği ile paralellik göstermektedir. 5 mg'lık i.v. doz, 20 ile 32 dakikalık bir amnestik etki yapar. İ.M. uygulanımında ise bu etki uzayabilir. Bu nedenle ayaktan gelen hastalar açısından bazen sorun oluşturabilir. Kıyaslandığında, diazepam'dan daha kuvvetli, lorezepam'dan daha kısa amnestik etki gösterir (10,13,37).

İntratekal ve epidural uygulandığında GABA mediyatörleri aracılığı ile antinoniceptive etki gösterebilen midazolam bir analjezikmişcesine özellikler sergileyebilir. İnhalasyon anestezi ile beraber uygulandığında ise, bu etki halotan ve enfluran'ın MAC'ını azaltma mekanizması ile oluşur. Bununla beraber midazolam, opioidler gibi potent bir analjezik olarak düşünülmemelidir (37).

Midazolam'ın genel anestezi indüksiyonu için olduğu kadar, radyolojik ve endoskopik işlemlerde bilinçli sedasyon için i.v. olarak kullanıma uygun olduğu bildirilmektedir (30).

Midazolam insanlarda dozla ilişkili gibi görünen, serebral kan akımında (CBF) ve serebral metabolik O₂ gereksiniminde (CMRO₂) bir azalmaya neden olur. Bu da midazolam'ın serebral hipoksiye karşı koruyucu bir özelliği olduğunu gösterir. Bu özelliğinden dolayı, yüksek intrakranial basıncı ve intrakranial kompliansı düşürmek için yararlanılabilir. Beyni koruyucu bu etkisi diazepam'dan güçlü, tiopenton'dan daha azdır. Midazolam, uygulandıktan sonra serebral perfüzyon basıncında hafif bir azalmaya neden olurken, sistemik basınçta ise düşmeye meyil gösterir, ancak ketamin uygulandıktan veya entübasyondan sonra oluşan intrakranial basınç artışına karşı koruyucu değildir. Bu nedenle intrakranial patolojisi olan hastaların anesteziinde barbitüratlara karşı

alternatif olabileceği gibi, iskemik hasarlara karşı beyin korunmasında da alternatif olabilir (36,37).

Sağlıklı insanlarda 0,15 mg/kg dozda midazolam, CO₂'e karşı solunum yanıtını belirgin bir şekilde azalttığı gibi, dakika solunumundaki pik de düşer. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda ise 0,2 mg/kg dozda uygulanan midazolam ile CO₂'e yanıt eğrisinde gözlenen pik düşer. Solunum sistemi üzerine olan depresyonu, hem normal, hem de kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda yavaş bir başlangıca, fakat daha uzun bir etkiye sahiptir. Bu depresyonu, SSS'ni etkileyerek oluşturduğu izlenimi vermektedir ve naloxan ile geriye döndürülemez. Ancak SSS'de depresyon yapan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığı zaman, respiratuar depresyon yapma gücünde artma gözlenebilir (1,24,37).

1130 hasta üzerinde değişik midazolam dozu verilerek yapılan çalışmada ; 221 vakada apne gözlenmiştir (% 20). Genellemenin yapılması, verilen doza (0,15 mg/kg'ın üstü) ve uygulama hızına bağlı olarak apne görülme sıklığı % 18 ile % 78 arasında değişmektedir. Apne süresinin ise dozla ilişkisi olmadığı iddia edilmektedir. Ancak premedikasyonda opioidler ile birlikte kullanılması durumunda apne oluşumuna eğilim artmaktadır (1,37).

Midazolam'ın hemodinamik etkileri hemen hemen her yönüyle araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, normal insanlarda 0,15 mg/dk'lık doz 15 saniyenin üzerinde bir hızla i.v. olarak uygulanırsa ; sistolik kan basıncında % 10 gibi bir düşüşe ; nabız hızında ise % 18 gibi anlamlı bir artışa neden olur (37).

Bazı araştırmacılara göre midazolam'ın az da olsa inotropik etkiye sahip olduğu venlerde dilatasyon yaparak SVR'da düşme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Yüksek dozlarda narkotiklerle kombine edilirse, total periferik rezistansda oluşturduğu düşüş nedeniyle arteriyel kan basıncını düşürebilir (23,30,31).

Marty ve arkadaşları, koroner arter hastalığı bulunan bir grup hastada midazolam uyguladıklarında myokardial iskemik bulgularına rastlamadıklarını, myokardial laktat salınım ve relaksasyon zamanının sabit olduğunu, ortalama aortik, sol ventrikül ve diastolik basınçların kardiyak index'in ve strok index'in orta derecede düşüş gösterdiğini, nabızın ise ya düşmediğini, ya da

çok hafif arttığını, sistemik vasküler rezistansın değişmediğini, bu nedenle, bu grupta yer alan hastalarda midazolam'ın güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir (30).

Bazı araştırmacılar, midazolam'ın barorefleksleri etkilediğini, plazma katetolaminlerini kontrol ederek plazma norepinefrin konsantrasyonunda ve nabızda düşüslere neden olduğunu bildirmişlerdir (8,30,33).

Bir kısım araştırmacılar ise, 0,3 mg/kg midazolam'ın i.v. uygulanımından sonra nabız üzerine etkili barorefleksleri kontrol ederek, yüksek düzeyde adrenerjik aktivitesi olan hastalarda çok daha belirgin bir sempatik aktivite depresyonu yapabildiğini bildirmişlerdir (30).

Midazolam kısa bir dağılım ömrüne sahiptir. Plazma proteinlerinden özellikle albümine büyük oranda (% 96) bağlanır. Sadece % 3-6'lık bölümü serbest olarak bulunur ki, bu da eritrositlere bağlanır. Bu kısım kan beyin bariyerini geçebilir. Proteine bağlanmadaki bu değişiklikler, doza verilen cevapla beklenmedik sonuçlardan sorumlu tutulmaktadır (23,30,37).

Midazolam'ın etki zamanı ile serum albümin konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki vardır (30).

Anestezi indüksiyon zamanı kişiler arasında değişiklikler göstermektedir ki, bu da proteine bağlanmanın yarattığı farklılıklarla yakından ilişkili olabilir. Diğer benzodiazepinlerle kıyaslandığında vücuttan total atılımı daha fazladır (30).

Total metabolik klirensi yaklaşık olarak hepatic kan akımının % 50'si kadardır ve eliminasyon hepatic perfüzyondaki değişikliklere hassasiyet gösterir (Hepatic ekskresyon oranı 0,3-0,7 arasındadır) (30).

Midazolam'ın çok küçük dozları bile hayvanlara uygulanımından sonra plasentadan geçer. Bu dönemde fütustaki ve annedeki dağılım ve eliminasyon kinetiğinde bir benzerlik olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle hamile bir kadına midazolam uygulanımından sonra fütusta görülmesi mutlakdır (37).

Her ne kadar midazolam'ın plasentaya geçtiği kanıtlanmışsa da, anne sütüne geçip geçmediği, bu yolla atılıp atılmadığı henüz bilinmemektedir (30).

Bland Bar ve arkadaşlarının 1987'da yayınladıkları çalışmalarının sonuçlarına göre ; elektif sezaryana alınan sağlıklı hamilelerde anestezi indüksiyonunda uygulanan midazolam'ın anne açısından hemodinamik stabilite, antegrad amnezi ve *-yüzeysel uygulanan anestezi nedeniyle oluşması muhtemel-* aktif hatırlamayı (awareness) engellemesi gibi avantajlar sağlar. Ayrıca preeklamsili ve eklamsili hamilelerde hipertansiyonun oluşturduğu etkileri önlemek açısından ve etyolojileri farklı hipertansiyonlu ve renal yetmezlikli hamileler ile tiopenton'un kontrendike olduğu astımlı ve porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilceği bildirilmiştir. Ancak, doğum sonrası akut dönemde yeni doğan APGAR'ının, tiopenton indüksiyonundan sonra elde edilen sonuçlar kadar mükemmel olmadığını, bu nedenle vaka seçiminde dikkatli olunması önerilmektedir (4).

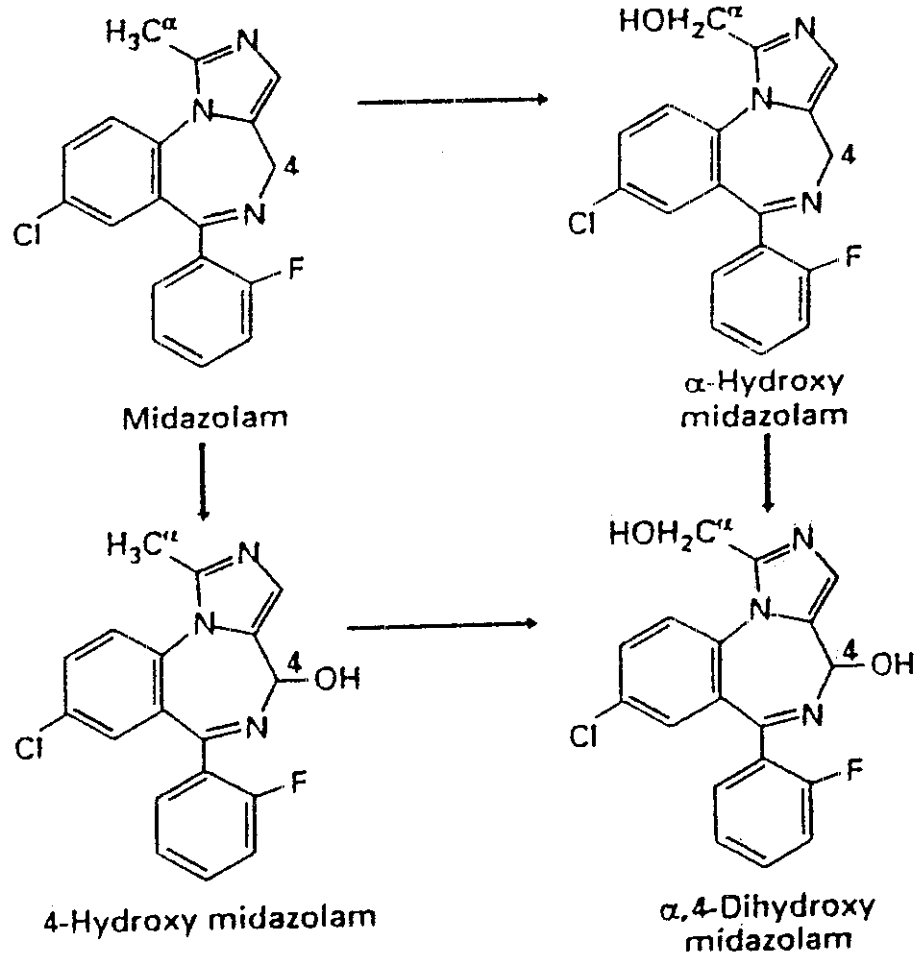
Teorik olarak midazolam'ın klirens üzerine çok az etkili olabileceği düşünülürse de, Vinik ve arkadaşlarının çalışmasına göre renal yetmezlikli hastalarla sağlıklı kişiler arasında farklılıklar saptanmıştır (30).

Renal yetmezlikli hastalarda plazma klirensinin ve dağılım volümünün midazolam'ın serbest fraksiyonlarında daha yüksek (% 6,5) olduğu ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek seyrettiği gözlenmiştir (kontrol % 3,9). Protein atılımına bağlı olarak renal yetmezlikli hastalarda düşük düzeylerde bulunan plazma proteinlerine midazolam'ın bağlanması gereken fraksiyonları serbest kaldığından, anestezi indüksiyonu sağlıklı kişilere göre daha hızlı yerleşir. Hem serbest kalan kısmın dağılım volümü, hem de eliminasyon yarı ömrü iki grup arasında anlamlı bir fark göstermez. Çünkü serbest kısmın klirensi değişmemiş olarak kalır. Bu nedenle renal yetmezlikli hastalarda ilaç dozajını azaltmak gerekemeyebilir. Midazolam infüzyonu, her hastada arzu edilen cevap alınıncaya kadar yavaş uygulanmalıdır (30,37).

Midazolam'ın büyük kısmı karaciğerde mikrozomal oksidasyonla, bir kısmı ise hidroksilasyonla metabolize edilir. Çok az miktarı ise, idrarla değişmeden atılır. Metaboliti α hidroksimidazolam'dır. Farmakolojik olarak aktif olmasına rağmen midazolam kadar etkin değildir, verilen midazolam'ın % 50-70'i α

hidroksimetaboliti şeklinde 24 saatte idrarla elimine edilir. Metabolitinin yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Diğer iki minör metaboliti ; 4 hidroksimidazolam ve α 4 hidroksimidazolam şeklindedir. Bunların hepsi idrarla atılır. Atılan miktarın çok az kısmı glukronid şeklindedir (16, 24, 30, 37, 42).

Midazolam'ın eliminasyon yarı ömrü çok kısadır. Bu da etki süresinin çok kısa olmasına neden olur. Anestezi için tek bir bolus enjeksiyonu tarzında kullanıldığında SSS'e etkilerinin çok hızlı sonlandığı görülür. Bu, beyinden periferik organlara redistribüsyonunun çok hızlı olmasından kaynaklanır (30).



Şekil 2 : Midazolam'ın metabolizmasında açığa çıkan metabolitlerin oluşum sırası.

Greenblatt ve arkadaşlarının bildirdiğine göre midazolam'ın i.v. tek dozlarının etkisi üzerine yaşın, cinsiyetin ve obesitenin olumsuz etkileri vardır. Örneğin ; 60-70 yaş arası erkek hastalarda yarılanma ömrü (5,6 saat), 24-30 yaş (2,1 saat) arasındakilere göre daha uzun bulunmuştur. Klirens ise yaşlı erkeklerde gençlere göre daha azalmıştır (yaşlılarda 4,41 ml/kg/dk, gençlerde 7,75 ml/kg/dk). Proteinlere bağlanma ve distribüsyon volümü ise, iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Oysa yaşlı ve genç kadınlar arasında yapılan böyle bir çalışmada yukarıdaki bulgular arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (30).

Midazolam'ın anksiyolitik, sedatif, hipnotik, antikonvülzan, kas gevşetici ve amnezik özellikleri bakımından diğer benzodiazepinlere benzer özellikler taşıdığı bildirilmektedir (20, 22, 26, 30, 41).

Tromboflebit riski ve toksisitesi düşüktür. Ağrı, tromboz, tromboflebit gibi lokal venöz komplikasyonların görülme oranı verilmiş hızına ve konsantrasyonuna bağlıdır. İ.v. uygulamada venin büyük olması komplikasyon oranını azaltır (12, 23, 24, 25,31,35).

Yine bir benzodiazepin olan diazepam'a göre midazolam 2 ile 4 kat daha potent olmasına karşın ; ağrıya bağlı davranışları daha az etkilediği, fakat hipnotik etkisinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (31, 37).

Midazolam i.v., i.m., nazal ve rektal uygulamaları yanında oral yoldan da uygulanabilir. Oral alımın sonrasında tamamen ve süratle absorbe edilir. Biyoyararlılığının % 31-72 sınırlarında kalmasının nedeni hepatic atılımının çok fazla olmasına bağlanmaktadır (16, 30, 52).

İ.m. verilşte biyoyararlanım ortalama olarak % 95'i bulur. Yapılan enjeksiyona hyaloronidaz'ın eklenmesi ilacın absorpsiyonunu arttırmaktadır. İ.v. uygulamadan sonra, klinik etkinliğin başlaması lipofilik özelliği nedeniyle çok süratlidir. Uykunun başlaması, kirpik refleksi kaybı veya sayı saydırılarak ölçüldüğünde, 30-97 saniyeler arasında gerçekleşmektedir (30).

Anestezi indüksiyonunda yaşlı hastalarda 0,15 mg/kg midazolam dozunun yeterli olduğu, buna karşın gençlerde 0,3 mg/kg'lık bir doza gereksinim duyulduğu bildirilmektedir. Yaşlılarda midazolam dozuna karşı fazla hassasiyet saptandığından, uygulamada verilecek dozda % 25-50 oranında bir azaltmaya gereksinim duyulabilir (18, 30, 37).

Doz açısından, normalere göre obezler belirgin olarak yüksek doza gereksinim gösterebilirler. Total vücut kilosuna göre hesaplanan midazolam'ın distribüsyon volümü, normalere göre (1.7 L/kg) obezlerde belirgin olarak yüksek (2,7 L/kg) seyrederek. Bu süreç normal kişilerde tamamlandığı halde, obezlerde periferik yağ dokularında bir süre daha devam eder (2,8-8,4 saat). Buna karşın total metabolik klirens ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermez. Yarılanma ömründeki uzama, obez hastalarda dağılım volümünün artmasıyla açıklanabilir (30).

Midazolam, öncelikle hepatic metabolizma ile elimine edildiğinden, sirozlu hastalarda midazolam metabolizmasının bozulması doğaldır. Bunlarda eliminasyon yarı ömrü belirgin şekilde uzar ($2,89 \pm 1,08$ saat, kontrol $1,65 \pm 0,26$ saat). Nitekim, ilacın uygulanımından sonra sedasyonun yaklaşık 6 saat kadar uzadığı kanıtlanmıştır (6, 30).

Midazolam'ın plazma konsantrasyonu ile sedatif ve psikomotor etkileri arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir. Alanen ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada klinik etkiler ve plazma konsantrasyonları arasında paralel bir ilişki olduğu bildirilmiştir (30).

Plazmada 20-8 ngr/ml oranlarındaki midazolam konsantrasyonunun etkisi, minimum düzeylerde de olsa gözlenebilmekte ; doz bunun üzerine çıktığında sedasyon, kas gevşemesi, ataksi ve amnezik özellikler oluşmakta, 100 ngr/ml üzerinde ise uykunun yerleştiği bildirilmektedir (30).

Crevoioier ve arkadaşlarının objektif ve subjektif metodlar uygulayarak yaptıkları çalışmalarına göre maksimum etki zamanı konsantrasyonun en yüksek olduğu zamana rastlar. İ.v. 10 mg'lık dozun uygulanımından sonraki 2 saat içinde en yüksek etkinin kazanıldığı ; ancak, dozu arttırarak etki süresini uzatmanın ise doğrudan dozla orantılı olmadığı vurgulanmakta ve bunun nedeni de ilacın birikim yapmamasına bağlanmaktadır (30).

Suda eriyebilir özelliği nedeniyle yarılanma ömrünün kısa, klirensinin yüksek olması midazolam'a ; diğer benzodiazepinlere göre açık bir üstünlük sağlamaktadır (24, 30).

Premedikasyon ajanı olarak anksiyolitik özelliği nedeniyle endişenin kaldırılmasında, bazı hastalarda ise ameliyat öncesi amnezi sağlanmasında tercih nedenidir (30, 37).

Midazolam'la sedasyonun başlama zamanının diğer benzodiazepinlere göre anlamlı şekilde kısa olduğu, bu özelliği klinik uygulamada tercih nedenidir (37).

Midazolam'ın analjezik etkisi olmadığından, fentanil gibi potent bir analjezikle veya ketaminle kombine edilip i.v. yoldan uygulanarak anestezi ve analjezi sağlanabilir (2, 3, 30).

Midazolam'ın 12, diazepam'ın 27 mg'lık ortalama dozlarıyla yeterli düzeylerde uyku ve sedasyon temin edilebildiğinden, yoğun bakımda hastaların sakinleştirilmesinde uygun bir sedatif olduğu bildirilmektedir (30).

Anestezi indüksiyonuna yardımcı olarak premedikasyonda uygulanan benzodiazepinler veya diğer sedatif hipnotikler, narkotikler gibi benzer miktarda etki gücünü arttırmazlar ve midazolam'ın indüksiyon zamanını ve gerekli dozunu da azaltmazlar (1, 37)

ASA III ve IV grubu hastalar daha az midazolam'a ihtiyaç gösterirler (0,15 - 0,2 mg/kg). Yaklaşık midazolam dozu bunlarda % 20 daha azdır (37).

Erkek hastaların, kadın hastalara göre midazolam'a daha hassas oldukları izlenimini veren bulgular vardır. Şöyle ki ; Erkek hastalarda kirpik refleksi daha çabuk kaybolur ve gözlerini açmada daha geçtir. Daha derin amnezi, daha sık apne gözlenir (37).

Sağlıklı gönüllülerde ve gençlerin aciliyetinde uygulandığında (10 mg), ortalama 15 dakika sonra zaman ve yer oryantasyonu kaybolur. 0,15 mg/kg i.v. uygulananından 17 dakika sonra spontan bir şekilde gözlerini açma oranı sağlıklı gönüllülerde % 75'tir. % 60'ı 22 dakika sonra yürüyebiliyor, yine % 60'ı 60 dakika sonra oldukça iyi bir şekilde okuyabiliyor, % 20'sinin ise, ancak güçlükle okuyabiliyor olduğu gözlenmiştir. Potent opioidlerin ilavesi, midazolam'dan ayrılmayı uzatma eğilimindedir (37).

Midazolam'ın belirgin şekilde yan etkilerinin az olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. Gönüllüler üzerinde yapılan böyle bir çalışmaya göre eğer başka herhangi bir anestezi ilaç almamışlarsa midazolam uygulandıktan sonra, bulantı-kusma görülmediği bildirilmiştir. Cerrahi ve anestezi işlemlerinden sonra ise bazı çalışmalara göre ; ilk 24 saatte bulantı-kusma oranı % 0, bazılarında ise bu oran % 15-19 arasındadır. bulantı ve kusmadaki

bu artışa diğer anestezi ajanlarının etkisinin katkıda bulunabileceği izlenimini vermektedir. Aynı grup hastada hıçkırık % 5,6, öksürük % 1,5 bulunmuştur (37).

Midazolam'ın parenteral uygulanımında % 5 oranında ağrı, % 2,6 lokal irritasyon, % 0,4 tromboflebit, % 1,5 baş ağrısı gibi istenmeyen etkiler de gözlenmiştir (30).

Uykuya dalış zamanı ve uyku süresi bakımından diğer benzodiazepinlere üstün bir yapıda olduğu saptanmıştır. Farmakolojik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle gelecekte cerrahi ve diagnostik işlemleri gerçekleştirmede çok yaygın olarak uygulama alanı bulacağı tartışmasız kabul edilmektedir (30).

Outpatient cerrahide uygulanacak anestezinin tekniği ve kullanılacak ajanların seçimi önem arz eder. Genel anestezi indüksiyonunda kullanılan kısa etkili i.v. anestezi ajanlarıyla ağrı kontrolü için kullanılan analjeziklerden özel beklentiler vardır. Bu amaçla seçilen anestezi ajanda olması istenen özellikleri şöyle sıralayabiliriz :

- 1 - Uygulanacak ajanın stabil ve sulu çözeltide kullanıma hazır bulunması ve maliyetinin ucuzluğu tercih sebebidir.
- 2 - İ.v. uygulanım sırasında kaza ile perivasküler veya intraarteriyel mesafeye verilmesi halinde doku ve ven hasarı yapmamalı, enjeksiyon yerinde ağrı oluşturmamalıdır.
- 3 - Histamin salınımına neden olmamalı ve hipersensitivite reaksiyonları 1/10.000'in altında olmalıdır.
- 4 - Kardiorespiratuar sistemde olduğu gibi diğer organ ve sistemlerde de yan etkiler minimal olmalıdır.
- 5 - Anestezi indüksiyonu hızlı olduğu kadar sakinde olmalı, kas seğirmesi gibi eksitatör bir fenomenle birlikte olmamalıdır. Bilincin geri dönüşü çabuk olmalı, sersemlik hissi yapmamalı, bulantı - kusma ve nahoş rüyalar gibi istenmeyen etkiler göstermemelidir.
- 6 - Farmakolojik olarak inaktif metabolitlerinin metabolizması hızlı olmalı, böylelikle tekrarlanan dozlardan sonra oluşabilecek akümülyasyon minimal düzeylerde kalmalıdır ki, infüzyon tarzında uygulanabilsin (34).

Outpatient cerrahinin en önemli sorunlarından biri de hastaların ağrı duyusunu ortadan kaldırmaktır. Preoperatif dönemde güçlü, fakat kısa etkili opioidler (fentanyl 2-5 µgr/kg) düşük dozda verilerek ağrı kontrolü sağlanmaya çalışılmalıdır (34).

Kas gevşemesi, kısmen kısa etkili, blokajın tümünden geri dönüşüne olanak veren, atracurium ve vecuronium gibi nondepolarizan blokerlerle temin edilmelidir. Operasyon bitiminde, gerekiyorsa etki başlangıcı hızlı olduğundan edrofonium (edrophonium) veya neostigminle antagonizmaları sağlanır (34).

Outpatient anestezide halen standart bir taburcu etme kriteri yoktur. Hastalar ameliyattan 1 saat sonra taburcu edilebilecek gibi görünseler bile, kullanılan kısa etkili i.v. anestezinin tipine bağlı olarak bilincin ve kognitif fonksiyonların normale dönmesi 2-3 saati alabilir. Bu nedenle, prensip olarak hastaların en azından 30 ile 60 dakika boyunca stabil vital bulgular göstermesi ve çevresi ile oryante olup olmadıkları kontrol edilmelidir. Hastaneden ayrılmadan önce yürüyebilir olmalı, oral sıvıları tolere edebilmeli ve idrarını yapmış olmalıdır. Taburcu olmayı geciktirebilecek komplikasyonlar ise ; kanama, şiddetli ağrı, baş dönmesi, idrar yapamama, bulantı ve kusma olarak sınırlanabilir (13,34).

Postoperatif kusma hissi ağrıya göre hastalar açısından daha can sıkıcıdır. Ayaktan gelen hastalarda kusma kontrolü çabaları hastaların iyi olma hislerine katkıda bulunur. Taburcu edildikten sonra devam eden kusma, ateş, öksürük ve kanama tekrar hastaneye yatırmayı gerektirir. Ancak, preoperatif dönemde cerrah, anesteziist ve hasta arası iletişimin iyi organize edilmesi, ameliyat sonrasında hastaneye yatırma oranını % 1 seviyesine kadar düşürür (13).

Hastalar anestezi sonrası ilk 24 saatte otomobil, bisiklet ve araç sürmemeli, önemli kararlar vermemeli, alkol kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. İnhalasyon anestezisi olarak halotan kullanılmışsa bu sürenin 2 güne kadar uzayabileceği unutulmamalıdır (34).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda teşhis ve tedavi amacıyla laparoskopi uygulanacak, ASA I ve II grubunda yer alan 20-40 yaş arasındaki ayakta gelen toplam 40 kadın olgu üzerinde sürdürdük.

Çalışmamıza aldığımız 40 olguyu 20'şer kişilik iki guruba ayırdık. 1.Grup : Midazolam, 2.Grup : Tiopenton grubu olarak belirlendi.

Midazolam grubunda yer alan olguların en küçüğü 20, en büyüğü 40 yaşında olup, yaş ortalaması 30.70 ; ağırlıkları en az 47 kg, en çok 93 kg, ortalama 67.75 kg idi.

Tiopenton grubunda yer alan olguların en küçüğü 20, en büyüğü 40 yaşında olup, yaş ortalaması 28.55 idi. Ağırlıkları en az 50 kg, en çok 84 kg olup, ortalama 62.60 kg idi.

Tablo I ve II'de olguların yaş, ağırlık, anestezi ve operasyon süreleri ile klinik özellikleri görülmektedir.

Tablo I : Midazolam Grubu Olgulara Ait Özellikler.

Sıra No :	Yaş	Ağırlık (kg)	Anestezi Süresi(dk)	Operasyon Süresi(dk)	Laparoskopi Endikasyonu
1	24	65	45	30	Primer infertilite
2	30	75	72	45	Seconder infertilite
3	40	60	56	32	Primer infertilite
4	33	65	53	25	Tüp ligasyonu
5	23	68	50	23	Primer infertilite
6	22	49	60	30	Primer infertilite
7	31	53	52	25	Seconder infertilite
8	33	93	51	25	Primer infertilite
9	20	68	60	38	Primer infertilite
10	38	85	83	60	Tüp ligasyonu
11	29	52	40	28	Tüp ligasyonu
12	30	75	50	28	Primer infertilite
13	30	80	64	45	Primer infertilite
14	40	85	69	47	Primer infertilite
15	39	70	51	31	Tüp ligas.+konizasyon
16	36	60	40	14	Tüp ligasyonu
17	24	60	53	30	Primer infertilite
18	30	47	90	72	Pelvik ağrı
19	32	55	34	20	Tüp ligasyonu
20	30	90	60	40	Seconder infertilite

Tablo II : Tiopenton Grubu Olgulara Ait Özellikler.

Sıra No :	Yaş	Ağırlık (kg)	Anestezi Süresi(dk)	Operasyon Süresi(dk)	Laparoskopi Endikasyonu
1	25	65	50	24	Primer infertilite
2	34	60	25	16	Tüp ligasyonu
3	40	84	45	15	Kronik pelvik ağrı
4	32	70	56	40	Tüp ligasyonu
5	28	53	54	28	Seconder infertilite
6	23	55	67	32	Primer infertilite
7	31	51	66	37	Tüp ligasyonu
8	24	55	65	37	Primer infertilite
9	25	72	55	23	Primer infertilite
10	29	55	50	29	Primer infertilite
11	25	60	33	15	Primer infertilite
12	25	53	41	28	Seconder infertilite
13	37	80	44	38	Tüp ligasyonu
14	32	64	57	38	Seconder infertilite
15	22	70	42	22	Primer infertilite
16	33	60	55	37	Tüp ligasyonu
17	28	75	46	21	Tüp ligasyonu
18	35	50	49	21	Primer infertilite
19	20	50	30	23	Primer infertilite
20	23	70	57	40	Primer infertilite

Hastaların sedatif, hipnotik alıyor olmamaları ; herhangi bir batın ameliyatı geçirmemiş olmaları ; renal, hepatik, kardiorespiratuar, diabet, hipertansiyon, hematolojik ve allerjik bozuklukların olmamasına özen gösterildi. Hastalara yapılacak işlem hakkında bilgi verildi, izinleri alındı ve sadece 0,5 mg atropin ile premedike edildiler.

Laparoskopik işlem için masaya alınan tüm hastalara el sırtından veya ön koldan büyük bir ven içine i.v. kanül yerleştirilerek damar yolu açılıp % 5 Dextroz solüsyonu infüzyonuna başlandı. Çalışmaya alınan tüm olguların indüksiyon öncesi sistemik arter basınçları ve kalp atım hızları kaydedildi.

Anestezinin başlangıç zamanı kaydedilerek her iki grupta yer alan hastalara atracurium ile prekürarizasyonu takiben 1.Gruba 0,2 mg/kg midazolam, 2.Gruba 5 mg/kg tiopenton i.v. verilerek indüksiyona başlandı. Her iki indüksiyon ajanı da 30 sn içinde bolus tarzında enjekte edildi. İndüksiyonu takiben 2.dk'da sistemik arter basıncı ve kalp atım hızı değerleri kaydedildi ve tüm olgulara 2 µgr/kg'dan fentanyl ve 1.5 mg/kg'dan süksünilkolin uygulayarak 1 dk sonra sistemik arter basıncı ve kalp atım hızı ölçümlerini takiben entübe edildi.

Entübasyondan sonra 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10. dk'larda ve tüm operasyon boyunca her 5 dk'da bir sistemik arter basıncı ve kalp atım hızı değerleri kaydedildi. İndüksiyon sırasında hastalara enjeksiyon yerinde ağrı duyup duymadıkları soruldu ve bu süreçte enjeksiyon yerinde kızarıklık, hipertoni, tremor, allerjik reaksiyon, bradikardi, öksürük, hıçkırık, laringospazm, bulantı ve kusma olup olmadığı gözlenerek kaydedildi. Kirpik refleksi kayıp zamanı ve entübasyon rahatlığı mükemmel, iyi, orta ve kötü diye değerlendirilerek not edildi.

Anestezi idamesi % 33 O₂ ile birlikte % 67 azot protoksit ve % 0,5-1 halotan ile sürdürüldü ve operasyon başlangıcı kaydedildi.

Tüm olgulara yarı kapalı sistemle kontrollü ventilasyon uygulandı ve anestezi idamesinde gerektiğinde 10 mg atracurium uygulandı. Operasyon süresince hastaların hiçbirisine ilave analjezik uygulanmadı.

Laparoskopik işlem bitiminde anestezik gazlar kesilerek % 100 O₂ ile ventile edildi. Yeterli spontan solunumu olmayanlar neostigmin (total 1 mg) ve atropin (total 0,5 mg) ile deküarize edildi.

Tüm hastalar en az 5 dk oksijenize edilip, spontan solunum ve kas tonusu yeterli hale geldikten sonra ekstübe edildiler. Ekstübasyon zamanı anestezinin bitimi olarak kabul edildi.

Olgular 60 dk derlenme odasında izlendiler. Bu süre içinde bulantı, kusma, indüsiyon yerinde ağrı, tam oryantasyon süresi yönünden izlendi. Postoperatif analjezik gereksinimi, operasyona ait herhangi bir şeyi hatırlayıp hatırlamadığı ve kendini nasıl hissettiği sorularak durumunu değerlendirmesi istendi (subjektif olarak ; iyi, kötü, yorum yapamıyorum gibi). Aldığımız yanıtlara ve gözlemlerimize dayanarak uyanma kalitesi tarafımızdan değerlendirildi.

Ayrıca her hasta için uyanıklık durumları 10 dk'lık aralarla not edildi (objektif olarak ise ; tam uyanık, seslenmekle uyanık gibi) Postoperatif analjezik gereksinimi i.v. novalgin'le karşılandı.

Kullanılan İlaçlar

- 1- Midazolam (Dormicum 15 mg 3 cc'lik ampulde, 5 mg/ml'de F.Hoffmann-La Roche Lta).
- 2- Sodium tiopentone BP (Pentotal sodium, 1 gr'lık ampulde, Abbott Laboratuvarları, Fako İlaçları AŞ., Levent - İstanbul).
- 3- Atracurium besylate (Tracrium, 10 mg/ml 5 cc'lik ampulde, Welcome Foundation Ltd).
- 4- Süksinilkolin (Lysthenon, 20 mg/ml 5 cc'lik ampulde, Fako İlaçları AŞ., Levent - İstanbul).
- 5- Fentanyl (Fentanyl Janssen 0,05 mg/ml, 10 c'lik ampulde, Janssen Pharmaceutica).
- 6- Halothan (Halothan, 50 ml'lik şişelerde, Türk Hoechst San. ve Tic.AŞ. İlaç Fabrikası, İstanbul).

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesi, Akdeniz Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezinde, Student (t) testine göre yapıldı. $p = 0,05$ olarak kabul edildi.

Ortalama Arter Basıncı (OAB) olarak ele alınmış ve ;

$$OAB = \text{Diastolik} + \frac{(\text{Sistolik} - \text{Diastolik})}{3}$$

formülü ile hesaplanmıştır.

BULGULAR

Araştırma grubunu oluşturan, midazolam uygulanan Grup 1 ile kontrol grubunu oluşturan tiopenton uygulanan Grup 2 arasında yaş, ağırlık, anestezi ve operasyon açısından istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Olguların yaş, ağırlık, anestezi ve operasyon süreleri Tablo III'de görülmektedir.

Tablo III : Grupları Özellikleri.

Gruplar	Yaş	Ağırlık (kg)	Anestezi Süresi (dk)	Operasyon Süresi (dk)
Midazolam	30.70 ± 1.337 (20-40)	67.75 ± 3.075 (47-93)	56.65 ± 3.114 (34-90)	34.40 ± 3.108 (14-72)
p	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Tiopenton	28.55 ± 1.227 (20-40)	62.60 ± 2.296 (50-84)	49.35 ± 2.564 (25-67)	28.20 ± 1.939 (15-40)

İndüksiyon dozları : 1.Grupta indüksiyon ajanı olarak kullanılan midazolam'ın ortalama indüksiyon dozu 13.60 ± 0.616 mg, 2.Grupta kullanılan tiopenton'un ortalama indüksiyon dozu ise 317.50 ± 11.485 mg idi.

Olgularımızda belirli zaman aralıklarında alınan kardiovasküler ölçümler Tablo IV, V, VI, VII ve Grafik I, II, III ve IV'de görülmektedir.

Tablo IV : Midazolam ve Tiopenton Gruplarında Sistolik Arter Basınçları (SAB) Değerleri.

	Midazolam Grubu		Tiopenton Grubu	
	Sistolik Arter Basıncı		Sistolik Arter Basıncı	
İndüksiyon öncesi- 2 dk. SAB	110 - 98	*	112,5 - 97,5	*
İndüksiyon öncesi - (Lysthenon sonrası SAB) 5.dk	110 - 94	*	112,5 - 96	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 1 dk.sonra SAB) 6.dk	110 - 122,5	*	112,5 - 133	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 2 dk.sonra SAB) 7.dk	110 - 115		112,5 - 123	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 3 dk.sonra SAB) 8.dk	110 - 109		112,5 - 115	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 4 dk.sonra SAB) 9.dk	110 - 106		112,5 - 112,7	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 5 dk.sonra SAB) 10.dk	110 - 100	*	112,5 - 105	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 6 dk.sonra SAB)11.dk	110 - 98	*	112,5 - 100	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 7 dk.sonra SAB)12.dk	110 - 96	*	112,5 - 98	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 8 dk.sonra SAB)13.dk	110 - 97,7	*	112,5 - 97,5	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 9 dk.sonra SAB)14.dk	110 - 100	*	112,5 - 96	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 10 dk.sonraSAB) 15.dk	110 - 102	*	112,5 - 98,7	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 15 dk.sonra SAB)20.dk	110 - 115		112,5 - 109	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 20 dk.sonra SAB)25.dk	110 - 119	*	112,5 - 118	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 25 dk.sonra SAB)30.dk	110 - 117	*	112,5 - 119	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 30 dk.sonra SAB)35.dk	110 - 120,5	*	112,5 - 119	*

* : Anlamli p değerlerini simgelemektedir.

Tablo V : Midazolam ve Tiopenton Gruplarında Diastolik Arter Basınçları (DAB) Değerleri.

	Midazolam Grubu		Tiopenton Grubu	
	Diastolik Arter Basıncı		Diastolik Arter Basıncı	
İndüksiyon öncesi- 2 dk. DAB	67 - 61	*	67,5 - 59,7	*
İndüksiyon öncesi - (Lysthenon sonrası DAB) 5.dk	67 - 59	*	67,5 - 59,5	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 1 dk.sonra DAB) 6.dk	67 - 81	*	67,5 - 89	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 2 dk.sonra DAB) 7.dk	67 - 75	*	67,5 - 81	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 3 dk.sonra DAB) 8.dk	67 - 75	*	67,5 - 76	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 4 dk.sonra DAB) 9.dk	67 - 70		67,5 - 70	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 5 dk.sonra DAB) 10.dk	67 - 63		67,5 - 66	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 6 dk.sonra DAB)11.dk	67 - 61	p ≥ A.A	67,5 - 63	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 7 dk.sonra DAB)12.dk	67 - 63		67,5 - 62	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 8 dk.sonra DAB)13.dk	67 - 65		67,5 - 61,5	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 9 dk.sonra DAB)14.dk	67 - 68		67,5 - 61,5	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 10 dk.sonra DAB)15.dk	67 - 70		67,5 - 66	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 15 dk.sonra DAB)20.dk	67 - 82	*	67,5 - 77	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 20 dk.sonra DAB)25.dk	67 - 84	*	67,5 - 83	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 25 dk.sonra DAB)30.dk	67 - 82	*	67,5 - 85	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 30 dk.sonra DAB)35.dk	67 - 87,5	*	67,5 - 83	*

* : Anlamlı p değerlerini simgelemektedir.

Tablo VI : Midazolam ve Tiopenton Gruplarında Ortalama Arter Basınçları (OAB) Değerleri.

	Midazolam Grubu		Tiopenton Grubu	
	Ortalama Arter Basıncı		Ortalama Arter Basıncı	
İndüksiyon öncesi- 2 dk. OAB	81,4 - 73	*	82 - 73	*
İndüksiyon öncesi - (Lysthenon sonrası OAB)5.dk	81,4 - 71	*	82 - 72	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 1 dk.sonra OAB)6.dk	81,4 - 94	*	82 - 103	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 2 dk.sonra OAB)7.dk	81,4 - 88	*	82 - 94	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 3 dk.sonra OAB)8.dk	81,4 - 86	*	82 - 89	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 4 dk.sonra OAB)9.dk	81,4 - 81		82 - 84	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 5 dk.sonra OAB)10.dk	81,4 - 75	*	82 - 79	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 6 dk.sonra OAB)11.dk	81,4 - 72	*	82 - 75	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 7 dk.sonra OAB)12.dk	81,4 - 74	*	82 - 74	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 8 dk.sonra OAB)13.dk	81,4 - 75		82 - 73	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 9 dk.sonra OAB)14.dk	81,4 - 78		82 - 73	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 10 dk.sonra OAB)15.dk	81,4 - 81		82 - 77	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 15 dk.sonra OAB)20.dk	81,4 - 93	*	82 - 88	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 20 dk.sonra OAB)25.dk	81,4 - 95	*	82 - 94	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 25 dk.sonra OAB)30.dk	81,4 - 93	*	82 - 96	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 30 dk.sonra OAB)35.dk	81,4 - 98	*	82 - 98	*

* : Anlamlı p değerlerini simgelemektedir.

Tablo VII : Midazolam ve Tiopenton Gruplarında Kalp Atım Hızı (KAH) Değerleri.

	Midazolam Grubu		Tiopenton Grubu	
	Kalp Atım Hızı		Kalp Atım Hızı	
İndüksiyon öncesi- 2 dk. KAH	90,2 - 93		97 - 99	
İndüksiyon öncesi - (Lysthenon sonrası KAH)5.dk	90,2 - 87		97 - 99	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 1 dk.sonra KAH)6.dk	90,2 - 104	*	97 - 118	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 2 dk.sonra KAH)7.dk	90,2 - 99	*	97 - 113	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 3 dk.sonra KAH)8.dk	90,2 - 95		97 - 107	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 4 dk.sonra KAH)9.dk	90,2 - 90		97 - 100	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 5 dk.sonra KAH)10.dk	90,2 - 87		97 - 95	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 6 dk.sonra KAH)11.dk	90,2 - 85	*	97 - 90	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 7 dk.sonra KAH)12.dk	90,2 - 85	*	97 - 86	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 8 dk.sonra KAH)13.dk	90,2 - 86		97 - 82	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 9 dk.sonra KAH)14.dk	90,2 - 85		97 - 83	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 10dk.sonra KAH)15.dk	90,2 - 88		97 - 85	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 15dk.sonra KAH)20.dk	90,2 - 91		97 - 87	*
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 20dk.sonra KAH)25.dk	90,2 - 95	*	97 - 94	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 25dk.sonra KAH)30.dk	90,2 - 95	*	97 - 95	
İndüksiyon öncesi (entübas- yondan 30dk.sonra KAH)35.dk	90,2 - 98	*	97 - 94	

* : Anlamlı p değerlerini simgelemektedir.

20'şer olguluk midazolam ve tiopenton gruplarındaki indüksiyon ve indüksiyon sonrası sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncı değerleri :

a) 2.dk'da saptanan değerler : İndüksiyon ajanı uygulanımından sonraki sistolik arter basıncı değerleri, indüksiyon öncesi değerlere göre hem midazolam, hem de tiopenton grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi ($p < 0,05$). Yine her iki grupta da hem diastolik, hem de ortalama arter basınç değerlerinde saptanan düşüşler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).

b) 5.dk'da saptanan değerler : Lysthenon uygulanımı sonrasına rastlayan bu dönemde hem midazolam hem de tiopenton gruplarında sistolik, diastolik ve ortalama arter basınç değerlerinde saptanan düşüşler indüksiyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

c) 6.dk'da saptanan değerler : Entübasyon uygulanımını içine alan bu dönemde hem midazolam hem de tiopenton gruplarında sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında indüksiyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler saptandı ($p < 0,05$).

d) 7.dk'da saptanan değerler : Entübasyondan sonraki 2.dk'da ise her iki grupta sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında saptanan yükselmeler, bu dönemde her ne kadar düşme eğilimi gösterdiyse de hala yüksekliğini korudu ve istatistiksel olarak da anlamlılığını devam ettirdi ($p < 0,05$).

e) 8.dk'da saptanan değerler : Midazolam grubunda sistolik arter basıncında saptanan anlamsız düşüş ile ($p > 0,05$), diastolik arter basıncında sürmekte olan yükselişin anlamlılığını hala koruduğu ($p < 0,05$), ortalama arter basıncında da buna bağlı olarak anlamlı yükselişin sürmekte olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$).

Aynı süreç içinde tiopenton grubunda da midazolam grubuna benzer şekilde sistolik arter basıncında anlamsız bir düşüşün başladığı ($p > 0,05$), diastolik arter basıncında anlamlı bir artışın gözlemlendiği ($p < 0,05$), ortalama arter basıncında ise anlamsız bir düşüş olduğu gözlemlendi ($p > 0,05$).

f) 9., 10., 11., 12., 13., 14., 15.dk'larda saptanan değerler : Midazolam grubunda sistolik arter basıncında başlayan anlamsız düşüşün 9.dk'dan sonra anlamlılık kazanarak 15.dk'ya kadar devam ettiği ($p < 0,05$), diastolik arter basıncında ise aynı süreçte başlayan anlamsız düşüşün hafif oynamalarla yine 15.dk'ya kadar devam ettiği gözlemlendi ($p > 0,05$) . Ortalama arter basıncında ise 9.dk'da başlayan anlamsız düşüş ($p > 0,05$), gittikçe derinleşerek 11. ve 13. dk'lar arasında anlamlılık kazanan bir düşüşle ($p < 0,05$) devam ettikten sonra 15.dk'nın sonlarına doğru yavaş yavaş tekrar istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselişe yöneldi ($p > 0,05$).

Tiopenton grubunda ise sistolik arter basıncında 9.dk'da başlayan anlamsız düşüş ($p > 0,05$) gittikçe derinleşerek 11. ve 15.dk'lar arasında anlamlılık kazandı ($p < 0,05$). Diastolik arter basıncında 9.dk'da başlayan ve 13.dk'yı içine alan süreçte gittikçe derinleşen düşüşün devamlılık gösterdiği ve istatistiksel olarak anlamsızlığını sürdürdüğü ($p > 0,05$), ortalama arter basıncında ise 9.dk'da başlayan 11.dk'ya kadar süren anlamsız düşüşün ($p > 0,05$) bu dakikadan sonra gittikçe derinleşerek anlamlılık kazandığı ($p < 0,05$) ve 15.dk'ya kadar bu etkinin sürdüğü gözlemlendi.

g) 20., 25., 30., 35.dk'larda saptanan değerler : Midazolam grubunda sistolik arter basıncında saptanan anlamlı düşüşlerin 20.dk'ya kadar devam ettiği, ancak bu dakikadan sonra anlamsız bir yükselişe yöneldiği ($p > 0,05$) ve 25.dk'ya kadar böyle sürdüğü, bundan sonra ise 35.dk'nın sonuna kadar giderek artışa yöneldiği ve istatistiksel yönden de anlamlılık kazandığı ($p < 0,05$), diastolik arter basıncında da 15.dk'dan başlayan anlamsız artışın ($p > 0,05$) 20.dk'ya kadarki süreçte anlamlılık kazandığı ($p < 0,05$) ve bu etkinin 35 dk. sonlarına kadar devam ettiği, ortalama arter basıncında da benzer şekilde bir artışın 35.dk'ya kadar sürdüğü gözlemlendi.

Tiopenton grubunda sistolik arter basıncı 15. ile 20.dakikalar arasında her ne kadar anlamsız düşüş gösterdi ise de ($p > 0,05$), 20.dk'dan itibaren bu düşüş artışa dönüşerek ve gittikçe yükselerek istatistiksel olarak anlamlılık kazandı ($p < 0,05$) ve bu süreç

35.dk'ya kadar böyle devam etti. Tiopenton grubunda 15. ile 20.dk'lar arasında diastolik arter basıncı istatistiksel yönden anlamlı olan bir artış gösterdi ($p < 0,05$) ve bu süreç 35.dk'ya kadar böyle anlamlı devam etti. Ortalama arter basıncında ise 15.dk'da başlayan 20.dk'da da devam eden anlamsız artış ($p > 0,05$), 25.dk'dan itibaren belirgin bir yükselişe geçerek 35.dk'ya kadar devam etti ve bu artış istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ($p < 0,05$).

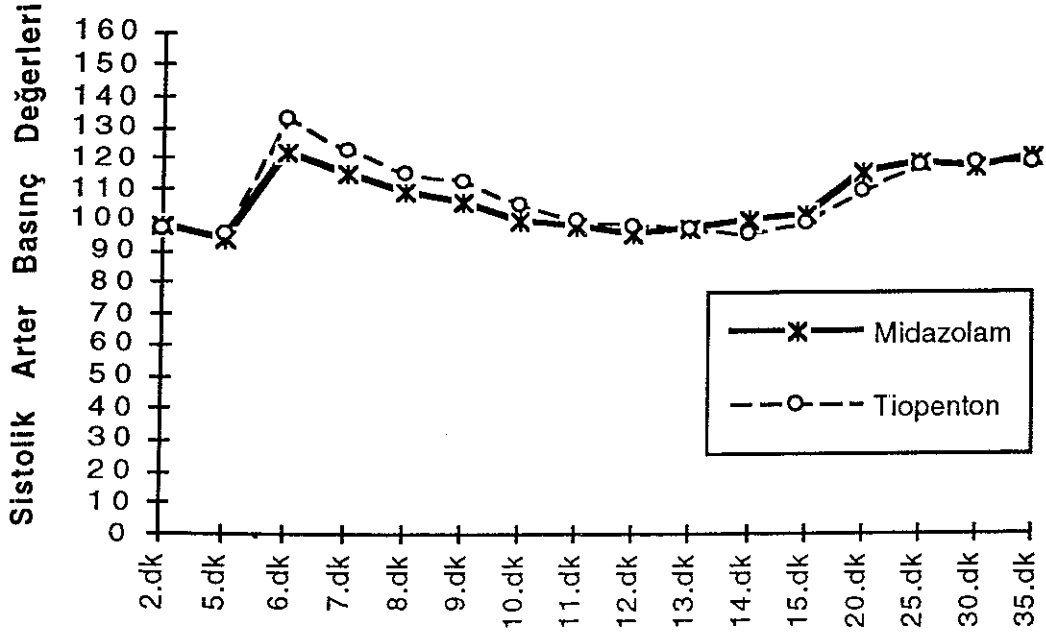
Midazolam Grubu Kalp Atım Hızı Değerleri :

Midazolam uygulandıktan 2 dk sonra kalp atım hızında indüksiyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamsız bir artış gözlenirken ($p > 0,05$), lythemon uygulandıktan sonrası anlamsız bir düşüş gözlemlendi ($p > 0,05$). Ancak bu düşüş, entübasyonu takiben yükselişe dönüştü ve entübasyon sonrası 1.dk'dan itibaren gözlenen anlamlı artış ($p < 0,05$) 8.dk'dan itibaren anlamsızlık kazandı ($p > 0,05$). Bu anlamsızlık 10.dk sonlarına kadar devam etti ve 11.dk'dan itibaren anlamlı bir düşüşe dönüştü ($p < 0,05$), ancak bu düşüş 13.dk'dan itibaren anlamsızlık kazandı ($p > 0,05$), 20.dk'nın sonlarına kadar böyle devam ettikten sonra 25.dk'ya doğru başlayan artış ile anlamlılık kazanarak 35.dk'nın sonuna kadar bu etkinliğini sürdürdü ($p < 0,05$).

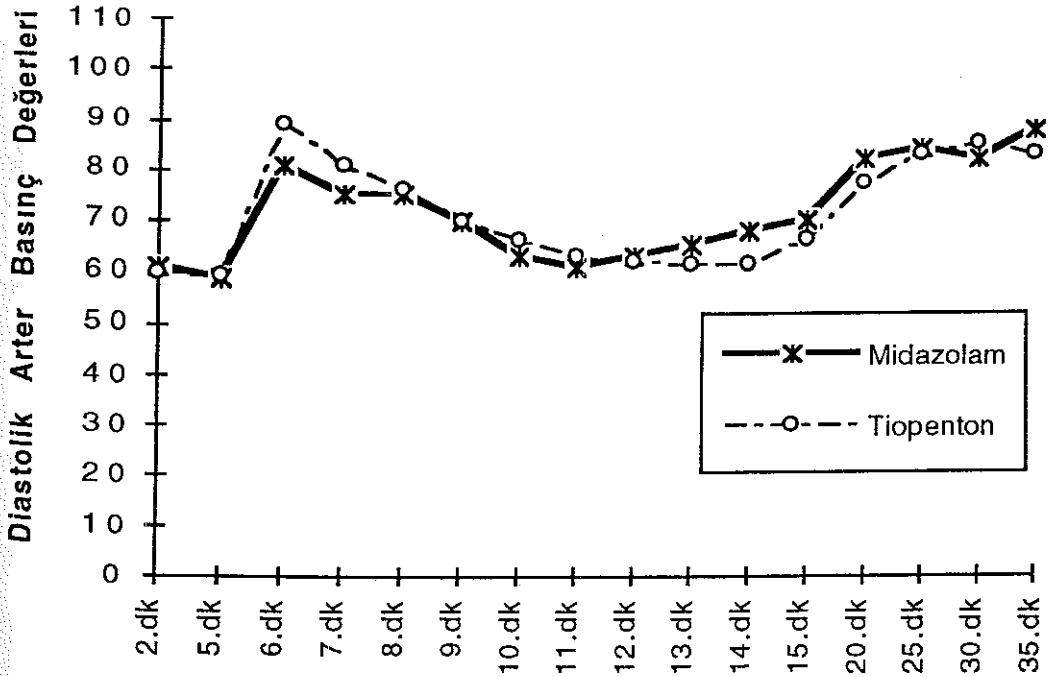
Tiopenton Grubu Kalp Atım Hızı Değerleri :

Tiopenton uygulandıktan 2 dk sonra kalp atım hızında indüksiyon öncesi değerlere göre anlamsız bir artış gözlemlendi ve bu anlamsız artış, lythemon uygulandıktan esnasında da devam etti ($p > 0,05$). Entübasyondan 1.dk sonra ise anlamlı bir artışa yönelerek 8.dk'nın sonuna kadar devam etti ($p < 0,05$), 9.dk'da başlayan ancak istatistiksel olarak anlamsızlık gösteren artış ($p > 0,05$) bu andan itibaren düşüşe dönüşerek 12.dk'ya kadar sürdü ve bu dakikadan itibaren kalp atım hızında gözlenen düşüş gittikçe derinleşti ve 25.dk'ya kadar bu etkinliğini sürdürdü ($p < 0,05$), 25.dk sonlarından itibaren gözlenen düşüş her ne kadar artışa dönüştüyse de istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ve bu 35.dk sonlarına kadar böyle devam etti ($p > 0,05$).

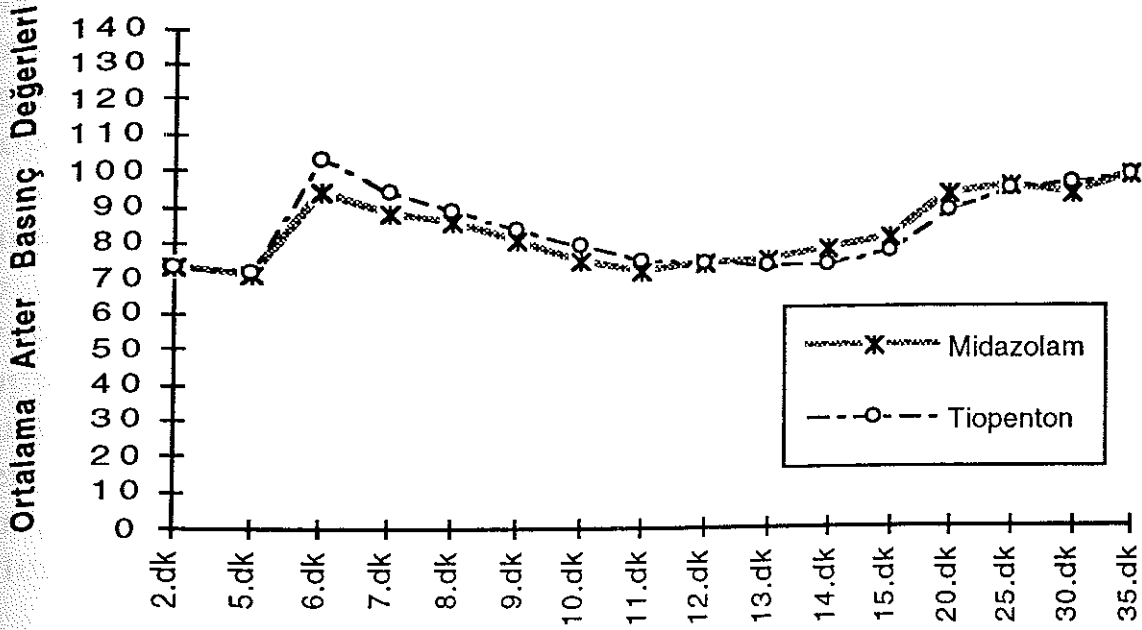
Grafik 1 : Sistolik Arter Basınç Değerleri.



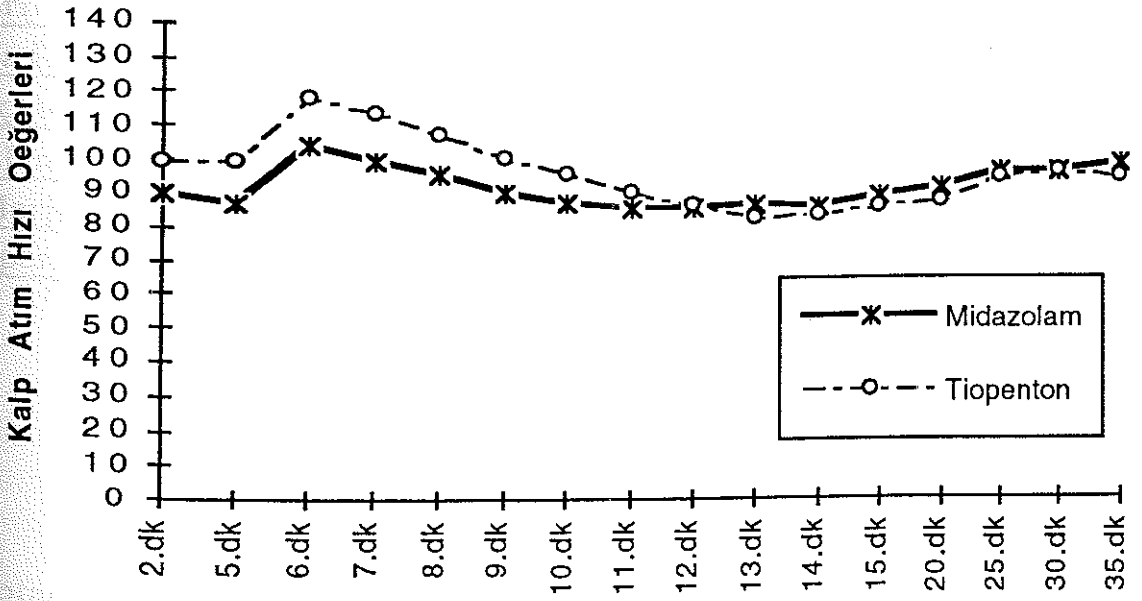
Grafik 2 : Diastolik Arter Basınç Değerleri



Grafik 3 : Ortalama Arter Basınç Değerleri.



Grafik 4 : Kalp Atım Hızı Değerleri.



Kullanılan Ajanların İstenmeyen Etkileri :

İndüksiyon esnasında her iki grupta da enjeksiyon yerinde ağrı saptanmadı. Midazolam grubunda 1 olguda (% 5) enjeksiyon yerinde lokal kızarıklık oluştu. Öksürük, midazolam grubunda 2 olguda (% 10), tiopenton grubunda ise 1 olguda (% 5) gözlemlendi. Tiopenton grubunda 2 olguda (% 10) laringospazm gelişmesine karşın, midazolam grubunda böyle bir bulgu saptamadık. Midazolam grubunda 1 olguda (% 5), tiopenton grubunda 2 olguda (% 10) bradikardi gözlemlendi. Saptanan bu bradikardi 0,5 mg atropin verilerek düzeltildi. Midazolam grubunda 2 olguda (% 10), tiopenton grubunda 1 olguda (% 5) ciltte kısa süreli kızarıklık oluştu. Midazolam grubunda sadece 1 olguda (% 5) hıçkırık gelişti. Her iki grupta da bulantı, kusma, hipertoni ve tremor görülmedi. Bu yan etkiler Tablo VIII'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo VIII : Midazolam ve Tiopenton Gruplarında Yan Etkiler.

	Midazolam Grubu	Tiopenton Grubu
Enjeksiyon yerinde ağrı	-	-
Enjeksiyon yerinde kızarıklık	1 (% 5)	-
Öksürük	2 (% 10)	1 (% 5)
Laringospazm	-	2 (% 10)
Bradikardi	1 (% 5)	2 (% 10)
Hıçkırık	1 (% 5)	-
Bulantı - kusma	-	-
Allerjik reaksiyon (kızarıklık)	2 (% 10)	1 (% 5)
Hipertoni - tremor	-	-

$p > 0,05$

Kirpik Refleksi Kaybı :

Midazolam grubunda, kirpik refleksi kaybı için geçen sürede saptadığımız uzama istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). İki gruba ait değerlerimiz şu şekildedir : 1.Grupta (midazolam) 46 ± 3.433 sn, 2.Grupta (tiopenton) 30.75 ± 1.27 sn idi.

Entübasyon Rahatlığı :

Entübasyon rahatlığı yönünden değerlendirdiğimizde, midazolam grubundaki 11 olguda (% 55) mükemmel, 4 olguda (% 20) iyi, 4 olguda (% 20) orta ve 1 olguda (% 5) ise entübasyon koşullarının kötü olduğunu söyleyebiliriz. Tiopenton grubunda 13 olguda (% 65) mükemmel, 1 olguda (% 5) iyi, 4 olguda (% 20) orta ve 2 olguda (% 10) ise entübasyon koşullarının kötü olduğunu saptadık (Tablo IX).

Bu bulgular açısından iki grup karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p > 0,05$).

Tablo IX : Entübasyon Rahatlığı.

	Mükemmel	İyi	Orta	Kötü
Midazolam	11 (% 55)	4 (% 20)	4 (% 20)	1 (% 5)
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Tiopenton	13 (% 65)	1 (% 5)	4 (% 20)	2 (% 10)

Kas Gevşetici Gereksinimi :

Anestezi idamesinde kas gevşetici gereksinimi açısından yaptığımız karşılaştırmada ; midazolam grubunda ortalama 15.5 ± 6.46 mg (10-30 mg) atrakuryum besilat (atracurium besylate), tiopenton grubunda ise 16.5 ± 6.09 mg (10-30 mg) dozunda atrakuryum gereksinimi oldu. Bu bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Anestezi sonrası derlenme döneminde yaptığımız gözlemlerde Tablo X'da görüldüğü gibi midazolam grubunda emirle gözlerini açma süresi ortalama 6.35 ± 0.669 dk (2-12 dk), tiopenton grubunda ise 4.85 ± 0.488 dk (2-10 dk) olarak saptandı. 1.Grupta basit sorulara yanıt verme süresi ortalama 21.50 ± 2.741 dk (10-60 dk), 2.Grupta ise 15.8 ± 3.913 dk (1-60 dk) olarak kaydedildi.

Tablo X'da görüldüğü gibi, 1.Grupta emirle gözlerini açma ve basit sorulara yanıt verme süreleri 2.Gruba göre uzun bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo X : Midazolam ve Tiopenton Gruplarında Derlenme Süreleri.

Gruplar	Emirle Gözlerini Açma (dk)	Basit Sorulara Yanıt Verme (dk)
Midazolam	6.35 ± 0.669 (2-12)	21.50 ± 2.741 (10-60)
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Tiopenton	4.85 ± 0.488 (2-10)	15.8 ± 3.913 (1-60)

Uyanma kalitesini subjektif olarak değerlendirmek amacıyla hastalara "-Nasıl uyandığınızı değerlendirirmisiniz ?" sorumuza aldığımız yanıtlar şöyleydi ; Midazolam grubundaki 12 olgu (% 60) iyi olarak değerlendirirken, 8 olgu (% 40) herhangi bir değerlendirmede bulunamadı. Tiopenton grubunda ise ; 8 olgu (% 40) iyi olarak değerlendirmede bulunurken, 6 olgu (% 30) kötü olarak, diğer 6 olgu (% 30) ise hiçbir değerlendirmede bulunamadı. Midazolam grubunda "kötü" olarak uyandığını söyleyen hastamız olmadı. Tablo XI'de hastaların verdikleri yanıtlara dayandırılan uyanma kalitesi değerlerinin % ve istatistiksel sonuçları görülmektedir.

Tablo XI : Uyanma Kalitesinin Subjektif Değerlendirilmesi.

Gruplar	Kötü	İyi	Değerlendiremedi
Midazolam	0 (% 0)	12 (% 60)	8 (% 40)
p	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Tiopenton	6 (% 30)	8 (% 40)	6 (% 30)

"-Ameliyata ait herhangi birşey hatırlıyorsunuzuz ?" sorumuza karşılık her iki gruptaki olgular "-Herhangi birşey hatırlamadıklarını" söylediler.

Gözlem odasına geliş anından itibaren (0.dk) derlenme döneminde 10., 20., 30., 40., 50. ve 60.dk'larda her iki grupta yer alan olguların uyku düzeyinde gözlenen değişiklikler Tablo XII ile Grafik V ve VI'da görülmektedir.

Midazolam grubunda, geliş anında 5 hasta (% 25) tam uyanık iken, 10.dk'da bu 9 hastaya (% 45), 20.dk'da 13 (% 65), 30.dk'da 15 (% 75), 40.dk'da 16 (% 80), 50.dk'da ise 17 hasta (% 85) seviyesine, 60.dk'da ise bu sayı 19 hastaya (% 95) kadar yükseldi.

Yine aynı grupta geliş anından başlayarak (0.dk), seslenmekle uyanık hasta sayımız 15 (% 75) iken, 10. dk bu sayı 11 hastaya (% 55), 20. dk'da 7 (% 35), 30. dk'da 5 (% 25), 40. dk'da 4 (% 20), 50. dk'da 3 (% 15) ve 60. dk'da ise sonuncu hasta da % 5 seslenmemize gereksinim gösterdi.

Tiopenton grubunda ise ; geliş anında 3 hasta (% 15) tam uyanık iken, 10.dk'da 12 hasta(% 60), 20.dk'da 14 (% 70), 30. ile 40.dk'larda 15 (% 75), 50.dk'da 16 hasta (% 80) seviyesine ulaştı ve 60.dk'da bu sayının 19 hastaya (% 95) kadar yükseldiği gözlemlendi.

Yine aynı grupta geliş anından başlayarak seslenmekle uyanık hasta sayısı 17 (% 85) iken, 10.dk'da 8 hastaya (% 40), 20.dk'da 6 (% 30), 30. ile 40.dk'larda 5 (% 25) , 50.dk'da 4 hasta (% 20) düzeyine ulaştı, 60.dk'da ise sonuncu hastanın (% 5) seslenmemize gereksinim gösterdi.

Midazolam grubundaki tam uyanıklık düzeyi'nin geliş anından başlayarak 60.dk'ya kadarki sürede izlediği değişikliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda ; geliş anı ile 10.dk'da saptanan farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > 0,05$), oysa 20.dk, 30.dk, 40.dk, 50.dk ve 60.dk'larda saptanan farkların ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$).

Tiopenton grubunda ise geliş anı (0.dk) ile 10.dk'da saptanan değerlerde dahil olmak üzere 20.dk, 30.dk, 40.dk, 50.dk ve 60.dk'larda saptanan tam uyanıklık düzeylerinin izlediği değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p > 0,05$).

Midazolam ve tiopenton gruplarını aynı süreler içerisinde "tam uyanıklık" ve "seslenmekle uyanıklık" düzeylerinin izlediği değişikliklerin karşılaştırmalı değerlendirilmesinde ; geliş anında dahil olmak üzere 10.dk, 20.dk, 30.dk, 40.dk, 50.dk ve 60.dk'larda

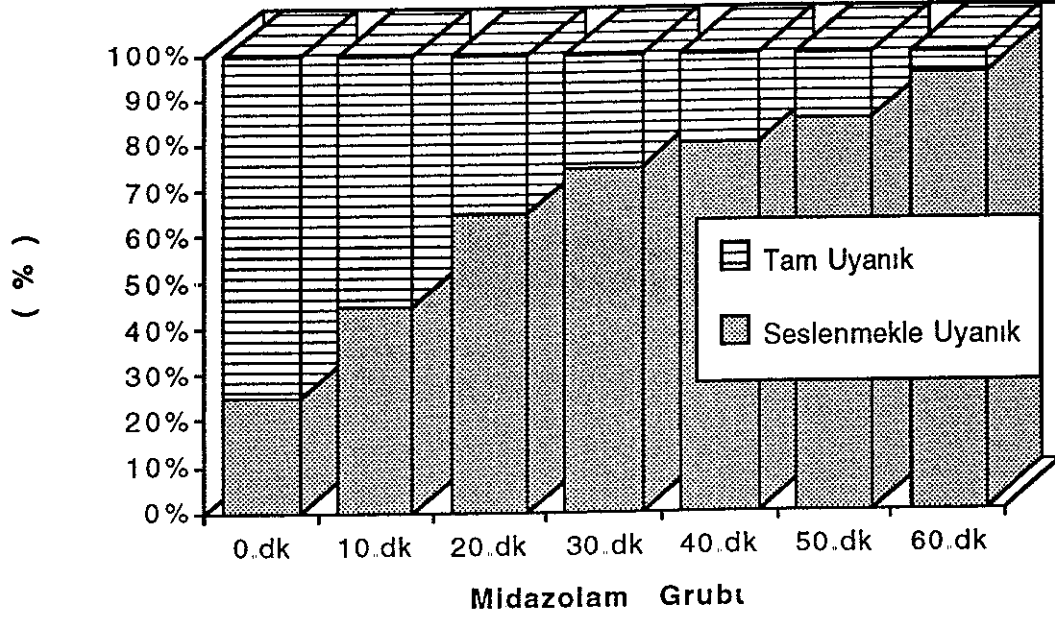
saptanan hasta sayı ve yüzdelerinde hiçbir zaman aralığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Midazolam ve tiopenton gruplarının derlenme döneminde uyku düzeyinde gözlenen değişiklikler Tablo XII ile Grafik V ve VI'da görülmektedir.

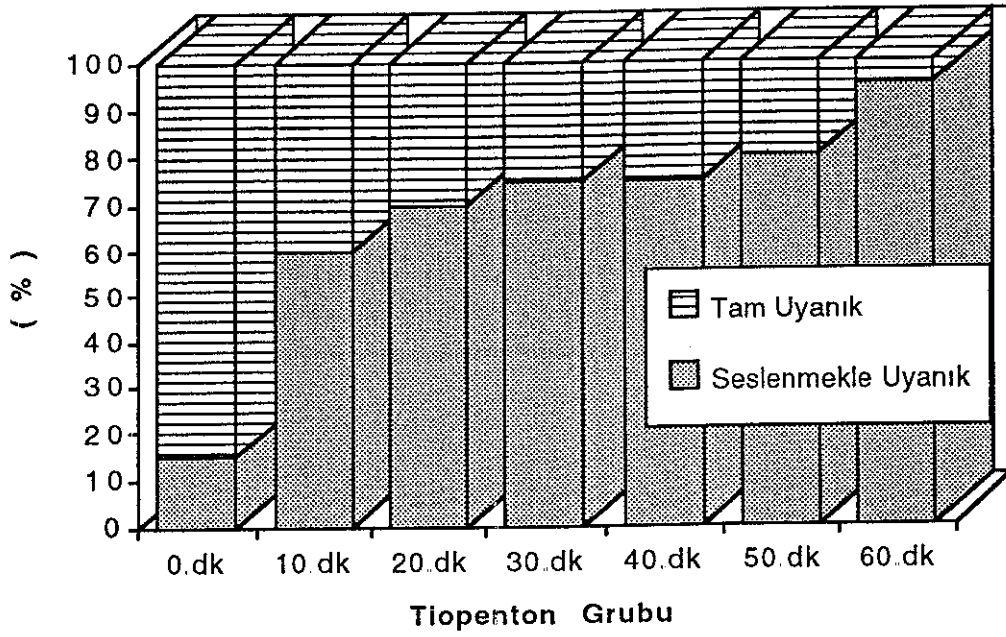
Tablo XII : Derlenme Döneminde Uyku Düzeyinde Gözlenen Değişiklikler.

	Geliş 0.dk	10.dk	20.dk	30.dk	40.dk	50.dk	60.dk
Midazolam							
Tam Uyanıklılık	5 (% 25)	9 (% 45)	13 (% 65)	15 (% 75)	16 (% 80)	17 (% 85)	19 (% 95)
Seslenmekle Uyanık	15 (% 75)	11 (% 55)	7 (% 35)	5 (% 25)	4 (% 20)	3 (% 15)	1 (% 5)
Tiopenton							
Tam Uyanıklılık	3 (% 15)	12 (% 60)	14 (% 70)	15 (% 75)	15 (% 75)	16 (% 80)	19 (% 95)
Seslenmekle Uyanık	17 (% 85)	8 (% 40)	6 (% 30)	5 (% 25)	5 (% 25)	4 (% 20)	1 (% 5)
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Grafik V.



Grafik VI.



Postoperatif dönemde gözlediğimiz en önemli yan etkiler ise ; insizyon yerinde ağrı, bulantı ve kusma idi. Midazolam grubunda 3 olguda (% 15) bulantı, 3 olguda (% 15) kusma görüldü. Tiopenton grubunda 8 olguda (% 40) bulantı, 4 olguda (% 20) kusma görüldü. Bulantı görülme sıklığı açısından iki grup arasında saptanan fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Bu hastalarımıza antiemetik olarak Metpamid (Metoclopramide) 10 mg i.v. uygulama gereksinimi duyduk. İnsizyon yerindeki ağrıdan yakınma insidansı açısından midazolam ve tiopenton grupları arasında fark gözlenmedi. Her iki grupta da 14 olgu (% 70) ağrıdan yakındı. Ancak analjezik uygulama gereksinimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo XIII'de 1. ve 2.Gruplarda yer alan olgularda postoperatif derlenme döneminde saptanan bulantı, kusma ve insizyon yerindeki ağrıdan yakınma insidansı ile ilgili (% 100) değerlerimiz görülmektedir.

Tablo XIII.

Gruplar	Bulantı	Kusma	İnsizyon Yeri Ağrısı
Midazolam	3 (% 15)	3 (% 15)	14 (% 70)
p	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Tiopenton	8 (% 40)	4 (% 20)	14 (% 70)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yurdumuzda kullanımı henüz yeni yaygınlaşan ilk suda eriyen benzodiazepin olan midazolam'ı ; ayaktan gelen ve obstetrik müdahale geçirecek ASA I ve II grupta yer alan olgulara, anestezi indüksiyonunu başlatmak amacıyla i.v. yoldan uyguladık. Bu çalışmamızda midazolam'ın etki hızı ve süresi ile, kardiyovasküler sisteme etkilerini, anestezi indüksiyonunda ve derlenme döneminde oluşabilecek istenmeyen etkilerini, derlenme döneminin süre ve kalitesini araştırdık. Sonuçlarımızı aynı amaçla kullandığımız klasik i.v. indüksiyon ajanı tiopenton'la karşılaştırarak, o'na alternatif oluşturabilecek üstünlüklerini ve koşulları saptamayı amaçladık.

Ayaktan gelen ve laparoskopi uygulanacak 20 kadın hastaya anestezi indüksiyonunda 0,2 mg/kg midazolam verilmesini takiben, kirpik refleksinin kaybı için geçen süreyi biz ortalama 46 ± 3.433 sn olarak saptadık. Tiopenton grubunda ise bu süre 30.75 ± 1.27 sn idi. Kirpik refleksi kaybı için geçen sürede saptanan uzama midazolam grubu olgularda tiopenton grubu olgulara göre istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p < 0.05$).

Jensen ve arkadaşlarının 30 ortopedik işlem görecektir olguda 0,2 mg/kg i.v. midazolam uygulayarak yaptıkları bir araştırmada, kirpik refleksi kaybı için geçen süreyi 78 ± 15.3 sn olarak ; yine indüksiyonda i.v. 3 mg/kg tiopenton uyguladıkları aynı sayıdaki hastalarında ise bu süreyi 61 ± 20.8 sn olarak saptamışlardır (26).

Driessen ve arkadaşlarının bizimkine eş sayıda ve aynı türde cerrahi işlemin uygulandığı, ayaktan gelen hastalarda, aynı midazolam dozlarıyla yaptıkları çalışmalarında kirpik refleksi kaybı için geçen süreyi 37.3 ± 12.6 sn, tiopenton grubu hastalarda ise 23.3 ± 11.2 sn olarak bildirmişlerdir (11).

Crawford ve arkadaşlarının ayaktan gelen 50'şerlik iki grup kadın hastada yaptıkları araştırmalarında ; indüksiyonda 0,2 mg/kg midazolam uygulamışlardır. Gerekli gördükleri olgularda

verilen ek midazolam dozlarıyla olgulara total en düşük 7,5 mg, en yüksek 20 mg'a ulaşmışlardır. Ayrıca gerekli gördükleri olgularda verilen midazolam'a ek olarak total i.v. 0,15 mg fentanyl ilave etmişler. Uyguladıkları bu teknik sonucunda, kirpik refleksi kaybı için geçen süreyi 40 sn, 4 mg/kg tiopenton uygulanan grupta ise 31 sn olarak saptamışlardır (9).

Günerli ve arkadaşları 25'er kişilik iki grup hastada yaptıkları bizimkine benzer çalışmalarında ; kirpik refleksi kaybı için geçen süreyi midazolam grubunda $118,2 \pm 76,6$ sn, tiopenton grubunda ise $54,2 \pm 20,1$ sn olarak tesbit etmişlerdir (23).

Vandermeersch ve arkadaşları 120 olguluk detaylı bir çalışmalarında midazolam uyguladıkları 20 olgularında kirpik refleksi kaybı için geçen zamanı 95,1 sn, tiopenton grubunda ise bu süreyi 39 sn olarak bulduklarını ifade etmişlerdir (41).

Literatür araştırmalarımız sonucunda ; yukarıda bulgularını verdiğimiz Crawford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uygulanan teknik bizimkinden farklılıklar göstermesine rağmen aldıkları sonuçlar ; hem midazolam, hem de tiopenton grubumuza ait sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Günerli, Jensen ve Vandermeersch ise kirpik refleksi kaybı için geçen süreyi bize göre oldukça uzun bulmalarına rağmen ; Driessen ve arkadaşları bu süreyi bizim saptadığımızdan daha kısa olarak tesbit etmişlerdir. Biz literatürdeki bulgularla aramızdaki bu farklılıkları cinsiyet farklılığından çok midazolam ve tiopenton dozları ile verilmiş hızlarına, premedikasyon ve indüksiyonda uygulanan analjeziklerin varlığına bağlamaktayız.

Bizim gibi, diğer çalışmacılarında ortak bulgusu ; midazolam gruplarında bu sürenin belirgin şekilde tiopenton gruplarına göre daha uzun olarak saptanmasıdır.

Anestezi indüksiyonunda kullanılan midazolam ve tiopenton'la sağlanan indüksiyon kalitesinin saptanmasında entübasyon rahatlığı esas alındı. Entübasyonda çene kaslarının gevşemesi, vokal kordların tam açıklığı ve reaksiyon vermemesi, işlem anında solunumun geri dönmemesi, istemsiz kas hareketlerinin olmaması gibi kriterler indüksiyon kalitesi açısından olumlu bulgular olarak kabul edildi. Buna göre midazolam + fentanyl grubunda 11 olgu (% 55) indüksiyon kalitesi

açısından mükemmel, 4 olgu (% 20) iyi, yine 4 olgu (% 20) orta ve 1 olgu (% 5) kötü olarak değerlendirildi.

Tiopenton + fentanil grubunda 13 olgu (% 65) mükemmel, 1 olgu (% 5) iyi, 4 olgu (% 20) orta ve 2 olgu (% 10) da kötü olarak değerlendirildi.

Vandermeersch ve arkadaşları bizimkine oldukça benzeyen bir çalışmalarında midazolam + fentanil grubu hastalarda induksiyon kalitesini 6 olguda (% 28,5) mükemmel, 6 olguda (% 28,5) iyi, 3 olguda (% 14,5) orta ve 6 olguda (% 28,5) ise kötü olarak saptamışlardır. Tiopenton + fentanil grubunda 9 olguda (% 45) mükemmel, 7 olguda (% 35) iyi, 1 olguda (% 5) orta ve 3 olguda (% 15) ise kötü olarak değerlendirildiğini ve iki grup arasında induksiyon kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemediklerini bildirmişlerdir (41).

Driessen ve arkadaşları bizimkine benzer bir çalışmalarında ; midazolam grubunda yer alan olguların % 90'ının induksiyon ve entübasyon rahatlığı bakımından iyi, % 10'unun orta olarak değerlendirdiğini ; ancak bu grupta kötü olarak nitelenecek hiçbir olguya rastlamadıklarını ; tiopenton grubu olguların % 45'inin iyi, % 50'sinin orta ve % 5'inin ise induksiyon kalitesi açısından kötü olarak değerlendirildiğini ve bu iki grupta yer alan olguların karşılaştırılmasında midazolam ile sağlanan induksiyonu, tiopentonla sağlanan induksiyona göre rahat bulduklarını duyurmaktadırlar (11).

İndüksiyon kalitesi bakımından bulgularımızı ; diğer çalışmacıların bulgularıyla karşılaştırdığımızda, Vandermeersch ve arkadaşlarının elde ettiği verilerle paralellik göstermesine karşın, Driessen ve arkadaşları ise midazolam grubu olgularda tiopenton grubundaki olgulara göre daha iyi sonuçlar aldıklarını iddia etmektedirler. Biz bu farklılığı çalışmacıların fentanil + droperidol gibi midazolam'ın etkisini güçlendirebilecek türde bir premedikasyon uygulamalarına bağladık. Çünkü biz, premedikasyonda sadece atropin kullandık.

Bu çalışmamızda, ayaktan gelen, obstetrik cerrahi işlem geçirecek hastalara midazolam'ın etkisini değiştirecek türde premedikasyon ajanı kullanmaksızın 1.Gruptaki olgulara midazolam'ı i.v. yoldan 0,2 mg/kg dozunda midazolam

uygulayarak ; hasta, cerrah ve anestezi tarafından kabul edilebilir düzeylerde anestezi indüksiyonu sağladık. Hastalara total en düşük 9,5 mg, en yüksek 18,5 mg midazolam uyguladık. 2. Grup olgulara ise anestezi indüksiyonunda i.v. 5 mg/kg tiopenton uyguladık. Verdiğimiz total tiopenton dozu en düşük 250 mg, en yüksek 425 mg idi. Her iki grupta da ek doz uygulamaya gereksinim duymadık.

Gamble ve arkadaşları çeşitli türde opioidlerle premedikasyon uyguladıkları olgularına ; indüksiyonda ise çeşitli midazolam dozları (0.15, 0.2, 0.3, 0.5) vererek çalışma yapmışlardır. Bu tür bir araştırmanın doğal sonucu olarak ; çok farklı düzeylerde anestezi indüksiyonu oluştuğu ; bu nedenle ek indüksiyon ajanına gereksinim duyduklarını, ağır premedikasyon uyguladıkları grupta derlenmenin geciktiğini, yaşlı hastalarda ise doz azaltmaya gereksinim duyduklarını vurgulamışlardır (18).

Bulgularımızla çalışmacıların sonuçları, verilen midazolam dozlarının ve premedikasyon ajanlarının farklılığı nedeniyle uygunluk göstermemektedir.

White 0,3 mg/kg midazolam ile olgularında güvenli ve etkili bir indüksiyon sağladığını, ancak 4 mg/kg tiopenton uyguladığı olgularına göre daha yavaş bir başlangıç (15-60 sn) saptamasına karşın ; etki süresinin daha uzun olduğunu bildirmiştir. Araştırmada kullanılan midazolam ve tiopenton dozları bizimkinden farklı olmasına rağmen alınan sonuçlar bulgularımızla benzerlik göstermektedir (43).

Driessen ve arkadaşları bizimkine benzer çalışmalarında midazolam'ın 0,2 mg/kg'lık dozları ile sağlanan indüksiyonun ; 5 mg/kg'lık tiopenton uygulanımı ile sağlanan indüksiyona göre daha yavaş başladığını, yine anestezi den açılmanın da daha yavaş olduğunu, ancak midazolam'la daha iyi indüksiyon kalitesi sağladıklarını söylemektedirler ki, bu bulgular bizim gözlemlerimizle oldukça uygunluk göstermektedir (11).

Jensen ve arkadaşları, ortopedik işlem geçirecek 60 olguluk çalışmalarında gecedan oral flunitrazepam vererek premedikasyon yaptıklarını, operasyon günü ise premedikasyon yapılmadığını ; ancak hemen indüksiyon öncesi tüm olgulara fentanil verildiğini

bildirdikleri araştırmalarında ilk 30 olguya 0,2 mg/kg midazolam, diğer 30 olguya ise 3 mg/kg tiopenton uygulayarak anestezi indüksiyonu sağladıklarını, gerekli gördükleri olgularda ise her iki grupta da indüksiyon dozlarının üçte birinin tekrarlandığı ; doz açısından hastalar arasındaki farklılıkların midazolam grubunda tiopenton grubuna göre daha az olduğunu bildirmişlerdir (26).

Forster ve arkadaşları premedikasyon yapılmayan 20 sağlıklı gönüllüye, 0,15 mg/kg midazolam uygulayarak sağladıkları anestezi indüksiyonu süresince **kardiyovasküler etkilerin** saptanması amacıyla yaptıkları çalışmalarında enjeksiyondan 3 dk sonra **sistolik arter basıncında** 121 ± 2 'den 115 ± 2 mmHg'ya ve **diastolik arter basıncında** 78 ± 2 'den 70 ± 2 mmHg'ya kadar anlamlı düşüşler gözleendiğini ve bu etkilerin 20.dk'nın sonuna kadar aynı düzeylerde seyrettiğini ; **kalp atım hızının** ise, enjeksiyonu takiben 1 dk sonra 77 ± 4 'den 90 ± 3 atım/dk'ya yükseldiğini ve saptanan bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve 5 dk'lık süreçte ise gözlenen bu artışın sona erdiğini bildirmişlerdir (17).

Biz çalışmamızda bu araştırmacılar gibi midazolam uygulanımını takiben olgularda hem sistolik, hem de diastolik arter basınçlarında indüksiyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptadık. Bu düşüşler entübasyondan sonraki 8. ve 9.dk'larda yapılan insizyonda içine almasına rağmen, 20.dk başlarına kadar hafif dalgalanmalar göstererek devam etti. Midazolam verilmesini takiben kalp atım hızında 2. dk'da başlayan anlamsız artış hızla anlamsız düşüşe dönüştü. Bizim kalp atım hızı bulgularımız Forster'in kalp atım hızı bulgularından farklılık göstermesine karşın sistolik ve diastolik arter basınç değerlerimiz benzerlik göstermektedir.

White ve arkadaşları anestezi indüksiyonunda 0,3 mg/kg midazolam, 4 mg/kg tiopenton uygulayarak yaptıkları çalışmalarında midazolam grubunun indüksiyonda **ortalama arter basıncında** anlamlı farklılık göstermediğini, ancak kalp atım hızında % 10'a varan artışlar saptandığını, tiopenton grubunda ise ortalama arter basıncında % 11'e varan oranlarda anlamlı düşüşler saptanmasına karşın, kalp atım hızında aynı oranlarda artışlar gözleendiğini, entübasyonda ise midazolam grubunda ortalama

arter basıncında % 34, kalp atım hızında % 24, tiopenton grubunda ise ortalama arter basıncında % 36, kalp atım hızında % 22 artış saptadıklarını bildirmişlerdir (43).

Hem midazolam, hem de tiopenton grubunda entübasyon öncesi ortalama arter basınç bulgularımız ile çalışmacıların bulguları uyumluluk göstermemektedir. Entübasyonu takip eden ortalama arter basınç ve kalp atım hızı değerlerimiz çalışmacıların bulgularıyla uyumluluk göstermektedir. Biz de onlar gibi istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptadık.

Jensen ve arkadaşları induksiyonda 0,2 mg/kg midazolam ve 3 mg/kg tiopenton uygulamalarını takiben 2.dk'da midazolam grubunda sistolik arter basıncında 118.5 ± 17.1 'den 106.8 ± 15.6 mmHg'ya ; diastolik arter basıncında ise 70.0 ± 11.5 'den 63.3 ± 9.5 mmHg'ya varan düşüşler saptamışlardır. Tiopenton grubunda sistolik arter basıncında 117.8 ± 17.7 'den 106.7 ± 10.1 mmHg'ya, diastolik arter basıncında 71.7 ± 9.8 'den 69.1 ± 7.9 mmHg'ya varan düşüşler kaydettiklerini, kalp atım hızında ise midazolam grubunda uygulamayı takip eden 3.dk'da 70.9 ± 9.6 'dan 77.4 ± 11.4 'e ; tiopenton grubunda ise 60.0 ± 11.0 'dan 75 ± 11.6 atım/dk'ya varan artış saptadıklarını, istatistiksel olarak iki grubun karşılaştırılmasında sistolik, diastolik arter basınçları ve kalp atım hızında anlamlı bir farklılık gözlemediklerini bildirmişlerdir (26).

Bizim bulgularımız ile Jensen ve arkadaşlarının bulguları paralellik göstermektedir.

Labowitz ve arkadaşları cerrahi işlem geçirecek ASA I ve II grubunda yer alan 11 olguya anestezi induksiyonunda 0,25 mg/kg midazolam, 9 olguya ise 4 mg/kg tiopenton uygulayarak, hemodinamik etkilerini karşılaştırdıklarında ilaç uyguladığını takip eden 2.dk'da midazolam grubunda ortalama arter basıncında düşüş saptamalarına karşın, kalp atım hızında bir değişiklik gözlemediklerini, ancak 5. ve 10.dk'lar arasında ortalama arter basıncında ve kalp atım hızında hafif bir düşüş kaydedildiğini ve ortalama arter basıncında 5. ve 10.dk'larda saptanan düşüşün anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Tiopenton alan grupta hem ortalama arter basıncı, hem de kalp atım hızında kontrol değerlerine göre düşüş saptandığını, bu düşüşün 10.dk'ya kadar

devam ettiği, ancak ; 2. ile 10.dk'lar arasında istatistiksel olarak anlamlılık kazandığı ; uygulanan iki ilaç kardiyovasküler etkinlik yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir (31).

Çalışmacıların midazolam ve tiopenton'la ilgili 2.dk'daki bulgularını bizim verilerimizle karşılaştırdığımızda biz de onlar gibi ortalama arter basıncında düşüş saptadık, ancak bizim değerlerimiz istatistiksel olarak anlamlıydı. 5.dk değerlerimizde uyumluluk göstermesine rağmen, 10.dk bulgularımız *-entübasyon uygulama dönemini içine alması nedeniyle-* farklılık göstermektedir. Aynı şekilde her iki gruba ait kalp atım hızı değerlerimizde farklılık göstermektedir.

Driessen ve arkadaşları ASA I ve II grubunda yer alan laparoskopik işlem geçirecek 40 kadın hastaya anestezi indüksiyonunda 0,2 mg/kg midazolam ve 5 mg/kg tiopenton uygulayarak yaptıkları araştırmalarında midazolam grubunda entübasyonu takiben ortalama arter basıncında kontrol değerlerine göre artış saptadıklarını ancak, bu artışın 3.dk'dan itibaren anlamlı düşüğe dönüştüğü ve 13.dk'ya kadar böyle devam ettiğini, kalp atım hızının ise entübasyonu takiben anlamlı artış gösterdiğini ; entübasyondan sonraki 3.dk'da bu artışın anlamlılığını kaybederek kontrol değerlerine yaklaşmasına rağmen; yine de 13.dk'ya kadar bu artışın devam ettiğini bildirmektedirler. Tiopenton grubunda entübasyonu takiben ortalama arter basıncında anlamlı bir artış gözleendiği, 3.dk sonunda ise bu artışın anlamlılığını kaybettiği ve yavaş yavaş düşüğe dönüştüğü ; 13.dk'da kontrol değerlerinin altında seyrettiği ; kalp atım hızında entübasyonu takiben gözlenen anlamlı artışın 3.dk'da düşüğe dönüştüğü ve 13.dk'ya kadar devamlılık göstererek kontrol değerlerinin altında seyrettiği bildirilmektedir (11).

Bizim verilerimizi araştırmacıların midazolam grubu verileri ile karşılaştırdığımızda ; hem entübasyonu takip eden 1.dk ortalama arter basıncı değerlerimiz, hem de kalp atım hızı değerlerimiz benzerlik göstermektedir.

Günerli ve arkadaşları 50 hastayı kapsayan çalışmalarında 25 hastaya anestezi indüksiyonunda 0,2 mg/kg midazolam ; diğer 25 hastaya ise 5 mg/kg tiopenton uyguladıklarında, ilaç

kullanımından 2 dk sonra midazolam grubunda sistolik arter basıncında düşüş saptandığını, bu düşüşün 15.dk'ya kadar hafif dalgalanmalar göstererek artışa dönüştüğü ve kontrol değerlerine ulaştığı, diastolik arter basıncında saptanan düşüşün 15.dk'ya kadar devam ettiği ; kalp atım hızında ise 2.dk'da saptanan artışın entübasyon döneminden sonra düşüş eğilimi göstererek 15.dk'ya kadar sürdüğü ; ancak saptanan değerlerin yine de kontrol değerlerinin üzerinde kaldığı, tiopenton grubunda ise sistolik arter basıncında 2. dk'da başlayıp 15.dk'ya kadar devam eden artışın bu andan başlayarak düşüşe geçtiği ve kontrol değerlerinin altına kadar indiği kalp atım hızında 2. dk'da en yüksek değerini bulan artışın 15. dk'da düşüş gösterdiğini, ancak yine de kontrol değerlerinin üstünde seyrettiğini ve her iki grup karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark saptanmadığını bildirmektedirler (23).

Araştırmacıların bulgularını bizim verilerimizle karşılaştırdığımızda ilaç uygulanımını takiben 2.dk'daki midazolam grubu bulgularımız ise uygunluk gösterirken, tiopenton grubunda hem sistolik, hem de diastolik arter basıncında onlardan farklı olarak biz düşüş saptadık. Hem midazolam, hem de tiopenton grubuna ait kalp atım hızı bulgularımız ise benzerlik göstermektedir. Ancak bizim kalp atım hızı değerlerimiz istatistiksel olarak anlamsız idi.

Gamble ve arkadaşları anestezi indüksiyonunda midazolam uyguladıkları ASA I ve II grubunda yer alan jinekolojik, genel cerrahi ve ortopedik müdahale geçirecek 260 erişkin erkek ve kadın hastanın oluşturduğu 20'şer olguluk gruplara premedikasyonda 10 mg diazepam oral, 50-75 mg peditin+0,6 mg atropin'i i.m., 15-20 mg papaverin ile 0,3-0,4 mg hyosin'i i.m. yoldan vererek premedike etkilerini, son gruba ise premedikasyon uygulamadıklarını, rastgele seçilen gruplarda dozlar yetersiz kaldığında 0,5 mg/kg'lık ek midazolam kullandıkları bu 12 grupluk çalışmalarında **tremor** ve **hipertoni** gibi **eksitator komplikasyonların** nadir görülmesine karşın ; özellikle yüksek doz midazolam alan fakat premedikasyon yapılmayan hastalarda **hıçkırığın** fazla görüldüğü (8 hasta), yine diazepam'la premedike edilen ve midazolam'ın 0,2-0,5 mg dozlarının uygulandığı grupta toplam 3 hastada, hafif opiatla premedike edilen, midazolam'ın 0,2-0,3-0,5 mg'lık dozlarının uygulandığı gruplarda toplam 5

hastada hıçkırık görüldüğü, oysa güçlü opiatla premedike edilen midazolam grubunda ise hıçkırığın hiç görülmediği bildirilmektedir. Postoperatif dönemde gözlenen bulantı ve kusmanın tamamen önlenememesine rağmen ; sık rastlanmayan bir bulgu olarak saptandığını, postoperatif erken dönemde tüm grupları içine alan sözlü görüşmede ise hastaların büyük çoğunluğu aynı anestezi ajanı memnuniyetle tekrar kabul edebileceğini söylemesine karşın ; 16 kişilik küçük bir grup postoperatif kusma, baş ağrısı ve anesteziden geç açılma gibi nedenlerle memnun olmadıklarını ifade etmişlerdir. Tüm gruplar içinde sadece 3 hasta enjeksiyon yerindeki ağrıdan yakınmıştır (18).

Gamble ve arkadaşları tüm gruplar içinde eksitator komplikasyonlarla nadir de olsa karşılaşmalarına rağmen, biz ne midazolam, ne de tiopenton grubunda bu bulgulara hiç rastlamadık. Onlar çeşitli gruplarda farklı sayıda hıçkırığa rastladıklarını, oysa güçlü opiatla premedike edilen midazolam grubunda hıçkırığın hiç görülmediğini bildirmekteyler. Biz ise midazolam grubunda 1 olguda hıçkırığa rastladık. Gamble ve arkadaşları tüm gruplar içinde sadece 3 hastanın enjeksiyon yerindeki ağrıdan yakındığı bildirilmektedir. Biz ne tiopenton, ne de midazolam grubunda böyle bir yakınmaya rastlamadık. Genel bir değerlendirme yapacak olursak, bulgularımız çalışmacıların bulgularıyla uyumluluk göstermemektedir.

Günerli ve arkadaşlarının midazolam ve tiopentonla karşılaştırmalı çalışmalarında midazolam alan gruptaki 1 olguda entübasyona tepki, 6 olguda bulantıya rastladıklarını, tiopenton grubunda ise 1 olguda enjeksiyon yerinde ağrı, 13 olguda entübasyona tepki, 9 olguda bulantı, 5 olguda ise kusmaya rastladıklarını bildirmişlerdir. İki grubu karşılaştırdıklarında tiopenton grubunda entübasyona reaksiyon ile kusmaya ; midazolam grubuna oranla daha sık rastladıklarını ve yan etkilerin görülme sıklığı açısından saptanan farklılığın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (23).

Bizim bulgularımızı Günerli ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda, her iki grupta da onlar 1'er olguda enjeksiyon yerinde ağrıya rastladıklarını bildirmekteyler, biz iki grupta da böyle bir yakınmaya rastlamadık.

Vandermeersch ve arkadaşlarının anestezi indüksiyonunda midazolam ve tiopenton uyguladıkları çalışmalarında fentanyl + midazolam uygulanan gruptaki 1 hastada ve tiopenton'un tek başına uygulandığı gruptaki 2 hastada enjeksiyon yerinde ağrı saptadıklarını bildirmişlerdir (41).

Biz ne midazolam, ne de tiopenton grubunda enjeksiyon yerinde ağrıya rastlamadık.

Biz sözü edilen bulgular dışında, midazolam grubunda 1 olguda enjeksiyon yerinde lokal kızarıklığa, tiopenton grubunda 2 olguda laringospazma, tiopenton grubunda 2, midazolam grubunda 1 olguda olmak üzere toplam 3 olguda bradikardiye, midazolam grubunda 2 olguda tiopenton grubunda 1 olguda allerjik döküntüler tarzında cilt kızarıklığına rastladık. Öksürük ise ; midazolam grubunda 2, tiopenton grubunda 1 olguda gözlendi.

Biz çalışmamızda araştırmayı amaçladığımız bulguların çeşitliliğini daha geniş tuttuğumuzdan, literatürde yeteri kadar kaynak bulamadık. Bu nedenle tüm verilerimizi literatürle tartışamadık.

Operasyon bitiminde, anestezi gazların kesilmesini takiben hastanın ilk solunum ve yutkunma hareketlerinin gözlenmesi, derlenme sürecinin başlangıcı olarak kabul edildi. Kirpik ve kornea refleksinin geri dönüşü, gözleri açma, başı hareket ettirme, el ve kol hareketlerinin başlaması gibi birbirini izleyen gelişmeler gözlenerek kaydedildi. Tüm bu bulgular "anesteziden açılma süresi" olarak topluca istatistiksel açıdan değerlendirildi.

Bu değerlendirmeye göre midazolam grubundaki 7 olguda solunum ve kas tonüsü spontan olarak geriye döndü. 13 olguda ise solunum ve kas tonüsünü ancak antikolinesteraz + atropin uygulayarak geriye döndürebildik. Bunun için 1 mg neostigmin + 0,5 mg atropin uygulayarak standart bir deküarizasyonu tercih ettik.

Hastalar anestezi sonrası gözlem odasında derlenme dönemindeki uyku, uyanıklık ve bilinç düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla subjektif olarak gözlendi. Objektif

değerlendirmede ise içeriğini kısmen değiştirdiğimiz "Kısa Mental Soru Dizisi"nde yer alan soruları yanıtlamalarını istedik. Hastalar **subjektif** değerlendirmede ne sesli ne de dokunma biçiminde bir uyarıda bulunmadan 5 ile 10 dk'lık aralarla gözlenerek "**uyanıklık düzeyleri**" kaydedildi. Buna göre midazolam grubunda 20 olgunun geliş anında 2 olgunun (0.dk) % 25'inin, 10.dk'da % 45'inin, 20.dk'da % 65'inin, 30.dk'da % 75'inin, 40.dk'da % 80'inin, 50.dk'da % 85'inin ve 60.dk'da ise % 95'inin "**tam uyanık**" oldukları saptandı. Tiopenton grubunda ise geliş anında 20 olgunun % 15'inin 10. dk'da % 60'ının, 20.dk'da % 70'inin, 30., 40. dk'larda % 75'inin, 50. dk'da % 80'inin ve 60. dk'larda % 95'inin "**tam uyanık**" oldukları tesbit edildi.

Gruplar önce kendi içinde istatistiksel olarak karşılaştırıldığında midazolam grubunda gözlem odasına geliş anına göre "**subjektif uyanıklık düzeyi**" ancak 20.dk'da anlamlı farklılık göstermeye başlarken ; tiopenton grubunda bu farklılık 10.dk'ya kadar inmekte idi. İki grup karşılaştırıldığında ise "**subjektif uyanıklık düzeyi**" bakımından anlamlı bir fark saptanmadı.

Objektif değerlendirme sürecinde midazolam grubundaki olgulara yapılan sesli uyarıda 2.dk'da "**emirle gözlerini açma**" sadece 1 olguda saptanırken ; kalan 19 olgu ise ancak 12 dk'lık süreçte gözlerini açtı (ortalama $6,3 \pm 2,996$ dk). Tiopenton grubunda 3 olgu 2 dk'da emirle gözlerini açarken ; 17 olgu 10 dk'lık süreçte gözlerini açtı (ortalama $4,8 \pm 2,183$ dk).

"**Bilinç düzeyinin tam geriye dönüşü**"nın objektif değerlendirilmesine ise gözlem odasında hastalar bir saat izlendi. Bu süreçte hastalara 5 ile 10 dk'lık aralarla sorular sorularak verdikleri yanıtlar "Kısa Mental Soru Dizisi" esas alınarak değerlendirildi. Buna göre midazolam grubunda 10.dk'da 5 hastanın tüm sorulara tam ve doğru olarak yanıt verdiği, 15.dk'da 4 hastanın, 20.dk'da 3 hastanın, 25.dk'da 4 hastanın, 30.dk'da 2 hastanın, 40.dk'da 1 ve 60.dk'da yine 1 hasta olmak üzere hastaların tümü 1 saatin sonunda bilinci berrak ve tam uyanık olarak ilgili servise gönderildiler (ortalama $21,5 \pm 12,258$ dk) Tiopentan grubunda ise 1 dk. nın sonunda 3 hastanın sorulara tam

ve doğru olarak yanıt verdiği, 3.dk'da 1, 5. dk'da 3, 10. dk'da 4, 15. dk'da 5, 20. dk'da 1, 40. dk'da 1 ve 60. dk'da 2 olmak üzere hastaların tümü bir saatin sonunda bilinci berrak ve tam uyanık olarak servise gönderildiler.

Emirle gözlerini açma ve basit sorulara yanıt verme süresi midazolam grubu olgularda tiopenton grubuna göre daha uzun bulundu. Ancak saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anestezi sonrası derlenme döneminde "uyanma kalitesi"nin tayini amacıyla hastalara "*nasıl uyandığı ?*" sorularak onun görüş ve değerlendirmesi esas alınarak yaptığımız araştırmada midazolam grubundaki 12 olgu (% 60) iyi olarak bildirimde bulunurken, 8 olgu (% 40) ise kararsızlık göstererek herhangi bir bildirimde bulunmadı. Tiopenton grubunda ise 6 olgu (% 30) kötü olarak, 8 olgu (% 40) iyi olarak bildirimde bulunurken ; 6 olgu (% 30) ise kararsızdı. İki grup karşılaştırıldığında midazolam grubunda "kötü olarak" bildirimde bulunulmadığından bu grup lehine istatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

Ayrıca hastaların "operasyona ait herhangi birşey hatırlayıp hatırlamadıkları" sorulduğunda iki gruptaki tüm olgular "*birşey hatırlamadıklarını*" ifade ettiler.

Driesser ve arkadaşlarının bizimkine benzer çalışmalarında anestezi bitimini takiben uyku, uyanıklık ve bilinç düzeylerini değerlendirmek amacıyla midazolam grubundaki 20 olguya uyguladıkları sözlü uyaran sonucunda ortalama $38,75 \pm 14,4$ dk'lık süreçte cevap alındığını ; tiopenton grubunda ise bu sürenin $17,5 \pm 11,1$ dakika olduğu ve tiopenton lehine istatistiksel olarak anlamlılık saptandığını bildirmişlerdir. "**Yer ve zaman oryantasyonu**" açısından yapılan değerlendirmede midazolam grubunda bu süreç $59,05 \pm 25$ dk, tiopenton grubunda ise aynı süresi $29,75 \pm 18,08$ dk olarak tespit etmişler ve yine tiopenton lehine anlamlılık saptadıklarını bildirmişlerdir (11).

"Sesli uyaranlara cevap verme" ve "tam oryantasyon" için bizim saptadığımız süreleri araştırmacıların bulguları ile karşılaştırdığımızda, bizde tiopenton lehine farklılık saptadıysak da, bu istatistiksel olarak anlamlılık göstermediğinden bulgularımız araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermemektedir. Biz bu

farklılığı premedikasyon ajanlarının farklılığına ve postoperatif farklı ajanlar kullanılmasına, ayılma kriterlerinde farklı yöntem uygulamalarına ve kısmende olsa olguların farklı cinsiyetlerde olmalarına bağlıyoruz. Oysa ; postoperatif dönemde "operasyon odasındaki işlemlere ait hatırlama" sorumuza aldığımız yanıtlar bu araştırmacıların aldıkları yanıtlarla benzerlik göstermektedir. Biz de onlar gibi tüm olgulardan "*hiçbir şey hatırlamıyoruz*" yanıtını aldık.

Vandermeersch ve arkadaşları midazolam ve tiopenton uygulayarak yaptıkları çalışmalarında midazolam grubu olgularda sözlü uyarılara yanıt aldıkları ilk tepkinin 2.dk'da, en geç tepkinin de 195.dk'da olduğunu, bu sürenin ortalama 19,8 dk'yı bulduğunu ; tiopenton grubunda ise bu sürenin en geç 15 dk olmak üzere ortalama 7,6 dk olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı grup hastalarda tam oryantasyonun saptanması için yapılan değerlendirmede midazolam grubunda en erken 1 dk'da, en geç 90 dk olmak üzere ortalama 26,1 dk'da oryantasyonun tam olduğunu ; tiopenton grubunda ise bu sürecin en geç 58 dk'da gerçekleştiğini ortalamanın ise 24,1 dk olduğunu bildirmişlerdir. İki grup karşılaştırıldığında ilk tepki zamanı ve oryantasyon zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (41).

Çalışmacıların bu bulgularını bizim verilerimizle karşılaştırdığımızda sözlü sorulara verilen ilk tepki süresi bakımından bizim verilerimizle benzerlik gösterdiği gibi, iki gruba ait istatistiksel değerlendirme sonuçlarımız da benzerlik göstermektedir. Bizde onlar gibi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık.

White ve arkadaşları midazolam grubundaki hastalara derlenme döneminde uyguladıkları " postoperatif sorgulama anketin"nde bu sürenin ortalama 44 ± 3 dk olduğunu; yine bu gruptaki hastalara "aynı anestezinin uygulanması tercihleri" sorulduğunda %95'inin "bundan memnun olduklarını ve yine tercih edebileceklerini" ifade ettiklerini bildirmektedirler. Tiopenton grubu olgularda ise bu sürecin 26 ± 2 dk. olduğunu ve %100'ünün aynı uygulamayı tercih edebileceklerini söylediklerini bildirmişlerdir. Sonuçlar birbiriyle karşılaştırıldığında yine

tiopenton lehine bu süre kısa bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (43).

Araştırmacıların bulgularını bizim verilerimizle karşılaştırdığımızda tarafımızdan saptanan sürelerin her iki grupta da kısa olduğu ancak ; aynı anestezi türünü tercih oranlarının iki grupta da bizimkinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu çalışmacıların sonuçları bizimkinden farklılık göstermektedir. Saptanan bu farklılığın premedikasyon ve inhalasyon ajanının farklı olmasının yanında derlenme döneminde uygulanan "postoperatif sorgulama anketi"nin 3 aşamalı olması ve ortalamaların 24 saati kapsamından kaynaklandığını bu nedenle de bizden daha iyi sonuçlar aldıkları kanısına vardık.

Finucane derlenme döneminde midazolam grubu olgulara uyguladıkları "emirle cevap verme testi"nde bu sürenin ortalama 10.16 ± 2.85 dk. olduğunu tiopenton grubunda ise bu sürecin 5.29 ± 1.23 dk ; "yer oryantasyon testi"nde ise midazolam grubundaki olguların ortalama 17.83 ± 3.77 dk; tiopentan grubunda ise bu sürecin 9.00 ± 1.84 dk. olduğunu bildirmişlerdir. Saptanan bu sonuçlara göre tiopenton grubunda bu sürenin midazolam grubuna göre daha kısa olduğu aradaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (16).

Crawford ve ark.larının bir çalışmalarında; postoperatif derlenme döneminde yapılan gözlemlerde midazolam grubunda 9 olgunun (% 18) bulantıdan şikayet ettiği, 4 olguda (% 18) ise kusma geliştiğini bildirmişlerdir. Tiopenton grubunda ise 13 olguda (% 26) derlenme döneminde bulantı saptanırken, 8 olguda (% 16) kusma geliştiği saptanmıştır (9).

Araştırmacıların bu bulgularını bizim bulgularımızla karşılaştırdığımızda midazolam grubunda derlenme döneminde saptadığımız bulantı yüzdemiz (3 olgu % 15) oldukça benzerlik gösterirken; kusan olgu yüzdemiz (3 olgu % 15) araştırmacılarınkinden yaklaşık iki kat fazla idi. Tiopenton grubunda ise aynı süreçte bulantı yüzdemiz (8 olgu % 40) araştırmacıların yüzdesinden yaklaşık 2 kat fazla iken, aynı süreçte kusma saptadığımız olgu yüzdemiz (4 olgu % 20) benzer bir sonuç sergilemektedir.

Biz, her iki grupta bulantı ve kusma yüzdesinde saptadığımız yüksekliği ; farklı premedikasyon ajanlarına ve batın içine verilen gazın yarattığı itme ve gerilmeler ile litotomi pozisyonun yol açtığı mekanik, fizyolojik ve kimyasal değişikliklere bağlıyoruz.

Vandermeersch ve arkadaşları postoperatif derlenme döneminde hem midazolam hem de tiopenton grubunda 2'şer olguda bulantı ve kusmaya rastladıklarını bildirmişlerdir (41).

Biz midazolam grubunda 3 olguda bulantı, 3 olguda kusma olmak üzere toplam 6 olguda ; tiopenton grubunda ise 8 olguda bulantı, 4 olguda kusma olmak üzere toplam 12 olguda bulantı ve kusmaya rastladık. Bizim verilerimizi araştırmacıların bulguları ile karşılaştığımızda çok daha yüksek oranda bulantı ve kusmaya rastladık. Aradaki büyük farklılığı uygulamak zorunda olduğumuz litotomi pozisyonuna ve batın içi uygulanan gazın yarattığı gerginlik ve basıya bağlıyoruz.

Günerli ve arkadaşları midazolam uyguladıkları olgularında derlenme döneminde 6 olguda bulantıya rastlarken hiçbir olguda kusmaya rastlamadıklarını ; tiopenton grubunda ise 9 olguda bulantıya, 5 olguda kusmaya rastladıklarını bildirmişlerdir (23).

Tiopenton grubu bulgularımız benzerlik gösterirken, midazolam grubu bulgularımız farklılık göstermektedir. Biz bulantı hisseden olgu sayısına daha düşük oranlarda rastlarken ; kusma saptadığımız olgu sayımız ise onlardan daha yüksekti.

White'ın tiopenton ve midazolam'la karşılaştırmalı çalışmasında ameliyat sonrası derlenme döneminde midazolam grubundaki olguların % 65'inde ağrıya rastladıklarını ; tiopenton grubunda ise bu oranının % 95'e yükseldiğini bildirmişlerdir (43).

Biz hem midazolam, hem de tiopenton grubu olgularımızın % 70'inde insizyon yerinde ağrıya rastladık ve analjezik yapmak zorunluluğu hissettik.

Bizim verilerimizle White'nin verilerini karşılaştığımızda midazolam grubundaki yüzde oranlarımız benzerlik gösterirken ; tiopenton grubunda bizden çok daha fazla ağrı şikayeti ile karşılaştıklarını ifade etmektedirler.

Biz midazolam grubu sonuçlarımızın benzer olmasını anesteziyenin açılma sürecinin daha uzun olması nedeniyle ağrı

duyumunun ve analjezik talebimizin az olmasına bağlıyoruz. Tiopenton grubunda araştırmacılar gibi daha yüksek oranda ağrıya rastlayacağımızı umarken iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı sayılabilecek farklılığa rastlamadık. Ağrı yakınmasına bağlı ilaç istemindeki bu farklılığı biz araştırmacıların derlenme döneminin tamamlanmasını 24 saate yaymalarına bağlıyoruz.

Outpatient cerrahi uygulananında hasta seçimi kadar ; anestezi türünde yer alacak ajanların seçimi de önemlidir. Her geçen gün yeni açıklamalar ve yayınlarla bu anestezi türünde drogların seçiminde göze alınacak riskler ve kazanılacak avantajlar arasında dengeler kurulmaya çalışılmaktadır.

Biz de bu nedenle son yıllarda kendisinden oldukça iyi söz edilen ve pratik uygulamada yer bulan midazolam'ı ayaktan gelen jinekoloji hastalarına laparoskopik girişimlerde anestezi indüksiyonunda i.v. yoldan kullanarak avantaj ve dezavantajlarını saptamayı amaçladık.

Bu çalışmamızın sonuçlarına dayanarak ; enjeksiyon yerinde ağrı ve reaksiyon yapmaması nedeniyle kullanımının kolay ve güvenli olduğu, laringospazm, bulantı, kusma, tremor ve hipertoni yapmaması nedeniyle sorunsuz bir anestezi indüksiyonu sağladığı, entübasyonda ve sonrasında kardiovasküler sistemde tedavi gerektirebilecek boyutlarda değişikliklere yol açmayacak bir stabilite sağladığı gibi, etki başlangıç süresinin uzun olması yanında, derin amnezi yapması, yan etkilerinin az olması ve yine derlenme süresinin uzun olması nedeniyle erken postoperatif dönemde analjeziklere gereksinimin azalması da bir üstünlük sağladığından, midazolam'ın ayaktan gelen hastalarda uygulanacak anestezide tiopenton'a alternatif olacak özelliğe sahip yeni bir indüksiyon ajanı olduğu kanısına vardık.

ÖZET

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda tanı ve tedavi amacıyla laparoskopi uygulanacak ASA I ve II grubunda yer alan 20-40 yaş arası ayaktan gelen toplam 40 kadın hasta üzerinde gerçekleştirildi.

İlk ve tek suda eriyen bir imidazo-benzodiazepin türevi olan midazolam ; etkisinin hızlı başlaması kısa sürmesi yanında, iyi bir hipnotik, anksiyolitik ve amnestik özelliğe sahip olup, enjeksiyon yerinde ağrı ve reaksiyon yapmaması gibi bir avantajda sahiptir.

20'şer kişilik iki gruba ayrılan olgularımıza premedikasyonda atropin uyguladık. Araştırma grubunda yer alan olgulara anestezi indüksiyonunda 0,2 mg/kg midazolam, kontrol grubundakilere 5 mg/kg tiopenton uyguladık. Atrakuryum ile prekürarizasyon yapılan tüm olgulara 2 µgr/kg fentanil ve 1.5 mg/kg süksinilkolin uygulayarak entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi her iki grupta % 33 O₂ + % 67 N₂O + % 0,5-1 oranında halotan ile sağlandı ve kontrollü ventilasyon uygulandı. Operasyon bitiminde hastalar gözlem odasında 60 dk süresince 5 ile 10 dk'lık aralarla uyanma kalitesi, bilinç düzeyi ve tam oryantasyon yönünden izlendiği gibi istenmeyen etkiler ve postoperatif ağrı yönünden de gözlemlendi.

Her iki grupta saptanan değerler karşılıklı olarak ve literatürde mevcut bulgularla tartışıldı.

Araştırmamızın sonuçlarına dayanarak midazolam, ayaktan gelen olguların anestezi indüksiyonunda güvenle kullanılabilir ve tiopenton'a alternatif olabilecek özelliklere sahip bir ajan olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JWB, East KA, Stanley TH: Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 73 : 826-30 , 1990.
2. Bailie R : Total intravenous anaesthesia for laparoscopy. *Anaesthesia* 44 : 60-83, 1989.
3. Ben-Shlomo I, Abd-El-Khalim H, Ezry J, Zohar S, Tverskoy M : Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *Br.J.Anaesthesia* 64 : 45-7, 1990.
4. Bland B, Lawes E, Duncan P, Warnell I, Downing J : Comparison of midazolam and thiopental for rapid sequence anaesthetic induction for elective Cesarean section. *Anesth Analg* 66: 1165-8, 1987.
5. Blouin RT, Pattilyn FC, Perreault S, Gross JB : The effect of flumazenil on midazolam induced depression of the ventilatory response to hypoxia during isohypercarbia. *Anesthesiology* 78 : 635-41, 1993.
6. Chauvin M, Haberer JP, Ferrier C, Trouvin JH, Farinotti R, Duvaldestin P : Pharmacokinetics of midazolam in anesthetized cirrotic patients. *Anesthesiology* 67 : 3A.A290, 1987.
7. Chiolerio RL, Ravussin P, Andres JP, Ledermann P, Tribolet N, Freeman J : Midazolam reversal with Ro-15-1788 in patients with severe head injury. *Anesthesiology* 65 : 3A.A358, 1986.

8. Chraemmer-Jorgensen B, Hertel S, Strom J, Hoilund-Carlsen PF, Bjerre-Jepsen K : Catecholamine response to laryngoscopy and intubation. *Anaesthesia* 47 : 750-6, 1992.
9. Crawford ME, Carl P, Andersen RS, Mikkelsen BO : Comparison between midazolam and thiopentone -based balanced anaesthesia for day- case surgery. *Br.J.Anaesthesia* 56 : 165-8, 1984.
10. Desidero DP, Thorne AC : Awareness and genel anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 supp.92 : 48-50, 1990.
11. Driessen J, Booij L, Crul J, Vree T : Vergleichende Untersuchung von Tiopental und Midazolam zur Anaesthesieeinleitung. *Anaesthesist* 32 : 478-82, 1983.
12. Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD : Introduction to anesthesia. The principles of safe practice. W.B.Saunders Company Philadelphia, p :152-153, 1988.
13. Esener Z : Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık 78, 509-11, 1991.
14. Feld LH, Negus JB, White PF : Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 73 : 831-4, 1990.
15. Fennelly ME, Powell H, Galletly DC, Whitwam JG : Midazolam sedation reversed with flumazenil for cardioversion. *Br.J.Anaesthesia* 68 : 303-5, 1992.
16. Finucane BT, Judelman J, Braswell R : Comparison of thiopentone and midazolam for induction of anaesthesia : Influence of diazepam premedication. *Can.Anaesth.Soc.J* 227-30, 1982.
17. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M : I.V. midazolam as an induction agent for anaesthesia. A study in volunteers. *Br.J.Anaesth* 52 : 907-11, 1980.

18. Gamble JAS, Kawar P, Dundee JW, Moore J, Briggs LP : Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anaesthesia* 36 : 863-73, 1981.
19. Ghoneim MM, Block RI, Sum Ping ST, El-Zahaby HM, Hinrichs JV : The interactions of midazolam and flumazenil of human memory and cognition. *Anesthesiology* 79 : 1183-92, 1983.
20. Ghoneim MM, Mewaldt SP : Benzodiazepines and Human memory : A review. *Anesthesiology* 72 : 926-38, 1990.
21. Ghouri AF, Ramirez Ruiz MA, White PF : Effect of flumazenil on recovery after midazolam and propofol sedation. *Anesthesiology*. 81 : 333-9, 1994.
22. Goodchild CS : GABA receptors and benzodiazepines. *Br.J.Anaesth.* 71 : 127-33, 1993.
23. Günerli A, Sağıroğlu E, Karcı A, Erhan NE : Midazolam'ın kardiovasküler ve yan etkilerinin tiopenton ile karşılaştırarak incelenmesi. *Türk Anest ve Rean.Mecmuası*. 14 : 8-12, 1986.
24. Halım B, Schneider I, Claeys MA, Camu F : The use of midazolam and flumazenil in locoregional anaesthesia : on overview. *Acta Anesthesiol Scand.* 34 supp.92 : 42-6, 1990.
25. Jensen S, Hüttel MS, Schou-Olesen A : Venous complication afer i.v. administiration of diazemuls (Diaepam) and Dormicum (Midazolam). *Br.J.Anaesth.* 53 : 1083-5,1991.
26. Jensen S, , Schou-Olesen A, Hüttel MS : Use of midazolam as an induction agent : Comparison with thiopentone. *Br.J.Anaesth.* 54 : 605-7,1982.
27. Jones RDM, Chan K, Roulson CJ, Brown AG, Smith ID, Mya GH: Pharmacokinetics of flumazenil and midazolam. *Br.J.Anaest.* 70 : 286-92,1993.

28. Jones RDM, Lawson AD, Andrew LJ, Gunawardence WMS, Bacon-Shone J : Antagonism of the hypnotic effect of midazolam in children : A randomized, double-blind study of placebo and flumazenil administered after midazolam-induced anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 66 : 660-6, 1991.
29. Kaukinen S, Kataja J, Kaukinen L : Antagonism of benzodiaepine-fentanyl anaesthesia with flumazenil. *Can.J.Anaesth.* 37 : 40-5, 1990.
30. Khandaria U, Pandit SK : Use of midazolam hydrochloride in anaesthesia. *Drug Review Clinical Pharmacy.* 7 : 533-47, 1987.
31. Lebowitz PW, Cote EM, Daniels AL, Ramsey FM, Martyn JAJ, Teplick RS, Davison JK : Comparative cardiovascular effects of midazolam and tiopental in healthy patients. *Anesth Analg.* 61 : 771-5, 1982.
32. Lennmarken C, Vegfors M, Teyden H : Anaesthesia for cardioversion. A comparison between propofol, thiopentone and midazolam. *Anaesthesia* . 45 : 872-5, 1990.
33. Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Couderc E, Farinotti R, Henzel C, Desmots JM : Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth.Analg.* 65 : 113-9, 1986.
34. Nimmo WS, Smith G : *Anaesthesia.* Blackwell Scientific Publication. Vol:1. 51, 665-82, 1989.
35. Norton AC, Dundas CR : Induction agents for day-case anaesthesia. *Anaesthesia.* 45 : 198-203, 1990.
36. Papazian L, Albanese J, Thirion X, Perrin G, Durbec O, Martin C : Effect of bolus doses of midazolam on intracranial pressure with severe head injury. *Br.J.Anaesth.* 71 : 267-71, 1993.

37. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ : Midazolam : Pharmacology and uses. Review Article Anesthesiology. 62 : 310-24, 1985.
38. Schulte-Sasse U, Hess W, Tornow J : Hemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients. Br.J.Anaesth. 54 : 1053-7, 1982.
39. Torjman M, Mora CT, White PF : Does flumazenil antagonize midazolam-induced depression of ventilatory response to hypoxia ? Anesthesiology. 80 : 234-5, 1994.
40. Twersky RS, Hartung J, Berger BJ, McClain J, Beaton C : Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. Anesthesiology . 78 : 51-5, 1993.
41. Vandermeersch E, Van Aken H : A comparative study between midazolam and tiopental alone or with analgesic and neuroleptic as intravenous induction agents in general anaesthesia. Acta Anaesth Belg. Suppl . 38 : 23-32, 1987.
42. Wandel C, Böcker R, Böhrer H, Browne A, Rüghermer E, Martin E : Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. Br.J.Anaesth. 73 : 658-61, 1994.
43. White PF : Comparative evaluation of intravenous agent for rapid sequence induction Tiopental, Ketamin and Midazolam. Anesthesiology. 57 : 279-84, 1982.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Makale Yayıncılığı