

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim
Dalı
Prof. Dr. Meliha Erman

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Premedikasyonda Kullanılan Bazı Ajanların Karşılaştırmalı Uygulaması

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Şermin ABBASOĞLU

FİŞLENDİ

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0086777
Tasnif No.	617.962 A133 1983

Diyarbakır, 1983

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1
TARİHSEL GELİŞİM.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
MATERYAL METOD.....	22
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ.....	38
ÖZET.....	39
LİTERATÜR.....	40

G İ R İ Ő

Anesteziyoloji ve Reanimasyon bilim dalı son yıllarda yeni yöntem ve tekniklerin geliştirilmesi ile daha büyük önem kazanmış, her türlü ameliyatın daha emin koşullarda yapılmasını sağlamıştır. Varılan bu sonuçlar Anesteziyoloji ve Reanimasyon bilim dalına daha açıklık getirmekte, cerrahi alanında başarı oranını arttırmaktadır.

Hasta için şekli ve anestezi cinsi ne olursa olsun bir operasyon geçirmeye karar vermek, ya da zorunlu olmak kolay değildir. Bir hastaya hastalığının ancak operasyon ile tedavi olacağını anlatmak hastanın operasyon gününe kadar heyecan çekmesine neden olur. Bu nedenle hastanın nörovejetatif ve endokrin sistem fizyolojisi normalitesini kaybeder.

Özellikle heyecanlı kimselerde anestezi ve sonrasında komplikasyon oranının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle anestezi (lokal, genel, spinal) uygulanan hastaların operasyon sırasında ağrı duymaması kadar, hastayı ameliyata hazırlamak da anesteziistin görevlerindedir. Bu konuda ameliyatı yapacak operatör ve anesteziyologun kesin işbirliği gerekir. Zaten hastaları ameliyata hazırlamada ideal koşul metabolizmanın olabildiğince düşük olması, burun, boğaz ve bronş salgısının azaltılmasıdır. Bu da premedikasyon yapılana kadar devam etmelidir. Zira hastalar hipnotik ve amnezik ilaçların etkisi altında kelime anlamını pek anlayamazlar.

Anesteziyolog ameliyat öncesi hastayı ziyaret edip kısa süreli de olsa konuşarak hastayı rahatlatmaya çalışmalı, endişesi giderilmeli ve bir sedatif ile korku stresi azaltılmalıdır. Böylece hastanın yorulan korunma mekanizmasını dinlendirmeye çalışmalıdır.

Premedikasyonun amacını şu şekilde sıralayabiliriz :

- Fizik sedasyon

- Refleks irritabilite ve metabolizmayı azaltmak
- Sekresyonu azaltmak
- Anestezik maddelerin yan etkilerini önlemek
- Anestezi ve ameliyat esnasında oluşabilecek komplikasyonları önlemek
- Kullanılan anestezik maddelerin etkilerini arttırmak

Biz bu çalışmada anestezi açısından büyük önem taşıyan premedikasyon ve premedikasyonda kullandığımız bazı ilaçların birbirlerine olan avantaj ve dezavantajlarını inceledik ve yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırarak sonuçları değerlendirdik.

Bu çalışmada ve yetişmemde büyük katkı ve emeği geçen, bizlere yardımını esirgemeyen değerli hocamız Sayın Prof. Dr. MELİHA ERMAN'a, Yrd. Doç. Dr. ALİ EREN'e, Uz. Dr. GÜNAY OĞUZ'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Diyarbakır, Kasım 1983

Dr. Şermin ABBASOĞLU

TARİHSEL GELİŞİM

İnsanlar çok eski çağlardan beri ağrı giderici ilaçlar bulmak ve kullanmak gereksinimi duymuşlardır. Ve anestezinin keşfine kadar da değişik yöntemlerle küçük operasyonlar yapılmaya çalışılmıştır. Bunun için alkollü içkiler, boğaz sıkma, kafaya vurma gibi bazı yöntemler kullanılmıştır.

Genel anestezi, ilaçlarla kontrollü ve reversibl bir şüursuzluk hali meydana getirmektir. Bugünün anlayışı ile Anesteziyoloji ve Reanimasyon, geniş anlamı bir hasta tetkiki, takibi, bakım sistemi ve tekniğidir.

1792'de Alman alşimisti Sigmus Farebenius ilk defa ether ismini verdiği saf bir madde elde etti. Bu madde 1794'de Bristol'de Sir Thomas Beddoes tarafından akciğer hastalıklarının ve nefes darlığının tedavisi için kullanıldı. Beddoes'in öğrencisi olan Humprey Davy 1772'de Priestley tarafından bulunan azot protoksitin ağrıları yok edici etkisi olduğunu 1799'da saptadı. 1818'de Michel Faraday ether'in de aynı erekle kullanılabileceğini bildirdi.

1840 yılında İsviçre'de cerrah Mesmer ameliyatlarda hastayı hipnotize ederek ağrıyı yok ettiğini bildirdi. 1844 yılında Amerika'da Hartfor'da dişçilik yapan Horace Well, Cultoriun azot protoksit gazını diş çekiminde kullandı.

Fakat ilk olarak başarılı anestezi 16 Ekim 1846 yılında Amerikanın Boston şehrinde William Morton tarafından ether ile uygulandı. Bunu izleyen 1847-1848 yıllarında kloroform ve ethil-klorür'ün anestezide ilk kullanımları başladı.

1864'de Royal Medikal and Surgical Society'nin kloroform komitesi etherin kloroformdan daha emin bir anestezi olduğunu kabul etti ve 1864'de alkol-ether-kloroform karışımı Harley tarafından kullanıldı.

1880 yılında Macewen tarafından ilk endotrakeal anestezi yapıldı. Ardından 1884 yılında göz hekimi Koller tarafından ilk bölgesel anestezi uygulandı. İlk laringoskop 1895'de Kristein tarafından yapıldı.

1898 yılında ilk spinal anestezi August Bier tarafından başarı ile uygulandı.

1930'da vinyl ether kullanılmaya başlandı. 1934'de pentotal Lunoly tarafından takdim edildi. Ve nihayet 1942'de ilk olarak kürar anestezide kullanılmaya başlandı. 1956'da ise halothan Raventos tarafından tecrübe edildi. Aynı yıl Johnstone, Brice, Smith ve O'Brien halothanı klinikte tecrübe ettiler.

Premedikasyonda kullandığımız ilaçlardan diazepam ilk kez 1933 yılında sentez edilmiş ve 1966 yılında Cornier ve arkadaşları diazepamı premedikasyon aracı olarak kullanmışlardır (43).

Haloperidol ise 1958 yılında sentez edilmiş ve 1959 yılından itibaren kullanılmaya başlamıştır.

Bolantin ise 1939 yılında Eisleb ve Schaumann tarafından tanıtılmış, 1949'da lokal anestezi ile beraber kullanılmaya başlanmıştır.

Rohypnol ilk kez 1972'de genel anestezi indüksiyonunda IV olarak kullanılmaya başlamıştır.

Atropin ilk kez 1809'da bulunmuş ve kullanılmıştır. Scopolamin'in kullanımı ise 1888'de başlamıştır.

GENEL BİLGİLER

Anestezi ve operasyondan önce korku ve anksiyetenin azaltılması hastanın premedike edilmesi için en önemli faktörlerdir. Ameliyattan önce anestezi hastasının, cerrahi hastanın anksiyetesini azalttığı bilinmekle beraber, operasyondan önceki medikasyon anestezi hastasının korkuyu azaltmak için yaygın bir şekilde uygulanmaktadır.

Ameliyat için premedikatör seçmek gerçekten oldukça zordur. Hem ilaçların çokluğu, hem de hangisinin en iyi olduğuna karar verecek bilgilere sahip değiliz. Genellikle klinisyenler iyi bir çalışmanın sonuçlarına göre değil, klinikteki izlenimlerine göre ilaç seçer ve uygularlar. Bu açıdan çalışmamızın yararlı olacağını umuyorum.

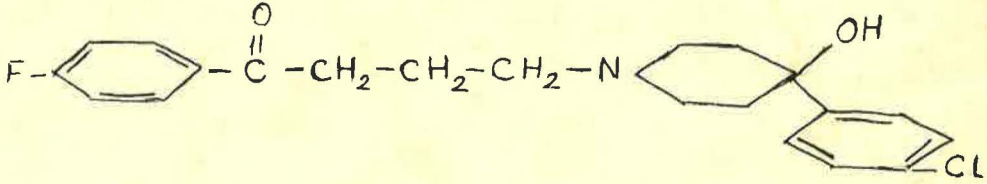
Premedikasyonda kullanılan tüm premedikatör ilaçlar aşağıda anlatacağımız 5 gruptan ibaret değildir. Fakat biz daha çok kullanılan, bizim de klinikte uygulama olanakları bulduğumuz bu grupları ele aldık. Bunların özelliklerini inceleyip hastalarımıza uyguladık ve sonuçlarını gözledik.

HALOPERİDOL (R-1625)

Haloperidol Jansen Pharmaceutica laboratuvarlarında sentez edilen bir ilaçtır. 1958'de sentez edilen bu ilaç 1959'dan beri Amerika ve Kuzey Avrupa'da kullanılmış ve yaygınlaşmıştır (22).

Haloperidol kimyasal yapısı bakımından nöroleptiklerin Butirofenon grubuna dahildir. Butirofenonlar SSS'de dopaminerjik reseptörleri ve daha zayıf olarak noradrenerjik reseptörleri bloke ederler. Farmakolojik etkileri bakımından fenotiazinlere, özellikle piperazin bileşiklerine benzerler. Güçlü antipsikotik etki etkiye sahiptirler. OSS ile ilgili etkileri fenotiazinlere göre daha seyrek ve hafif ortostatik

hipotansiyon yaparlar. Butirofenon grubu ilaçlar arasında haloperidol, droperidol, benzperidol, trifluoperidol bulunur.



4-Fluoro-4-[4-hydroxy-4(4-Chloro-phenyl)]

Piperidino Butyrophenon $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ Haloperidol

Haloperidol bu grup ilaçlar arasında en sık kullanılanıdır. Başlıca sakıncası sık olarak ve bazen de daha şiddetli extrapyramidal reaksiyon yapmasıdır. Pseudoparkinsonizm de denilebilir. Geçicidir. Pethidin ile verilirse daha ender görülür. Bu etki largactil verilerek hemen kaybolur.

Akut ajitasyonlarda başlangıçta tavsiye edilen dozlar günde 5-10 mg. ve idame dozu günde 1-4 mg. dir. Yaşlı hastalarda günde 1-2 kez 0,3-0,5 mg. verilmesi tavsiye edilir(19).

Kronik şizofrenili hastalarda terapötik etkisi 4-6 ay gibi kısa süren bir tedaviden sonra maximum düzeye çıkar(36).

Mide-barsak kanalından iyi absorbe edilir. Karaciğerden geçişte önemli ölçüde yıkılır. Karaciğer üzerine toksik etkisi olmadığı gösterilmiştir. Aynı doz haloperidol İM verildiğinde, oral verilmesine göre daha fazla etki gösterir. Biyolojik yarılanma ömrü 12-22 saattir. Yaklaşık yarısı metabolize edilir, diğer yarısı böbrekten atılır. Kardio vasküler sisteme olumsuz etkisi yoktur. Yüksek dozda yutma güçlüğü ve iştahsızlık yapar. Bulantı, kusmayı önler.

M. Richter'e göre postoperatif devrede Na retansiyonu olmakta, K azalmaktadır (38).

DOZ : Günlük 2,5-5 mg. dır. Doz arttırılabilir.

LETAL DOZ : 70 kg. lık erişkin için İV 1 gr. dır. Deri altı 4,5 gr. dır. İV yolla 20-30 dakika sonra etkisi görülmeye başlar. Etki süresi 24 saattir.

Haloperidol psikiatriden sonra en geniş kullanım sahasını anesteziyolojide bulmaktadır(36). Anesteziyolojide de preoperatuvardan-postoperatuvara kadar çeşitli dönemlerde kullanılabilir.

Preoperatuvan olarak özellikle premedikasyonda kullanılmaktadır. Premedikasyonun amaçları haloperidol ile gerçekleştirilebilir. Hasta uyanık fakat çevre ile ilgisi azalmış, korku ve heyecanı kalmamış olarak ameliyata gelir. Ameliyat boyunca stabil bir anestezi uygulanabilmekte ve anestezi maddelerden tasarruf sağlanmaktadır. Haloperidol etkisi altında çevreden gelen impulsların şiddetinde bir inhibisyon olmakta, anestetiklerin etkileri potansiyelize edilmektedir. Haloperidol ayrıca batin ameliyatlarında görülen ve istenmeyen bir durum olan hıçkırığın kontrol edilebilmesini ve önlenmesini sağlamaktadır. Ayrıca haloperidol regional anestezide, birçok ganglion blokajlarında hastanın rahat, sakin ve hekimle işbirliği yapabilir bir durumda olmasını sağlar.

Spinal anestezide 5 mg. lık D.V. dozu(atropinli veya atropinsiz) yapıldığında hastanın tamamen sakin ve çevre ile ilgisinin kesilmiş olduğu görülür.

Haloperidol premedikan dozda :

- | | | |
|-----------------------------|---|--------------|
| - Solunum depresyonu yapmaz | } | Morfin yapar |
| - Bulantı-kusma yapmaz | | |
| - Alışkanlık yapmaz. | | |

Haloperidolu yıllardan beri sinayan yazarlar bu ilacın akut mani durumlarında özellikle faydalı olacağına inanmışlardır(2).

Yan Etkileri :

Yan etkileri çok yüksek dozda ve uzun süre kullanıldığında görülür.

- Musküler hipertonia ve tremor
- Tortikolis ve oculogyric kriz
- Akathisia
- Dystonia

Bütün etki reversibl olup ilaç kesilince veya dozu azalınca derhal kalkar.

Kontrendikasyonu :

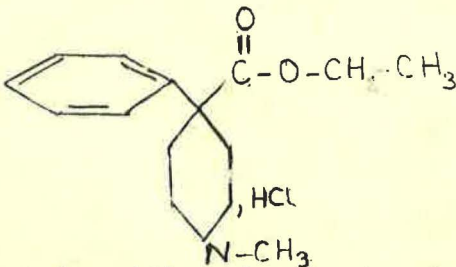
- Extrapiramidal sistem bozuklukları.

D O L A N T İ N

Pethidine hydrochloride (Meperidin-Dolantin, Demerol)

İlk olarak 1939 yılında Eisleb ve Schaumann tarafından tanıtıldı. Sentetik bir analjeziktir.1947'de Neff ve arkadaşları tarafından IV olarak anestezide uygulandı.1949'da Mushin ve R.Baker lokal anestezi ile beraber kullandılar.Morfinden sonra çok kullanılan bir ilaç oldu.En etkili narkotik analjeziklerdendir(29).

Kimyasal yapısı :



Ethil-1-metil-4-fenil piperidin-4-karboxilat hidroklorid

Dolantin'in SSS üzerine farmakolojik etkileri :

Kuvvetli fakat etkili bir analjeziktir. Bu etki İV enjeksiyondan 2-3 dakika, İM enjeksiyondan 10-15 dakika sonra başlar. Cerrahi analjezi 25 dakika kadar sürer. Yüzeysel analjezi 2-3 saat kadar sürer. Genel olarak 80-100 mgr. dolantin'in parenteral dozu yaklaşık 10 mgr. morfine eşdeğerdir. Bütün çalışmalar göstermiştir ki, dolantin ağız yolu ile verildiği zaman paranteral yola nazaran daha az etkilidir. Dolantin sedasyon, öfori ve exitasyon yapar. Morfin kadar sedasyon sağlar. Dolantin'in morfinden farklı olarak toksik dozunda SSS'de exitasyon, titreme ve kasılma görülebilir(17).

Dolantin, morfin ve methadone gibi labirent hassasiyetini artırır. Bu da baş dönmesi, bulantı ve kusmayı açıklar. Antikonvilzan aktiviteyi azaltır. (Morfin ve methadon gibi). ADH salgılanmasına neden olur. Çemoreseptör trigger zone (C.T.Z.) stimüle eder. Aynı zamanda ACTH ve gonadotropik hormonların salgılanmasına engel olur. Böylece kan şekerinin artmasına neden olur.

Serebro spinal sıvı basıncında terapötik dozda %25-50 artış görülür. Bu, kan basıncından ziyade azalan ventilasyon ve artan CO₂ basıncı ile ilgilidir. Böylece intrakranial lezyonu olan ve serebrospinal sıvı basıncı artan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır(13).

EEG'de tek dozla dolantin kortikal aktivitede belli bir etki yapmaz.

Solunum Sistemi üzerine etkisi :

Dolantin solunum depresyonu yapar. Ayrıca ilaç beyin kökünde CO₂'e cevabı azaltır. Solunum sayısında azalma, solunum derinliğinde artma görülür. Solunum depresyonu nalorfin tarafından antagonize edilir.

Bronkodilatatör etkisi vardır. Pentotal ile birlikte verildiğin-

de bazen laringospazm yapar(17).

Kardio Vasküler Sistem üzerine etkisi :

Terapötik dozda KVS üzerine belli bir etkisi yoktur.EKG'de değişiklik olmaz.Hareket edebilen hastalarda senkop,kan basıncında düşme meydana gelir.Bu da hasta yatırıldığında hemen düzelir.İV verilisinden sonra histaminin açığa çıkmasına bağlı hipotansiyon,periferiol ve arteriol dirençte azalma,kalp hızında artma görülür.Serebrospinal sıvı basıncı artar(13).

Düz kaslar üzerinde spazmojenik etkisi vardır.Bronşial spazmı azaltır.

Dolantin,verilen her yolla absorbe olur.Dolantin'in %40'ı plazma proteinleri tarafından tutulur.İlaç genel olarak karaciğerde metabolize edilir.

Pethidin N-demethyl norpethidin-^{HİDROLİZE}meperdine asit(konjüge).Verilen dolantin'in 1/3 ü idrarda N-demethyl derivelere haline gelir.Çok azı değişmemiş olarak atılır.

• DOZ :

Premedikasyonda 1,5 mg/kg İM olarak

Çocuklarda total doz 50-150 mg.

Yetişkinlerde total doz 150-250 mg.

Toksik doz 250 mg. üzeri

1 cc de 50 mg. içeren 2cc lik ampulleri vardır(1 ampulde 100 mg).

Endikasyonları :

- Premedikasyonda ve postoperatif ağrı dindirici olarak
- Anestezi sonunda bütün hastalarda rahat bir uyanma sağlar
- Ventriküler aritmisi olan hastalarda
- Uykusuz analjezi istenen durumlarda

- visseral ağrı için özellikle üriner ve intestinal ağrılarda
- Lokal anestezi ile beraber, endoskopi ve yanık pansumanında
- Bronkodilatatör etkisinden dolayı : Astma, amfizem, bronkospazmda
- N_2O ve O_2 anesteziinde ek olarak kullanılır

Kontrendikasyonları :

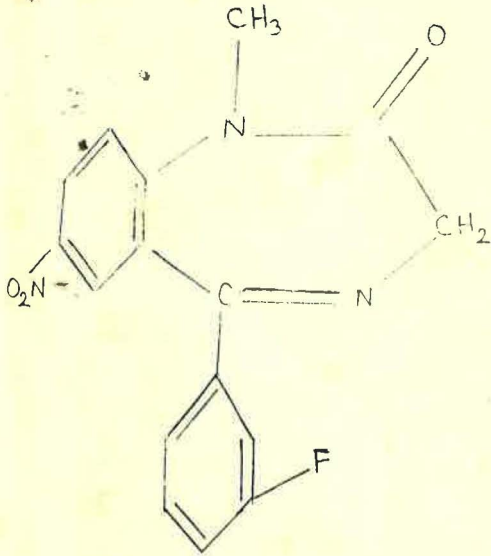
- Hipotansif durumlarda
- Kolesistektomide (oddi sfinkter spazmı dolayısı ile explorasyon kolay olmaz
- MAO inhibitörü alan hastalarda

R O H Y P N O L Ro-5-4200 (Flunitrazepam)

Kimyasal grup : Benzodiazepinler

Florlanmış bir benzodiazepin olan Ro-5-4200 fluor ve nitro grubu içerir.

Açık formülü :



İlk kez genel anestezi endüksiyonunda kullanan De Castro, bu molekülün minimal yan etkiye sahip olan güçlü ve kolay uygulanabilen uyku endüktörü olduğunu ve anestezi de bir analjezik ve kürar ile beraber uygulanmaya uygun bir madde olduğunu ortaya koydu(8).

Kimyasal ismi : 5-(2-Fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7 nitro-2H-1,4 benzodiazepin-2-on

Kapalı formülü : $C_{16}H_{12}O_3N_3F$ dir

Rohypnol merkezi sinir sisteminde, özellikle limbik sistemde yoğunlaşmış GABA-erjik nöronlardaki spesifik reseptörlere bağlanarak beynin normal fonksiyonlarını yapabilmesi için gerekli doğal inhibisyon mekanizmasını potansiyelize eder(20). Barbitüratların meydana getirdiği korteks inhibisyonu rohypnolde görülmez.

Rohypnolün özellikle kuvvetli uyku endükleyici tesiri Haefely ve arkadaşlarının görüşüne göre, anksiyolitik etkisine sekonder olarak meydana gelmektedir.

Ortalama dozlarda flunitrazepam'ın thiopental, metohexsilol, propanodid ve ketamin gibi diğer İV anestetiklerle karşılaştırıldığında daha az dolaşım depresyonu yaptığı görülmüştür.

Flunitrazepam terapötik dozlarda dolaşım üzerine kuvvetli etki yapmamaktadır.

Rohypnol, destekleyici olarak lokal ve bölgesel anesteziye narkotik sedatif olarak da kullanılmaktadır. İV enjeksiyon sonrası anterograd amnezi hastalara büyük yarar sağlamaktadır. Flunitrazepam 0,5 mg. ve 1,0 mg. lık İV dozlarda yeterli sedatif ve anksiyolitik etki göstermektedir. Flunitrazepam 0,5 lık İV dozdan sonra ilk 10 dakika hipo ve hiperventilasyon şeklinde reversibl bir solunum depresyonuna neden olmaktadır. Flunitrazepamın lokal toleransı çok iyi bulunmuştur. Bulantı ve kusma vakaları sindirim sistemi cerrahisinde daha sıktır(5). Rohypnol, güçlü hipnosedatif ve amnezik etkisi sayesinde bir morfinomimetikle beraber yararlı bir ilaçtır. Bu şekilde, bazı cerrahi girişimler için uygun bir hipnotiktir. Etkisinin uzun sürmesi dikkatli bir postoperatuvar gözlemi gerektirmektedir.

AVANTAJLARI :

- Ajitasyonsuz, rahat uyku endüksiyonu

- Kardio vasküler fonksiyonlarda belirgin stabilite
- Solunuma sınırlı ve reversibl etki
- Anesteziyolojide kullanılan analjezikler, anestezipler ve nöroleptiklerin etkilerini potansiyalize eder
- Myorölsan etkili
- Anterograd amnezi
- Anesteziyolojide kullanılan diğer ilaçlarla geçimlidir
- Komplikasyonsuz rahat uyanış

DOZAJ :

2 mg. aktif madde içeren 1 ml. solusyon, 1 ml. lik seyreltici ampul ile karıştırılarak kullanılır. Enjekte edilecek solüsyon hemen enjeksiyon öncesi hazırlanmalıdır.

Büyüklerde :

- a) Premedikasyon : Hastanın genel durumu ve yaşına göre 1-2 mg. (0,015-0,030 mg/kg) intramusküler. Rohypnol antikolinergik ve analjeziklerle kombine edilebilir.
- b) Anestezi endüksiyonu : Yavaş İV enjeksiyon ile 1-2 mg. (0,015-0,030 mg/kg)

Çocuklarda :

Premedikasyon ve anestezi endüksiyonunda : 0,015-0,030 mg/kg İM veya yavaş olarak İV uygulanır (Vücut ağırlıklarına göre çocuklar büyük-
lere oranla daha yüksek dozları tolere ederler).

YAN ETKİLERİ :

Önerilen dozlarda iyi tolere edilir. Bazen normal uyku fenomenindeki gibi kan basıncında azalma görülebilir. Özellikle yaşlı hastalarda hızlı İV enjeksiyon geçici solunum depresyonuna neden olabilir. Anestezi endüksiyonu sırasında, uyumadan önce baş dönmesi, sınırlılık, lökore, korku,

öfori ve konuşma güçlüğü olabilir. Bu tür reaksiyonlar MSS'nin exitasyon ve stimülasyonu sonucu ortaya çıkarlar(27). Delirium, disorientasyon ve psikotik reaksiyonlara rastlanmamıştır. Nadiren postoperatif perspirasyon, cilt kızarıklığı, zayıflama hissi, tükürük sekresyonu artması, bulantı myorölsan etki sonucu ataxi ve normalden uzun süre uyku hali görülebilir.

Rohypnol ile premedike edilmiş hastalar, enjeksiyondan yaklaşık 30 dakika sonra uyumuşlardır. Uyku derin ve uzundur, genellikle anestezi verilmesine kadar sürmektedir. Diazepamın aksine ilacın etki etmediği kişilere pratikte rastlanmamıştır.

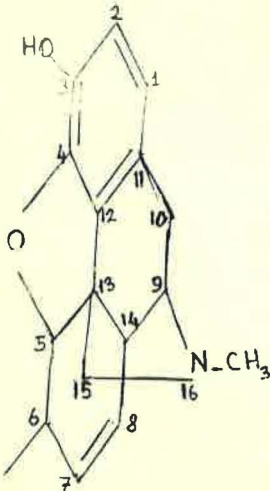
Yan etkilerinin giderilmesi : Hastanın kondüsyon ve yaşına göre doz ayarlanır.

Kontrendikasyonları :

- Myastenia gravis

M O R F İ N

Opium alkaloidlerinden olup phenantren grubuna dahildir.



Suda 1/25 oranında, alkol, ether, kloroform ve gliserinde erir. Absorpsiyonu hızlıdır. Vücuda verildiği ve uygulandığı tüm yerlerden kolaylıkla kana geçer. Cilt altı uygulanmasından sonra analjezik etki ortalama-

ma 20 dakikada başlar.İV uygulamada analjezik etki 1-2 dakika sonra başlar.Verilen dozun %90'ı 24 saat içinde elimine edilir(2).

Morfin'in SSS deki eylemlerinden bir kısmı depresyon,bir kısmı inhibisyon şeklindedir.SSS'de teropotik bakımdan en önemli etkisi analjezidir.Morfin'in SSS'deki depresyon şeklindeki etkileri :ağrı,solunum merkezi,öksürük merkezi,termoregülatör merkezidir(4).

Uyardığı yerler : Okulomotor merkez,vagus ve kusma merkezi,medulla spinaliste ön boynuz köklerinin motor nöronları(4).

Dolaşım üzerine etkisi : Damar düz kasları üzerine dolaysız etki ile vazodilatasyona yol açar ve kan basıncını düşürür.Kalp kası üzerine dolaysız etki ve eylemi yoktur.

Solunum merkezi ve sistemi üzerine etkisi :Tümü santraldir.Yalnız düz kaslar üzerine kontraksiyon yapıcı etki ve eylemi nedeni ile bronşiollerde daralma yapar.Morfin'in en önemli yan etkisi solunumu deprese etmesidir.15-20 mg. gibi yüksek dozlarda solunum depresyonu belirgindir.Solunumun hem hızını,hem de derinliğini azaltır.Solunum depresyonu nedeni ile vücutta biriken CO₂'e bağlı olarak asidoz,beyin damarlarında vazodilatasyon ve serebrospinal sıvı basıncında artma olur.Solunum yetmezliği olan ve bundan dolayı önceden CO₂ retansiyonu olan kimselerde morfin'in yaptığı ilave retansiyon nedeni ile kolayca kana karışabilir.Öfori yapar,intra kranial basıncı yükseltir ve solunum merkezi deprese olur.Gözde myozis olur,tükrük sekresyonunu azaltır,hücrelerde CO₂ artar(25).

Sindirim sistemi üzerine etkisi :Mide salgılaması ve boşalması üzerine etki ederek salgılamayı azaltır ve mide boşalmasını geciktirir.Barsak tonusunu arttırır.

Uriner sistem üzerine etkisi : Düz kaslar üzerine dolaysız kas-

tırıcı etkisi vardır.Tonus artar,spazmlar oluşur.Nörohipofiz üzerine etki ile ADH salgılaması artar.

Kalpde bradikardi yapar(P-R uzar).Premedikasyondan sonra postural hipotansiyon çok görülür(26).Bu nedenle yaşlılarda daha tehlikelidir.

Morfin hastaya ameliyattan 1-1,5 saat önce yapılmalı,bu da cilt altı veya kasa uygulanmalıdır.İV yapılmak isteniyorsa ameliyattan 10-15 dakika önce yapılması uygundur.Eğer yapıldığında şiddetli bir sirkülasyon ve respirasyon depresyonu görülürse bu halde hastaya suni solunum ile O₂ inhalasyonu yapılmalı ve bir analeptik(SSS exitanı) yapılmalıdır.(örneğin:2-5 cc metrazol veya coramine yapılmalıdır)(25).

Morfine karşı bir idiosenkrazi olursa(şiddetli kusma) tatminkar olmamakla beraber oksijen,kafein(3 saatte bir cilt altına 0,50 gr.) ve epinefrin(25 mg/saat İV) önerilmektedir(37).

DOZ :

Yetişkin :10-20 mgr,

Büyük çocuk : 0,15-0,20 mg/kg,

6-7 yaşın altındakilere ve yaşlılara yapılmaz,

40-50 mg ile zehirlenme ve ölüm oluşur,

Ampuller 0,010-0,020 gr olarak hazırlanmıştır.

Kontrendikasyonu :

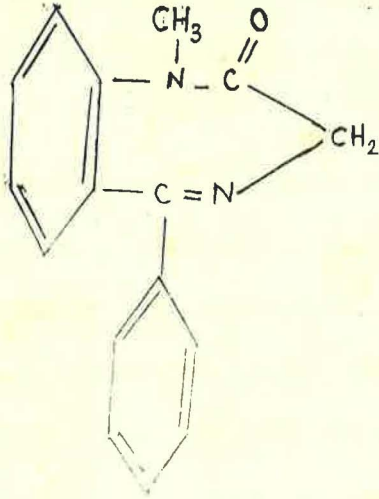
- Solunum merkezi ve solunum sistemi ile ilgili durumlarda
- Hastalığın tanımlanmasında(Kliniğinde ağrı gereksinmesi varsa)
- Merkezi sinir sisteminin uyarılması sonucu görülen konvilzyonlarda
- Dokularda oksijen kullanımının azaldığı hallerde(hipotiroidizm,mix-ödem,addison)
- Bilier kanal ameliyatlarında,safra koliklerinde

- Çocuklarda, yaşlılarda, düşükün kişilerde çok dikkat ister
- Doğumu yaklaşmış gebelerde (Çocuk asfektik olabilir)
- BOS basıncının arttığı hallerde (Menenjit, kafa travması, kafa içi tümörleri)

Morfin insan gözünde myozis yapar. Ancak akut zehirlenmenin terminal safhasında asfeksiye bağlı olarak gelişen aşırı sempatik etkinlik nedeni ile midriazis oluşabilir. Myozis morfin'in santral etkisine bağlıdır, bundan dolayı görme keskinliğini azaltabilir.

D İ A Z E P A M (Diazem, valium)

7-chloro-1-methyl-5phenyl-1,2 dihidro-3H-1,4-benzodiazepin 4-one



İlk defa 1933 yılında sentez edilmiş, 1950 lerde Steinbach ve arkadaşları tarafından etki ve reaksiyonları araştırılmıştır(33). İnsanlar üzerindeki ilk hipnoz ve anksiyete etkisini Randall ve arkadaşları saptamıştır. 1963'de Cook ve Kellerhern'in çalışmaları diazepamın tedavi sahasına girmesinde büyük rol oynamıştır(35).

Suda erimesi az, beyaz kristalin bir tozdur. Emilmesi, metabolizma ve atılması klordiazepoksit gibidir.

Wega 1962'de İM olarak, Campan 1963'de İV olarak hipnotik etkisini belirlemiş ve böylece anesteziyolojideki rolü de ilk olarak başlamıştır.

Farmakolojik etki ve eylemleri sedatif, kas gevşetici ve antikonvülzan olarak belirebilir. Antikonvülzan etkisi benzodiazepinler arasında en güçlü olanıdır. Anksiyete ve psikişik gerilimlerde tranklizan olarak verilir. 5 mg. lık bir dozu tranklizan etki bakımından yeterlidir ve etkisi 4 saattir. Depresyonlarda iyi tedavi sonuçları alınır. Kas gevşetici olarak eklem, kemik ve kaslarla ilişik durumlarda görülen ağrılarda verilir(35).

Mide-barsak kanalında hızla absorbe edildiği için etkisi çabuk başlar. Absorbsiyonu %75 oranındadır. Karaciğerde kısmen demetilizasyona uğrar ve etkin bir metabolit olan dimetildiazepam dönüşür. Eliminasyonu yavaştır.

Anksiyolitik olarak günde ağızdan 4-40 mg. arasında 2-4 defa verilebilir. Ortalama günlük dozu 4-12 mg. arasındadır(0,2-0,5 mg/kg).

Fenotiazin türevleri, MAO inhibitörleri ve diğer sedatif ilaçlar, SSS depresanlarının etkilerini güçlendirdiklerinden diazepam ile birlikte kullanılmalarında bazı sakıncalar olabilir. Uzun süren diazepam tedavileri kesilirken doz yavaş yavaş azaltılarak sıfıra indirilir. Böbrek ve karaciğer hastalarına, glökomlu kimselere diazepam tedavisi uygulamak doğru değildir. Diazepam kullanan kişiler karışık işleyen makinalara ve konsantrasyon gereken işlerde çalışmamalıdır. Diazepam ile tedavi gören kişilerde, kimlik değişikliği ve buna bağlı intihar olayları olabilir(33).

Parantral uygulaması daha çok İV olarak yapılır. İV enjeksiyonu dakikada en fazla 5 mg. ilaç verecek şekilde yavaş olarak yapmak gerekir.

Diazepam ile tedavi süresince yorgunluk, bitkinlik, ataksi gibi be-

lirtilerin yanında daha az olarak da bulantı, görmede bozukluk, diplopi, baş ağrısı, kan basıncında düşüklük, bellemede zayıflık, deri döküntüleri, tremor, idrar tutamamak ve kabızlık görülebilir(35). Bu belirtiler ise tedavinin bırakılması ile çoğu kez kaybolur. Yaşlılarda daha sık olmak üzere konfüzyon hali oluşturabilir.

Solunum ve dolaşıma olan depresif etkisi kısa süreli barbitüratlara oranla daha azdır(40).

Premedikasyon için yapılan diazepam sırasında ani şuur kaybı, hıçkırık, öksürük ve larinks spazmı görülmez. Apne, solunum ve kan basıncı depresyonu belirgin değildir. Yüksek İV dozlarına rağmen kan basıncı, nabız ve dakika solunum volümü fizyolojik sınırlarda kalır. Postoperatif bulantı ve kusma görülmez. Anal jezik etkisi yoktur(34).

Bugün için diazepam kliniklerde geniş bir kullanma alanı bulmuştur.

- Premedikasyonda
- İV anesteziye
- Anksiyete tedavisinde
- Kardioversiyonda
- Endoskopide
- Doğumlarda
- Spastik haller ve tremor tedavisinde

Sinir sistemine etkisi : Gamma sistem üzerine olan etkisi psik alanda, heyecanda azalma ve psikosensoryal gevşeme, motor alanda motor-nöron aktivitede bir azalma ile kendini gösterir. Korku ve ruhi gerginlik halini ortadan kaldırır, heyecanı azaltır.

Kardio vasküler sisteme etkisi : Diazepam kalp atım hızı, kontrak-

siyon kuvveti ve kan basıncı üzerinde hafif bir depresyon yapar(9).

Solunum sistemine etkisi : Diazepamın solunum ritmi ve derinliği üzerinde belirgin bir etkisi yoktur.PH ve PCO_2 değerleri normal bulunmuştur.

Hepato-renal sistem üzerine etkisi : Diazepam en yüksek oranda karaciğerde bulunur(31).

Metabolizma ve atılımı : Diazepam karaciğerde RES tarafından metabolize olur.Başlıca atılım yolu idrardır.

Kullandığımız premedikatör ilaçlara ek olarak kullanılan Atropin ve Scopolaminden de bahsetmek istiyorum.

A T R O P İ N - S C O P O L A M İ N

Parasempatolitik bir ilaçtır.Sinoatrial düğüm ve A-V düğüm üzerinden vagal tonusu kaldırır.Sinüs ritminin hızlanmasına ve normal atrioventriküler iletim hızının artmasına neden olur(23).

Atropin,ayrıca solunum merkezini uyararak etkisine de sahiptir.Nabız hızlandırdığı için takikardialı hastalarda,örneğin hipertiroidililerde kullanılmaz.O zaman scopolamin verilir.Bunun da solunum merkezini uyarıcı etkisi vardır.Scopolaminin atropinden farklı yanı korteksi etkileyerek heyecanı yatıştırmasıdır.Bu nedenle lokal anestezinin premedikasyonunda atropin tercih edilir.

Atropin 1809'da bulunmuştur.Korteksi stimüle eder.Toxik dozda ise oksidasyon ve delirium yapar ve vazomotor merkez felç olur.Tansiyon arteriel düşer.

Atılımı 14-15 saatte olur.1/3'ü idrarla atılır,diğer kısmı parçalanır.5 mg. la zehirlenme belirtileri olursa da öldürücü doz 100 mg.'ın üstündedir.

Antikolinergik ilaçlar premedikasyonda esas olarak iki erekle kul-

lanılır(23).

1- Bazı inhalasyon anesteziklerinin ve süksinilkolinin solunum yolları mukoza bezlerinde ve tükürük bezlerinde yaptıkları aşırı salgıyı önleyip solunum yollarının açıklığını sağlamak.

2- Peritonun, organların ve sinirlerin elenmesine bağlı olarak reflex mekanizma ile oluşan veya bazı genel anestezikler ya da süksinilkolin tarafından oluşturulan bradikardiyi, hipotansiyonu ve bazen ortaya çıkan fakat kalp durmasına kadar gidebilen aritmileri önlemek. Bu sonuncu erek için kullanıldığında atropin ve scopolamini normal dozunun en az iki katı kadar kullanmak gerekir.

DOZ :

Atropin:İM :Yenidoğan	0,1 mg	Scopolamin:İM :4-7 ay	0,1 mg
	4-12 ay	0,2 mg	7ay-3y
	1-3 yaş	0,3 mg	0,01 mg
	3-14 yaş	0,4 mg	3y-8y
	Erişkin	0,6 mg	0,2 mg
			8y-12y
			0,3 mg
			Erişkin
			0,4 mg

Scopolamin'in atropinden farklı olarak antiemetik etkisi de vardır(16). Postoperatif bulantı ve kusmayı azaltır. Benzodiazepinlerin ve narkotik analjeziklerin amnezik etkilerini arttırır. Scopolaminin amnezik etkisi kendi başına uygulandığında belirgin değildir. Narkotik analjeziklerle birlikte kullanılmadıkları takdirde atropin ve scopolamin postoperatif exitasyon ve deliriuma neden olabilirler. Atropin ve scopolamin enjeksiyon yolu ile verildiğinde kardiak etkileri 30-60 dakika sürer.

MATERYAL METOD

Bu çalışma fakültemiz araştırma hastahanesinde, değişik kliniklerde yatan 75 hasta üzerinde yapıldı. Bunun için yaşları 8-75 arasında değişen, kiloları 12-90 arasında olan hastalar seçildi ve gruplandırıldı. Bu erekle premedikasyonda kullandığımız 5 grup ilaç ele alındı (Tablo I)

	DİAZEM	MORFİN	DOLANTİN	HALDOL	ROHYPNOL
YAŞ	8-75	16-60	14-65	15-65	17-70
KİLO	12-90	50-85	20-75	15-70	35-90

Tablo I- Premedikasyonda kullandığımız ilaçlara göre hastaların yaş ve kilo durumları.

Burada ele alıp premedikasyon uyguladığımız vakalar, tetkikleri tamamlanmış, nöromusküler hastalığı olmayan, gerekli sistemik muayenele-ri yapılmış, çeşitli cerrahi grupları içeren erkek-kadın-çocuk hastalar-
dı. Operasyondan ortalama 1,5-2 saat önce bu ilaçları kullandık. Bu amaç-
la Diazepam-Atropin, Dolantin-Atropin, Haldol-Atropin, Rohypnol-Atropin, Mor-
fin-Atropin İM olarak uygulandı.

Ameliyattan önceki gece hastalarımıza oral yoldan kullanmak üzere diazem cap. veya rohypnol tb. verildi. Böylece hastalarımızın sakin bir ge-
ce geçirmeleri sağlandı.

Bu hastalar ameliyattan önce ve sonra takip edildi. Premedikasyon yapılan hastalarda, hastaların premedikasyondan anesteziye kadar olan sü-
releri incelendi. Burada anksiyete içeren kelimeler, uyuklama, bulantı, kusma,

TA değişikliği, nabız sayısında değişiklik, sersemlik, uyuşukluk, baş dönmesi, gerginlik, çarpıntı, hıçkırık, kötü lezzet, hayal görme gibi değişiklikler takip edildi. Bu nedenle değişik yaş gruplarında kadın, erkek, çocuk hastalar olarak gruplandırıldı (Tablo 11).

	DİAZEM	MORFIN	DOLANTIN	HALDOL	ROHYPNOL
ERKEK	6	8	8	6	7
KADIN	6	7	7	7	8
ÇOCUK	3	-	-	2	-
TOTAL	15	15	15	15	15

Tablo II- Premedikasyon uyguladığımız hastaların cinsiyete göre dağılımı.

İlaç uygulamasından önce hastalardan kendi heyecan seviyelerini önemsiz, normal derecede, ciddi veya çok fazla şeklinde değerlendirmeleri istendi. Ve enjeksiyondan ortalama 15 dakika sonra gözlemci hemşire ve tarafımızdan, hastaya sormaksızın hastanın sedasyon durumu değerlendirildi.

Aynı şekilde hastanın içinde bulunduğu durumu değerlendirmesi istenmiş, sorular sorulmuştur.

Aynı işlemler 20-30-45-60. dakikalarda tekrarlandı ve durum değerlendirildi.

Hastaya hatırlama testleri uygulandı. Bizim çalışmamızda hatırlama

kayıbı, hafıza karışıklığı veya bilginin yeniden hatırlanması şeklinden çok, tanımada azlık(aileyi hatırlama)ve hatırlama şeklinde oldu.Zira hastalarımız kültür seviyeleri düşük, iyi kooperasyon kurulamayan hastalardı. Özellikle bazı kadın hastalarımız sorduğumuz sorulara cevap veremedi, iyi diyalog kurulamadı.

Tüm bu işlemler ameliyat sonrası ve ameliyattan 24 saat sonra tekrarlandı.Hastaya ameliyat günü,canlandırma odasından ameliyathaneye kadar geçen safhayı anımsaması istendi.Örneğin: Premedikasyondan sonra ameliyata kadar geçen sürede kendini nasıl hissettiği,o dönemi anımsayıp anımsamadığı,ameliyathaneye girişini anımsayıp,anımsamadığı soruldu.Ayrıca her hastaya bir daha ameliyat geçirmek zorunda kalsa bu ilaçları tercih edip etmeyeceği soruldu.

Hastalara uygulanacak anestezi yöntemi hepsinde aynı değildi. Ve hastalar değişik ameliyatlara girecek,çeşitli cerrahi kliniklere ait hastalardı(içlerinde kalp ameliyatı olacak hasta yok idi).

İndüksiyona geneldurumu iyi olan hastalarda sodyum thiopental (pentotal) veya rohypnol ampul(1-2 mg) ile İV olarak başlanmıştır.Genel durumları iyi olmayan,şuuru kapalı,T.A. 'i düşük olan hastalarda ise İV 10 mg diazem kullanılmıştır.

Daha sonra(hastaların yüzeysel refleksleri kaybolduktan sonra)1-1,5 mg İV süksinilkolin(lystenon)ile devam edildi.Ve hasta diğer yandan oksijen-inhalasyon anesteziği olarak kullandığımız halothan ile ventile edildi.Bu devrede hastaların solunumları önce yüzeyledir,normal ritmi bozulmuştur ve nihayet tamamen deprese durumdadır.Bu sırada özellikle genel durumu bozuk olan hastalarda ventilasyonu çok iyi yapmak gerekir. Çünkü hipoksiye dayanmazlar.Kullandığımız anestezi ajanlarının kardiyorespiratuvar sistemler üzerine depresör etkileri vardır.Hastanın relak-

sasyonu sağlandıktan sonra, yaşına uygun, rahat entübe edebildiğimiz endotrakeal tüple entübe edildi. Stetoskopla akciğerlerin havalandırılması kontrol edildi ve bu şekilde anesteziye devam edildi.

Bu çalışmalara, ilaç hassasiyeti olanlar, o anda çok fazla ağrısı olup enjeksiyonu kabul etmeyenler katılmadı. Ameliyat günü bir sedatif ve narkotik almamış olan hastalar seçildi. Yine acil olarak gelenler de bu çalışmada değerlendirilmedi.

Biz ilaçları operasyondan 1,5-2 saat önce yaptık (İM olarak). İV uygulamada beklenen belirtilerin, İM olarak uygulandığında daha hafif olacağını düşündük. Zira ilacın aktivitesi derece derece olmakta ve plazmadaki ilaç konsantrasyonu daha düşük olmaktadır. Ama biz ilaçları ameliyattan 1,5-2 saat önce yaparak bu belirtileri daha yavaş da olsa izleme olanağı bulduk. Buna göre değerlendirme yaptık.

Ayrıca tüm hastalarda ağırlı enjeksiyon oranı %2 veya daha az olmuş, ameliyattan 24 saat sonra ise toplam 75 hastadan sadece 1 hastada tromboflebit bulgularına rastlanmıştır.

B U L G U L A R

1983 Eylül ayı içinde normal liste vakası olarak alınan kadın-erkek-çocuk 75 hastada çeşitli premedikasyon yöntemleri denenmiştir. Bu nedenle tüm cerrahi branş hastaları (kalp ameliyatı olacak hastalar hariç) kullanılmıştır.

Bu amaçla hastalara, her ilaç kombinasyonu için ayrı 15 hasta olmak üzere rohypnol-atropin, diazem-atropin, dolantin-atropin, morphin-atropin, haloperidol-atropin kombinasyonu, yaş grupları ve genel durum göz önüne alınarak uygulandı.

Hastalar premedikasyon yapıldıktan hemen sonra gözlem altına a-

linmiş, ilaçlar 1,5-2 saat önce İM olarak uygulanmıştır.

İlaç uygulanan hastalardan diazepam-atropin yapılanlar ortalama 30. dakikadan sonra uyuklamaya başladılar. Kesin uyku haline ise 1 saat sonra geçenler oldu. 2 hasta hiç etkilenmedi. Nabız, tansiyon, solunum sıklığı bu hastalarda çoğunlukla değişmeden kalmıştır. Ancak ameliyattan 1,5-2 saat sonra, bu değerlerde 2 hastada hafif bir artış oldu. Bu hastalar ayılma odasında çabuk uyandılar. 15 hastadan ancak 2 sinde ameliyat sonrası sorulduğunda baş dönmesi tarif edildi. 2 hastada huzursuzluk oluştu. Baş dönmesi 2 hastada da 24 saat içinde kayboldu (Tablo III).

	DIAZEPAM 5-10mg 1/4-1/2mg Atropin	MORFİN 0.01mg 1/4-1/2mg Atropin	DOLANTİN 50-100mg 1/4-1/2mg Atropin	HALDOL 5mg 1/4-1/2mg Atropin	ROHYPNOL 1-2mg 1/4-1/2mg Atropin
Baş dön.	2	5	1	3	5
Uyuklama	3	8	5	2	7
Bulantı	1	5	1	1	3
Kusma	-	1	-	-	-
Çarpıntı	-	1	-	-	1
Hıçkırık	-	-	-	-	-
T.A. değ.	-	2	-	-	2
Nabız değ.	3	2	3	4	1

Tablo III - Hastalarda premedikasyondan sonra meydana gelen bulguların dağılım tablosu.

Premedikasyondan anestezi uygulanan süreye dek geçen olaylara ilişkin sorulan sorularda ancak 2 anestezi olayına rastlanmıştır. Ameliyat sonrası ayılma odasında hemşire ismini hatırlayamayan hasta sayısı 3 idi. Bunlardan bir tanesi çocuk idi. Bu grup hastalarda İM enjeksiyona bağlı ciddi bir yan etki olmadı (bir hasta hariç). Bir hastanın yakınması da 24 saat sonra geçti. Tromboflebit olayına rastlanmadı.

Ameliyattan 24 saat sonraki hatırlama testlerinde ancak 2 hastamız hatırlamada başarılı olamadı, hemşire ismini hatırlayamadı.

Premedikasyon yapılan 2. grup hastalara haldol-atropin kombinasyonu uygulanmıştır. Bu hastalarda da diazepamda olduğu gibi 30 dakika sonra uyuklama hali olmuş, bu belirtilerle enjeksiyondan ortalama 45 dakika sonra bazı hastalar kesin uyku durumuna geçmişlerdir. Kesin uyku hali ile ameliyata giren hasta sayısı 2 idi (Tablo IV).

SEDASYON DURUMU	DİAZEM	MORFİN	DOLANTİN	HALDOL	ROHYPNOL
30'	Zayıf	Orta	Zayıf	Zayıf	Orta
59'	Orta	İyi	Orta	Orta	Çok iyi

Tablo IV - Premedikasyondan sonra hastaların sedasyon durumu.

Bu ilaç kombinasyonundan da iki hasta hiç etkilenmedi.

Haloperidol uygulanan hastalarda tansiyon ve solunum sıklığı aynı kaldı. 3 hasta baş dönmesinden, bir hasta baş ağrısından, bir hasta hafif bulantıdan yakındılar. 4 hastada nabız sayısında değişiklik oldu. Çarpıntı, hıçkırık, kusma görülmedi.

Ameliyattan 24 saat sonraki hatırlama testlerinde iki hasta başa-

rılı olamadı.

Ayılma odasındaki uyuklama süreleri 1 saati aşmadı. Bu hastalarda da İM enjeksiyona bağlı ciddi bir yan etki görülmedi. Ayılma odasındaki sedasyon durumları orta idi. Postoperatif kusma görülmedi (Tablo V).

Post-operatuvar dönem	DIAZEM	MORFİN	DOLOANTİN	HALDOL	ROHYPNOL
Fazla sekresyon	2	2	1	1	2
Kusma	-	1	-	-	-

Tablo V - Hastaların postoperatuvar dönemdeki sekresyon ve kusmalarını gösterir tablo.

Üçüncü grup hastalara ise rohypnol-atropin kombinasyonu uygulandı, Ve bu hastalar ortalama 30 dakika sonra uyuklama haline, 40. dakikada ise 7 hasta kesin uyuklama haline geçmişlerdi. Ancak uyaranlara yanıt veriyorlardı.

Bu hastalardan 8'i premedikasyondan ameliyat odasına girişe kadar olan süreye ilişkin soruları yanıtlayamamışlardır.

Bu grupta enjeksiyon sonrası nabız sayısı aynı kalmış, ancak 2 hastada T.A. 10-20 mm Hg düşmüştür.

Ameliyat sonrası 3-4 saat uyuklama hali devam etmiştir. 24 saat sonra ise hastalar postoperatuvar 8-10 saati hatırlayamamışlardır. Hatırlama testlerinde 7 hasta başarılı olamamıştır. Aynı şekilde hemşire ismini de hatırlayamamışlardır. Yine spinal anestezi uygulanan 5 hastadan 2'si ameliyata giriş, çıkış ve ameliyatı hatırlayamamışlardır (Tablo VI).

Ameliyat sonrası kendine gelme	DIAZEM	MORFİN	DOLANTİN	HALDOL	ROHYPNOL
Uyanık	5	5	6	7	5
N. Uyanık	9	8	9	8	8
Fazla uyuklama	1	2	-	-	2
Toplam	15	15	15	15	15

Tablo VI - Premedikasyon uygulanan hastaların ameliyat sonrası kendilerine gelme halleri.

Baş dönmesinden 5 hasta yakındı ve ayılma odasında derin sedasyon hâli görüldü. Hiçkırık ve kusma olayına rastlanmadı.

Dördüncü grup ise dolantin-atropin uygulanan hastalardı. Bunlar enjeksiyondan ortalama 20-30 dakika sonra uyku haline geçmişlerdir. İki hastada T.A.'de hafif bir düşme oldu, ancak ameliyat sonrası 24 saat içinde eski haline geldi. 5 hasta kesin uyku halinde ameliyat odasına girmişlerdir.

5 hastada baş dönmesi, 2 hastada solunum sayısında azalma, solunum derinliğinde artma, 3 hastada bulantı meydana geldi. 15-20 dakika sonra geçti. Çarpıntı, kusma olmadı. 24 saat sonraki hatırlama testlerinde 5 hasta başarılı olamadı. Yine 5 hasta premedikasyondan anestezi uygulanan süreye dek geçen olayları hatırlayamadılar. Ameliyat sonrası ayılma oda-

sında uyku durumu 8 hastada 1-2 saat devam etmiştir.5 hastada ise 2-3 saat sürmüştür(Tablo VII).

Ameliyat sonrası uyku miktarı	DIAZEM	MORFİN	DOLANTİN	HALDOL	ROHYPNOL
NORMAL (1-2 saat)	10	8	9	10	8
ORTA (2-3 saat)	5	5	6	5	5
FAZLA (3 saatten ↑)	-	2	-	-	2
TOPLAM	15	15	15	15	15

Tablo VII - Premedikasyon uygulanan hastaların ameliyattan sonraki uyku halleri.

Beşinci grup hastalara morphine-atropin kombinasyonu İM olarak uygulandı. Bu grupta ortalama uyuklama hali 20 dakika sonra meydana geldi. 1 hastada kusma, 5 hastada bulantı, 5 hastada baş dönmesi, bir hastada çarpıntı oldu. 4 hasta ağız kuruluğundan yakındılar. İlaç uygulanan hastalardan 7'si uyku hali içinde ameliyata girdiler.

2 hastada T.A.'de düşme kaydedildi, 2 hastada bradikardi oluştu. Yine 2 hastada solunum hızı ve derinliğinde artma oldu. İdiosenkrazi olayına rastlanmamıştır.

Ameliyattan 24 saat sonra 7 hasta hemşire ismini hatırlayamamışlardır. Hiçbir hastada gerginlik ve hıçkırık saptanmadı.

TARTIŞMA

Bütün uyguladığımız premedikatör ilaçlarda sonuçlar bizim gözlemlerimize dayanmaktadır. Klinik gözlemlerle anksiyete ölçümlerinin dezavantajı ise hastanın gerçek duygularını atlayabilmiş olmasıdır.

MAACL (kişinin kendi anksiyetesini ölçme testi) nin faydası ise bu dezavantajı bir anlamda kaldırarak kendi duygularını değerlendirme olanağı vermektedir.

Gözlemlerimize göre: Diazepam, haldol ve dolantin uygulanan hastalarda anlamlı bir fark görülmemiştir. Yalnız haldol uygulanan hastalarda uyuklama hali daha çabuk oluştu. Bu da muhtemelen diazemin İM geç emilimine bağlı idi.

Haslett ve Dundee premedikasyon için benzodiazepin uygulanan hastaların morfin veya dolantine göre hafif kusma ve diğer anormal durumlarla birlikte daha etkili olduğunu göstermişlerdir(15).

Bizim çalışmamızda, morfin premedikasyonda daha derin bir sedasyon sağlamış yalnız bulantı ve kusma dezavantajı olmuştur.

Gale ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, MAACL testine göre diazepam ve haloperidolle anksiyete azalmakta ama her iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır(18), demişlerdir. Gözlemciler tarafından elde edilen sonuçlar da hemen hemen aynı, ancak daha az oranlarda anksiyete ölçümünde MAACL'in güvenilir bir test olduğunu göstermişlerdir.

Yaptığımız çalışmalarda diazepam ile haloperidol arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sedasyon ve uyuklama halleri benzer durumda idi.

Clarke ve arkadaşları diazemin amnezik etkisini hafızanın bozulmasına veya birleştirme yeteneğinin azalmasına bağlamaktadır. Çünkü hem hatırlama hem de tanıma yeteneği aynı oranda etkilenmekte demek-

tedirler(10).

Hemşire ismini hatırlama ve ailelerine ilişkin yanıtlarda veya ailelerinden bir kişiyi tanıma testinde fazla bir farklılık görülmemiştir (Rohypnol ve morfin uygulanan hastalar dışında).

Assaf ve arkadaşları diazepamın İM uygulandığında kan konsantrasyonunun oral uygulanmadakinden daha az olduğunu göstermişlerdir.

Diazepam ve haloperidol uyguladığımız hastalarda baş dönmesi, bulantı gibi bulgularda da belirgin bir fark olmamış, her iki grupta da seyrek görülmüştür. Aynı şekilde T.A. değişikliğine de rastlanmamıştır. Haloperidol yapılan hastalardan 3 kişide amnezi olayına rastlanmıştır, ancak bu da 24 saat içinde kalkmıştır. Diazepam uygulanan hastalardan ikisi, haloperidol uygulananlardan 3 ü ameliyatın ertesi günü baş dönmesinden yakınıyorlardı.

Hillestad ve arkadaşları (1974) 20 mg.lık diazepamı serum içinde, İM, İV ve ağızdan uygulamışlardır. Kanda konsantrasyon piki İV enjeksiyondan 15 dakika sonra yükselir. $1600 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 30 dakika sonra oral uygulamada $490 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ve 60 dakika sonra $290 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ İV uygulamada (21). Diazepamın klinik etkisi ile serum konsantrasyonları direk ilişki bulunmuştur.

Duarte haloperidol sonrası amnezinin diazepamı göre daha fazla olduğunu bildirmiştir. Duarte daha yüksek dozda diazepam uygulamıştır. Gece 10 mg oral, ameliyat öncesi 10-20 mg İM enjeksiyon yapmıştır(15).

Ayrıca diazepamın İM emilimi daha geç olduğundan haloperidol İM olarak uygulandığında daha iyi ve çabuk sedasyon sağlamaktadır. Bizim çalışmalarımızda da haloperidol yaptığımız hastalar daha çabuk uykuya geçtiler. Ayılma odasında ise, diazepam yapılan hastalar daha fazla sedasyon durumunda idiler.

Yine Duarte, Gomez ve arkadaşları haloperidolun diazepamdan daha iyi bir premedikatör olduğunu yazmışlar, haloperidollu hastanın gözlerini açması, verilen komutlara cevap verme süresi oldukça uzun sürmektedir. Yani ayılma süresince haloperidolun sedatif etkisi sürmektedir demişlerdir.

Bizim çalışmalarımızda ameliyat sonrası uyanmada kayda değer bir fark gözlenmedi, yalnız ameliyat sonrası sedasyon hali rohypnol uygulanan hastalarda daha uzun sürmüştür. Huzursuzluk ve uyuklama halinin diazepamdan sonra daha yaygın olduğunu gördük. Ancak bu da 24 saat içinde aynı düzeye geldi.

İlk gözlemlerden sonra otörler, genel anestezi indüksiyon ilacı olarak ve preanestezi ajan olarak kullanılan flunitrazepamın (Rohypnol'un) kan basıncı, nabız adedi, solunum frekansı ve fizik kondüsyonda değişikliklere neden olduğuna karar vermişlerdir. Otörler, böyle bir ilacın preanestezi ajan olarak diğer benzodiazpinlerin yerini etkili bir biçimde alabileceğine inanmakla birlikte, anesteziyolojik indüksiyonda barbitüratların yerine kullanılmasını önermemektedirler (41).

Hastalarımız flunitrazepam (Rohypnol) enjeksiyonundan 30 dakika sonra uykuya daldılar. Özellikle 7 hasta ameliyat odasına uyku hali içinde girdiler, ameliyat başlayana kadar geçen süreyi 24 saat sonra da hatırlayamadılar.

Spinal anestezi ile ameliyat olacak 5 hastadan 2 si ameliyata giriş ve çıkış dönemine ait hiçbir şey hatırlayamamışlardır. Premedikasyon yapıldıktan ortalama 30 dakika sonra sorulduğunda uykularının olduğunu, rahatsız edilmemelerini söylediler.

Kangas ve arkadaşları flunitrazepamın plazmadaki uzun olan ömründen dolayı ilacın erken olarak sabahleyin verilebileceğini söylemiş-

lerdir (24).

Aldır, flunitrazepamın major kullanımının hipnotik etki için olduğunu, fakat premedikasyon ajanı olarak operasyondan önceki gece ve hemen operasyon öncesi kullanılabileceğini belirtmiştir (1).

Bizim, flunitrazepam uygulayarak premedikasyon yaptığımız hastalarda exitasyonsuz, rahat bir indüksiyon sağlanmış, uyanma safhasında uyanış komplikasyonsuz ve rahat olmuştur. Hastalar uyanma halinden sonra kendiliklerinden tekrar uykuya dalmışlar, bu halleri 3-4 saat sürmüştür. İndüksiyonda rohypnol kullandığımız vakalarda ise bu uyuklama süresi 1-1,5 saat daha uzamış, ameliyat süresince hastalar rahat bir anestezi ile uyumuşlardır. Bu hastalardan 8 i 24 saat sonra yapılan hatırlama testlerinde başarılı olamamışlardır. Ameliyata giriş ve çıkış, hemşire ismini hatırlayamamışlardır.

1977 de George ve Dundee, minor jinekolojik ameliyat olacak hastalara premedikasyonda oral olarak diazepam, flunitrazepam ve lorazepam uygulamışlar ve amnezi geliştirdiğini görmüşlerdir. Ciddi bir çalışma göstermiştir ki, bu ajanlar İV uygulandığında anterograd amnezi gelişmektedir. Hastalara ilaç uygulandıktan 90 dakika sonra 10 kartpostal çeşitli aralarla gösterilmiş, sonradan bu kartpostalları hatırlama yetenekleri test edilmiştir. İlaç uygulanmasından önceki hafızaları ve ameliyattan sonraki hafızaları test edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda, diazepamın 10 mg ve 20 mg.lık dozlarında, uygulamadan 30 dakika sonra amnezi başlamıştır. Diazepamın 20 mg.lık dozunda kayda değer etki 1 saat sonra görülmüş, total frekansı % 50 yi geçmemiştir. Flunitrazepamın 0,5 mg.lık dozunda maksimal amnezi etkisi % 30 olmuştur. 1 mg.lık dozda en büyük etkisi % 65 dir ki, bu da diazepamın 20 mg.lık etkisi ile karşılaştırılabilir benzerlik gösterir demişlerdir (30).

Allgeiger ve arkadaşları ~~İ~~ olarak diazepam ve rohypnolü premedikasyonda kullanmışlardır. Aldıkları sonuçlara göre diazepamla uykuya dalış genellikle premedikasyondan 1 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Uyku süresi ise daha kısa olarak tesbit edilmiştir. Nadir olarak 1 saati aşmaktadır. Flunitrazepamla premedike edilmiş hastalar enjeksiyondan ortalama 30 dakika sonra uyumuşlardır. Uyku daha derin ve uzundur, genellikle anestezi verilene kadar sürmektedir. Daha kuvvetli hipnotik etkisi, incelenmeye alınan hastaların 2/3'ünün kesin bir şekilde uyumalarından anlaşılmaktadır. Diazepamda görüldüğünün aksine, ilacın etki etmediği kişilere pratikte rastlanmamıştır. (2).

Peadakıs ve arkadaşları hiçbir hastada flunitrazepamla sersemlik görülmediğini belirtmişlerdir. (32).

Morfin yaptığımız hastalarda ise uyuklama hali rohypnol kadar belirgin olmadı, bunlardan sadece bir hasta kustu, 5 hasta ise bulantıdan yakındı.

Bu grup hastalarda diğer gruplarda pek rastlanmayan bradikardi ve tansiyon değişikliği vakalarına da rastlandı. Tansiyonu normal değerlerde olan 2 hastanın arteriel tansiyonları 15-20 mm Hg civarında düştü, aynı hastalardan birinde bradikardi oluştu. Yine bir diğer hastada da bradikardi olayına rastlandı. 3 hastamızda ise solunum hızı ve derinliği arttı.

Bu hastalar ameliyat öncesi dönemde uykuya daldılar. Bunlardan 8 hasta ise kesin uyku hali içinde ameliyat odasına girmişlerdir. Diğer 7 hasta ise uyuklar durumda ameliyata girdi.

24 saat sonra yapılan hatırlatma testlerinde 8 hasta hemşire adını hatırlayamadı. İçlerinden 4 hasta ağız kuruluğundan yakındı, 5 hasta ise baş dönmesinden yakındılar. Ayılma odasında çoğunlukla uyuklama halleri devam etti.

Roberts P.A. 44 hasta üzerinde yaptığı çalışmada anesteziye, diazepam, morfin-scopolaminin amnezik etkisini kıyaslamalı bir şekilde incelemiştir. Önlem alınarak çok yüksek dozda verilen diazepam amnezi nedeni olmaktadır. Ama morfin-scopolamin preoperatif tedavi-bakımda daha iyi sonuç vermekte ve ameliyat masasında diazepamla birlikte çok başarıyla olarak kullanılmaktadır. Trankilizanlar ise ne ameliyata hazırlıkta, ne de ameliyat sırasında analjezide narkotiklerin yerini tutmaz.(39).

Diazepam premedikasyonda morfinle karşılaştırılmıştır. 10 hastada 10mg/70 kg İM morfin, 10 hastaya 10 mg diazepam yapılmıştır. Morfin 2 hastada solunumu deprese etmiştir. Bu, read's rebreathin yöntemi ile saptanmıştır. (16).

Morfinin tek başına İV uygulamasında, sıcaklık basması, vücudun ağırlaşması, göğüs ve ensede sertlik, genel vücut sızlamasına neden olmaktadır. (28).

J.L'Armond ve arkadaşları, morfin yapılan hastalarda oluşan yan etkilerin sık olmadığını, hasta için fazla sıkıcı olmadığını söylemişlerdir. Bunun istisnası, oluşan huzursuzluk, uykusuzluk hissidir ki bu da morfine eklenen ikinci bir ilacın örneğin lorazepamın dozuya bağlanılabildiği demişlerdir. (28).

Uyguladığımız bir diğer ilaç olan meperidin (dolantin) de diğer ilaçlarla anlamlı bir farklılık, fazla bir belirti göremedik. Yalnız dolantin uygulanan hastalar, diazepam ve haloperidol uygulanan hastalarla eşdeğer bir durumda idiler. Özellikle uyuklama halinde benzerlik mevcut idi. Bu grup hastalara da diğer gruplarda olduğu gibi hatırlama testleri yapılmış ve 4 hasta başarılı olamamıştır.

Dolantin-atropin kombinasyonu ile premedike edilen 15 hastadan 5'i kesin uyku hali ile (diazepam ve haloperidolden daha derin) ameliyata girmiştir.

Casoli ve arkadaşları epidural analjezide meperidin ve diazepamla yapılan premedikasyonda, diazepam-atropin kombinasyonu ameliyata toleransı en uygun sağlayan ve blok için en uygun olanıdır. Bu ilaç kombinasyonları amnezi sağlar, hastayı sakinleştirir, dolaşım ve solunum sistemine etki etmez demişlerdir. (7).

Dolantin yaptığımız hastalarda baş dönmesi, bulantı, kusma, olayına birer hastada rastlandı. Amnezi ise belirgin değildi. Ameliyat sonrası uyanmada diazem ve haldolden anlamlı bir farklılık görülmedi. Ameliyat sonrası sedasyon hali de farklı değildi.

24 saat sonra yapılan hatırlama testinde 3 hasta hemşire ismini hatırlayamadılar.

Hastalarımız dolantin ampul emjeksiyonundan ortalama 20-30 dakika sonra uyuklamaya başladılar.

SONUÇ

Anesteziyolog, ameliyat öncesi hastayı ziyaret edip, kısa süreli de olsa konuşarak hastayı rahatlatmaya çalışmalı ve ameliyat öncesi mutlaka premedikasyon uygulamalıdır.

Hastanın aktif olan stres mekanizması dinlendirilmeli, heyecanı yatıştırılmalıdır. Böylece hastaya anestezinin yapacağı yan etkiler azaltılmış, sekresyon önlenmiş, refleks irritabilite giderilmiş, metabolizma azaltılmış, fizik sedasyon sağlanmış olur. Ayrıca kullanılan anesteziik maddeden tasarruf edilerek, yan etkilerinden hasta korunmuş olur.

Acil olarak premedikasyon yapılmadan ameliyata alınan hastalarla kıyaslandığında: Premedikasyon uygulanan hastaların ameliyat sırasında herhangi bir riskle karşılaşma şansının daha az olduğunu gözledik.

Hocamızın önderliğinde, arkadaşlarımla yardımı ile yaptığım bu çalışmada bulduğum sonuçlar, bu konuyla ilgilenenlere yardımcı olursa tezimin amacına ulaştığını kabul edeceğim.

Biz bu çalışmamızı 5 grup ilaç üzerinde yaptık. Bu ilaçların hasta üzerindeki etkilerinde çok büyük farklar gözlenmedi. Yalnız rohypnol ile premedikasyon yapılan hastalarda diğer gruptaki hastalara göre daha iyi sedasyon sağlandığını gözledik.

Morfin yapılan hastalarda ikinci derecede sedasyon sağlandı. Dolantin, haldol ve diazem ile birbirine benzer veriler elde edildi. Aralarında kayda değer bir fark görülmedi.

Biz, kliniğimizdeki rutin çalışmalarımızda premedikasyon ajanı olarak ameliyat günü sabahı 10 mg Diazem-1/2 atropin İM veya 2 mg rohypnol tb. vererek hastanın sakin bir gece geçirmesini sağladık. Ve bu uygulama sonucu ameliyata aldığımız hastalarda, sistemik, daha önceden saptanmış bir hastalığı olsa dahi hiçbir komplikasyonla karşılaşmadık.

Özellikle kardiyolojik problemleri olan hastaların premedikasyonuna daha fazla özen gösterdik. Gerek konuşma ile ikna, gerekse ilaçla sağlanan sedasyon sayesinde hiçbir riskle karşılaşmadık.

L I T E R A T Ü R

- 1- ALDER, A.: Mogadon in premedication for anaesthesia, Praxis. 54, 365. 1965
- 2- ALLGEIER, E., PALAS, T., HÜGIN, W.: "Rohypnol" in der Prämedikation, am Vorabend und vor dem Eingriff. In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anesthesiologie und intensivtherapie (eds. w. HÜGIN, G. HOSSLI, M. GEMPERLE), P. 39. Basel: Editiones Roche 1976.
- 3- ASSOF, R. A. E., DUNDEE, J. W., and GAMBLE, J. A. S.: The influence of the route of administration on the clinical action of diazepam Anaesthesia, Br. J. Anaesth.
- 4- Beaver, W. T.: Management of cancer pain with parenteral medication JAMA 244: 3653, 1980.
- 5- BENKE, A., BALOGH, A., Reich-Hilscher, B.: Der Einfluss von Flunitrazepam (Rohypnol) auf die Atmung. Wien Klin. Wochenschr. 87, 656-658 (1975).
- 6- BOGER, W., TORNETTA, F.: Neuroleptanalgesia und Leberfunktionen. Der Anesthsist., 14:21, 1965.
- 7- CASALI, R., LORENZI, P., and MORSILI, M.-JP Ruolo Della, Premdikazione Sulle qualita dell analgezic epidurale-CaH. Anestiol-Rionim., Univ. Studi, Firenze-Acte. Anaest. Ital. 27/1 (83-93). 1976.
- 8- CASTRO, J. De (1972) Atar-Anelgesia with Ro. 5-4200, pancuronium and ketamine. Symposium No. 4. Abstracts. 5 Wld. Congr. Anaesth. Kyoto. Excerpta Medica. p. 18. 1972.
- 9- CHAI, C., Y. and WANG, S. C.: Cardiovascular action of diazepam in the cat. J. Pharmacol. Exp. Ther, 154-271, 1966.
- 10- CLARKE, P. R. F., ECCERLEY, P. S., FRISBY, J. P., and THORNTON, J. A.: The amnesic effect of diazepam (Valium) Br. J. Anaesth., 42,690, 1970.

- 11- CONNER, J. T., HERR, G., KATZ, R. L., DOREX, F., PAGANO, R. R. and SCHEHL, D. : Droperidol, fentanyl and morphine for I.V. surgical premedikasyon. Br. J. Anaesth.-50,463, 1978.
- 12- CORMACK, R. S., MILLEDGE, J. S. and HANNING, C. P. :Respiratory effects and amnesia after premedication with morphine a lorezepam., Nortpwick Park. Hosp., Harrow Eng. Brit. J. Anaesth., 49/4 (351-361), 1977.
- 13- DOLE, V. P., and NYSWENDER, M.: A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride, J. A. M. A. 193:646, 1965.
- 14- DUNDEE, J. W., and PANDIT, S. K.: Anterograd effect of pethidine, hyoscine, and diazepam in adults, Mr. J. Pharmacol, 44. 140. 1972
- 15- DUNDEE, J. W. and HASLETT, W. H. K.: The benzodiazepines, A review of their actions and uses relative to anaesthetic practice, Br. J. Anaesth, 42, 217 1970
- 16- EGER, E. I.: Atropin, scopolamine and related compounds, Anaesthesiology 23, 365, 1962
- 17- EISLEB, O., SCHAUMANN, O.: Dolantin, einneuartiges Spasmolytikum und Analgeticum (Chemisches und Pharmakologisches), Deutsche med. Wchnschr. 65, 967, 1939
- 18- GALE, G., and GALLOON, S.: Lorazepam as a premedication. (an Anaesth,) Sac, J., 23. 22, 1976.
- 19- GERLE, M.: Haloperidol-Clinied Experience. Clin Trials J., 3, 380-384, 1966
- 20- HEAFELY, W. and MIHLER, H.: Mecanisms of action of Benzodiazepines, 1979
- 21- HILLESTAD, L., HANSEN. MELSON, H., and DRIVENES, A.: Diazepam metabo-

- lism in normal man.I:Serum Concentiations and clinical effects after intravenous,intramuskuler and oral administration.Clin. Pharmacol. Their., 16. 479. 1974.
- 22- JANSSEN, P. A. J., NIEMEGGERS, C. J. E., SCHEELEKENS, K. H. L.:The pharmacology of dehidrobenzperidol.A newpotent and short-acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol. Arzneimitte, 13, 205, 1963
- 23- KAYAALP, S. Oğuz, Prof. Dr.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji Cilt 2. Sayfa 982, 1981
- 24- KANGA, S., L.,KANTO, J., and SYVÖLAHTI, E.:Correlation of plazma levels with subjektive sedotory effects of nitrazepam. Acta. Physiol. Scand.(Suppl), 440. 122. 1976
- 25- KAY, D. C., GORODETZKY, C. W., and MARTIN, W. R.:Comparative effects of codeine and morphine in man, J. Pharmacol Exper. Therap. 156. 101. 1976.
- 26- KOYUNÇUOĞLU, H.: İstanbul Tıp Fak. Farmakoloji Kürsüsü. Farmakoloji dersleri sayfa :318-319, I. Cilt. 1972.
- 27- KURKA, P.:Klinische Erfaurung mit Ro-5-4200 in de Anaesthesia Anaesthesist 23, 375-381. 1974
- 28- L'ARMAND, D., M. D.: VREDEVOE, M. D., CONNER, J. T., M.D., HERR, G. P., M.D., SCHEHL, D., R.N. : Repartment of Anesthesiology, A UCLA, Schad of Medicine,Los Angeles, California 90024, U.S.A. Correspondence to L-V. 007-0912/80/121259-05. 80100. 1980
- 29- MARTIN, W. R., GORODENTZKY, C. W., and Mc CLANE, T. K. : An experimental study in the treatment of narkotik addicts with cyclazocine, Clin. Pharmacol. Therap. 7,455, 1966.
- 30- Mc KAY, A. C., DUNDEE, J. W. and GEORGE, K. A. :Department of Anaes

- thetics, The Queen's University of Belfast. Br. J. of Anaest. 1080 P. 1978.
- 31- NORMAN, L., WULFSOHN- M. B. Ch. B. pharmacology of adjuvant drugs. Zauder, Vol. 10/1, P. 208-222, 1978.
- 32- PAEDAKIS, E., HOSSLI, G., LIEBMANN, P.: Offene Prüfung zur Abklärung der Wirkungen von flunitrazepam "Rohypnol" und Diazepam ("Valium"-Roche) in der Anesthesiologie und intensiv therapie (eds-w. Hügin, G. Hossli, M. Gemperl), P. 193. Masel, Editiones Roche 1976.
- 33- PARKEO, M. W.: The pharmacology of diazepam, Report of the proceedings of a symposium held at the royal society of medicine, London on 30 June 1976
- 34- PHILIP, H.M.: Diazepam as an induction agent. I. Symposium held at the Royal Society of Medicine London, 56-59, 1967.
- 35- RANDOLL, L.O., SCHOLLEK, W., SCHEDHEL, C., BANZIGER, R., BORIS, A., MOE, R.A., BAGDAN, R. E., SCHWARTZ, M. A., ZBINDEN, G. Z.: Pharmacology of Diazepam (Valium) Roche, Med. Wsebi 93, 794, 1963.
- 36- REES, L. and B. DAVIES.: International Journal of Neuropsychiatry, 2, 263-266 A study of the value of Haloperidol in the management and treatment of schizophrenic and manic patients. 1965.
- 37- REYNOLDS, A.R., and RANDALL, C. O.: Morphine and allied drugs, University of Toronto Press. Toronto 1957.
- 38- RICHTER, M.: 2. Bremen symposium über NLA. der Anaesthesist, 14, 21, 1965.
- 39- ROBERT, P. A.-Sch Anesth, VA Hosp., Des Moines, Ia-J. Amer. Ass-Nurse Anesthetics 44/2 (180-183), 1976.
- 40- STOVNER, J. and ENORSEN, R.: Intravenous anesthesia with diazepam Acta Anaesth. Scand. Suppl. 2, 223, 1965.

- 41- TERNI, G., LONGON, C. and EMANUELLI, H.-Nastre esperienze sull'uso del flunitrazepam in preanestesia e in induzione anestetica. *Serv. anesthes. Rionim., Ist. Naz. Studio. Cura Tum, Milano-Acta Anaesth.* 27/3 (449-458). ITAL. 1976.
- 42- WENDER, R. H., CONNER, J. T., BELVIELLE, J. W., SCHEHL, D., and KATZ, R. L.: Comparison of IV diazepam and hydroxyzine as surgical premedikants. *Br. J. Anaesth.* 49, 907, 1977