

23947

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**BENZODİAZEPİN ANTAGONİSTİ FLUMAZENİL'İN POLİKLİNİK  
OLGULARINDA POSTOPERATİF DERLENME ZAMANI VE KALİTESİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ

H. ZERRİN ÖZKÖSE

1992

## ÖNSÖZ

Bu tez , tez danışmanım Prof. Dr. Hülya ÇELEBİ ve A.Ü. Ziraat Fakültesi İstatistik bölümü öğretim görevlisi Prof.Dr. Fikret GÜRBÜZ' ün rehberliğinde hazırlanmıştır.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

I- GİRİŞ	_____	
II- GENEL BİLGİLER	_____	1 -30
-Poliklinik olgularında anestezi	_____	1
-Benzodiazepinler	_____	8
-Flumazenil	_____	18
-Postoperatif değerlendirilmede kullanılan yöntem ve testler	_____	25
III- GEREÇ VE YÖNTEM	_____	31-42
IV- BULGULAR	_____	43 - 75
V- TARTIŞMA	_____	76 - 84
VI- SONUÇ	_____	85
VII- ÖZET	_____	86
VIII- YABANCI DİLDEN ÖZET	_____	87
IX- KAYNAKLAR	_____	88 -102

## GİRİŞ :

Poliklinik cerrahisi ve anesteziye olan ilgi hastaların günlük yaşamlarını çok az kesintiye uğratması , hastane çalışanlarının iş yükünü ve hastane giderlerini azaltması gibi nedenlerle giderek artmaktadır.<sup>1-7</sup>

Anestetik yöntem olarak birçok seçenek arasında benzodiazepinler;anksiyolitik , sedatif ve hipnotik özellikleri nedeni ile tercih edilen ajanlar olmalarına karşın , eliminasyon yarı ömürlerinin uzun oluşu özellikle hastanede yatırılmayan olgular için bir dezavantaj olup , kullanımlarını kısıtlamaktadır. 2,3,19,21,33,34

1987 yılında benzodiazepin antagonisti olarak klinik kullanıma sunulan flumazenil ( Anexate <sup>R</sup> ,RO 15-1788 ) , benzodiazepinlerin bu dezavantajını da ortadan kaldırarak , poliklinik anesteziye büyük bir kolaylık getirmiştir.<sup>23,31</sup>

Ülkemizde klinik kullanıma henüz girmeyen flumazenil'i tanımak ve tanıtmak için bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızın amacı , poliklinik olgularında benzodiazepinlerle sedasyon veya anesteziyi takiben flumazenil'in uyanma ve derlenme kalitesi üzerine etkisini ; motor ,mental ve psikometrik testler kullanarak göstermektir.

## POLİKLİNİK OLGULARINDA ANESTEZİ

Olguların yatırılmaksızın , aynı gün içinde tetkik ve tedavi amacıyla yapılan operasyonlarında uygulanan anestezi yöntemlerinin tümü poliklinik anestezisi (outpatient surgery, ambulatory surgery , day-case surgery ,short stay surgery, ) başlığı altında toplanır . Poliklinik cerrahisine ait ilk bilgiler 1909 yılında yaptığı çalışmalar ile Nicoll tarafından yayınlanmış olup , 1919 da Ralph Waters'ın poliklinik anestezisi uyguladığı kliniğindeki çalışmaları ile devam edip, günümüze dek gelmiştir .<sup>1-3</sup> Tüm cerrahi işlemlerin % 40 - 60 ını kapsayan poliklinik cerrahisi uygulamaları, özellikle son yıllarda , aşağıdaki nedenlerden ötürü önemli oranda artmıştır.<sup>1-7</sup>

- 1.Hastanın normal günlük yaşantısını daha az kesintiye uğratır.
- 2.Hastane masraflarını % 40-80 oranında azaltır.
- 3.Daha az sayıda yardımcı personel gerektirir.
- 4.Hastane personelinin iş yükünü hafifletir.
- 5.Özellikle çocuk ve immünoşüpresif tedavi alanlar için hastane enfeksiyonu riskini düşürür.
- 6.Çocuklar için ev ortamı ve aileden ayrılmanın neden olduğu psikolojik travmayı azaltır.
- 7.Daha az yatak işgali sonucunda, operasyon listelerinde birikme olmaz.

Bu tür olgularda seçilecek anestezi de önemli olup , şu özellikleri taşımalıdır, <sup>8,9</sup>

- 1.Anesteziden uyanma hızlı olmalıdır.
- 2.Kullanılan teknik güvenilir olup, gastrik mayi aspirasyonuna , hipo-hipertansiyona, aritmiye, hipoksi ve

hiperkarbiye yol açmamalıdır.

3.Kullanılan teknik ; anestezi indüksiyonunda , cerrahi evrede ve ekstübasyon esnasında yeterli analjezi ile amneziyi sağlamalıdır.

4.Operasyon süresinin kısa oluşu nedeniyle yeterli kas gevşemesi ve iyileşmesi yaratmalıdır.

5.Anestezik yöntemin yan etkisi minimal olmalıdır. Olguların poliklinik anestezisine uygun olup olmadığının belirlenmesi için bazı kriterler vardır . Bunlar uygulanacak cerrahi işleme ve hastanın fiziksel durumuna bağlıdır.

1.Girişimin türü: Önceleri 1 saatten kısa süren girişimler bu sınıfa dahil iken , günümüzde 2-4 saat süren bazı operasyonlar (plastik cerrahi, göz vb.) da poliklinik anestezisi sınıfına dahil edilmiştir . Ancak immobilizasyon gerektiren ,postoperatif dönemde şiddetli ağrıya neden olan, dren veya kateter gerektiren cerrahi girişimlerde olgular yatarak tedavi olmalıdırlar. 6,10

2.Hastanın fizik durumu: Genellikle ASA I ve II. gruptan olmaları gerekirse de stabil durumdaki ASA III sınıfından hastalar da bazı koşullarda kabul edilmektedir . ( İmmün süpresyon tedavisi altındaki hastaları hastane enfeksiyonundan korumak gibi ). 2,4,5,7,10 Postoperatif apne insidansı yüksek olduğundan prematürler poliklinik cerrahisi kapsamına alınmamalıdırlar. 2 6 aydan küçük , 70 yaştan büyük hastaların da yatırılması önerilmekte ise de bu konuda çok katı davranılmamalıdır.2, 6, 10

3.Hastanın kendisinin ,çocuksa yakınlarının kültür durumu , hastaneye yakınlık ve ulaşım olanakları dikkate alınmalıdır. 6

Preoperatif değerlendirme ve premedikasyon:

Anesteziyolog hastayı operasyona alınmadan önce görmeli ve değerlendirmelidir. Hastanın ameliyat öncesinde uyması gerekli kurallar ve ameliyat sonrasında ortaya çıkabilecek sorunlarda yapması gerekenler ayrıntılı ama hastanın anlayacağı bir dilden açıklanmalı ve yazılı olarak da verilmelidir.<sup>6,7,9</sup>

40 yaş altında sağlıklı erkek olgularda ; biopsi, anal dilatasyon , varis bağlanması gibi operasyonlar için labaratuvar tetkiklerine gerek yoktur. Aynı durumdaki kadın olgular için ise sadece hemoglobın değeri yeterlidir.<sup>2,3</sup>

Operasyon gerektiren rahatsızlığının yanı sıra kardiyak yakınması olanlardan EKG ve akciğer grafisi , diabeti olanlardan açlık kan şekeri , digital veya diüretik kullananlardan da serum elektrolitleri istenmelidir.<sup>4,10</sup> Premedikasyon için yaygın olan görüş ; uyanma dönemini uzattığından hiç yapılmaması veya uygun ajanla düşük dozda yapılmasıdır.<sup>2,3,7,9,10</sup> Anksiyolizis, sedasyon (özellikle çocuklarda) , analjezi , amnezi , vagolizis , asit aspirasyon fenomeni ve postoperatif bulantı kusma için profilaksi amacıyla premedikasyon yapılabilir.

Benzodiazepinler premedikasyon için en yaygın kullanılan ajanlardır. Bu gruptan midazolam ise suda eriyebilir oluşu , etkisinin çabuk başlaması, ciddi yan etkisinin olmaması , eliminasyon yarı ömrünün kısalığı ve uyanma dönemini uzatmıyışı nedeniyle özellikle tercih edilir.<sup>2,4,7,10</sup>

Alfentanil , sufentanil ve fentanyl gibi kısa etkili opioid analjeziklerin , indüksiyon öncesi IV kullanımları ile yapılan premedikasyon ; uyanmayı uzatmadan anksiyolizis yapar ve kullanılan anestetik gereksinimini azaltır.<sup>4,6,7,11</sup>

Opioidler postoperatif bulantı ve kusmaya neden olabilirler.

Anestezi yöntemi olarak genel anestezi, bölgesel (lokal ve bloklar) anestezi ve sedoanaljezi yöntemleri kullanılır.

#### Genel anestezi:

Genel anestezide iv ajanlar ve/veya inhalasyon ajanları kullanılır. Tercih edilen yöntem genellikle operasyonun yer ve cinsine bağlı olmakla beraber, iv yolla indüksiyon ve inhalasyon ajanları ile idamenin sağlanması şeklindedir.

Tiopental (3-6 mg/kg) yan etki yapmaksızın hızlı bir indüksiyon sağlar ; birikici etkisi vardır ve uyanmanın gecikmesine yol açar.<sup>2</sup>

Methohexitalin ( 1-2 mg/kg) uyanma süresi tiopentalden kısadır ; ancak indüksiyonda enjeksiyon yerinde ağrı, hıçkırık ve istemsiz hareketlere neden olur. <sup>2,3</sup>

Etomidate (0.2-0.4 mg/kg) kullanılabilir ; fakat enjeksiyon yerinde ağrı ,myoklonik hareketler ve bulantı kusmaya neden olur; adrenal steroidogenezi geçici olarak baskılar . <sup>2,3</sup>

Ketamin (1-1.5 mg/kg) kullanılabilirse de psikometik etkisinin fazlalığı nedeniyle tercih edilmez . <sup>2,3</sup>

Midazolam (0.2-0.4 mg/kg) iyi ve yeterli bir indüksiyon ajanıdır , etkisi yavaş başlar ve derlenme süresi uzundur.<sup>2,3</sup>

Propofol ( 2-2.5 mg/kg) ; eliminasyon yarı ömrü kısa olup, uyanma dönemi hızlı olan bir ajandır .Tiopental ile kıyaslandığında kardiovasküler sistemde daha fazla depresyona yol açar.<sup>2</sup>

Bu ajanların herbirinin kendine özgü sakınca ve üstünlükleri



bilinerek , amaca göre kullanılabilir.<sup>2,3,7</sup> İdamede, indüksiyon ajanı aralıklı olarak tekrarlanabileceği gibi infüzyonla da verilebilir. İnhalasyon ajanlarından herhangi birisi de  $N_2O + O_2$  ile birlikte anestezinin sürdürülmesinde kullanılabilir.  $N_2O$  poliklinik olgularının anestezinde sık kullanılan bir ajandır. Anestetik gereksinimini azaltarak iyi bir analjezi sağlamanın yanısıra ,postoperatif bulantı ve kusma oranını arttırır. <sup>2,7,12</sup>

İnhalasyon ajanlarının akciğerlerden alımı ve atılımı çabuk olduğundan daha kontrollü bir anestezi sağlarlar. Halotan, enfluran ve izofluran ile yapılan çalışmalarda uyanma zamanları yönünden anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>4,13</sup> Fentanyl ve alfentanil gibi kısa etkili opioid analjezikler de poliklinik anestezisinde preoperatif ve intraoperatif kullanılır. Sedatif-hipnotik gereksinimini azaltarak uyanma dönemini kısaltırlar. Ayrıca opioidler methohexiton ve etomidate ile birlikte kullanıldığında enjeksiyon ağrısı ve istemsiz hareketleri de azaltırlar. Etkisinin çabuk başlaması ve kısa sürmesi nedeniyle ,poliklinik anestezisinde alfentanil, fentanylden daha çok ilgi görmektedir.<sup>2,7,14,15</sup> Midazolam ile alfentanilin birlikte kullanıldığı TIVAnın (total intravenöz anestezi) kullanımı ise son yıllarda çok artış göstermiştir.<sup>2,3,16</sup>

Kas gevşekliği gerektiğinde süksinilkolin, vekuronyum veya atrakuryum kullanılabilir. Ancak süksinilkolin % 66 oranında postop. 4. güne dek uzayan kas ağrılarına ve pseudokolinesteraz enzimi eksikliğinde uzayan apnelere yol açtığından tercih edilmez.

Bu nedenle orta etkili nondepolarizan ajanlardan vekuronyum ve atrakuryum , poliklinik anestezisinde ideal kas gevşeticilerdir.<sup>7,10</sup> Bloğun geri çevrilmesi gerektiğinde de 0.5 mg/kg edrophonium, etkisi çabuk başladığından neostigmin veya prostigmine tercih edilebilir.<sup>2</sup>

#### Bölgesel ve lokal anestezi:

Jinekolojik , ürolojik ve ekstremitelerde yapılacak cerrahilerde bölgesel anestezi teknikleri (Spinal ,epidural , aksiller, vb. ile iv regional anestezi) uygulanabilir. Derlenme safhasının kısalığı ve genel anestezi sonrası oluşan bazı istenmeyen yan etkilerin (boğaz ağrısı,bulantı,kusma,baş dönmesi vb) görülmemesi nedeniyle endikasyonlu olgularda uygulanmaları avantajlıdır.Bölgesel anestezi uygulandığında da hastaya sedatif-analjezik bir premedikasyon verilebilir.<sup>2,3,7</sup>

Taburcu edilecek olguların aşağıdaki özelliklere sahip olması istenir ;<sup>6,10</sup>

- 1.Vital parametrelerde denge sağlanmalı,
- 2.Yutkunma ve öksürme reflekslerinde tam iyileşme görülmeli,
- 3.Yardımsız yürüyebilmeli,oturabilmeli ve konuşabilmeli,
- 4.Bulantı,kusma ve baş dönmesi çok az veya olmamalı, solunum sıkıntısı olmamalı,
- 5.Uyanık ve yer-zaman-kişi oryantasyonu olmalı.
- 6.Yanında yetişkin ve sorumlu birisi eşlik etmeli.

Ayrıca uyanıklılık durumunu belirleyen bazı klinik ve psikometrik ölçümlerle de bu karar desteklenebilir. <sup>2,3</sup>

Bunların tümü normal ise taburcu edilir, ancak olgulara 2-3 gün evde dinlenmesi ve bu süre içinde, araba kullanmak veya dikkat

gerektiren bir işde çalışmaktan kaçınması söylenmelidir.

**Komplikasyonlar:**

Anestezi sonrası sersemlik , halsizlik , başdönmesi, boğaz,baş ve kas ağrıları,bulantı,kusma ve insizyon ağrısı gibi basit sorunların yanı sıra, cerrahiden kaynaklanan kanama,cerrahi hata ,yanlış teşhis konması gibi hastanede yatmayı gerektiren durumlar sözkonusu olabilir .İyi organize edilmiş poliklinik cerrahisinden sonra hastaneye yatırılma oranı yaklaşık % 1, ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyon oranı ise %0.007 civarındadır .3-6,9



## ÇALIŞMADA KULLANILAN AJANLAR:

### BENZODİAZEPİNLER:

1950 li yılların sonunda ,Roche laboratuvarlarında Sternbach ve arkadaşlarının<sup>17,18</sup> uzun süren çalışmaları sonucunda bulunmuş ve 1960 da ilk benzodiazepin olan klordiazepoksit (Librium) sentezlenmiştir.

1,4 -Benzodiazepin türevi olan benzodiazepinlerin, moleküllerinde heterosiklik halka içinde 1 ve 4 numaralı yerlerde azot atomları bulunur . Son yıllarda azot atomunu 1 ve 5 veya 3 ve 4 numaralı yerlerde içeren türevleri de sentezlenmiştir.<sup>19</sup>

1977 yılından itibaren yapılan çalışmalar sonucunda nöronlarda benzodiazepin (BZ) lere ait reseptörlerin (Benzodiazepin reseptörleri=BZR) bulunduğu gösterilmiştir .<sup>22,26</sup> BZler,beyin ve spinal korddaki BZRne bağlanarak etki ederler.Radyoizotop çalışmalarında bu reseptörlerin ve dolayısıyla da bu reseptörlere bağlanmanın serebral korteks, ve bulbus olfaktoriusta çok yüksek oranda; hipokampus ve serebellumda orta yükseklikte ; pons ve medulla oblongatada ise daha seyrek oranda olduğu bulunmuştur.<sup>19,22,25-29</sup>

Nöronda inhibisyondan sorumlu bir iyon olan klörürün geçtiği kanal, aynı reseptör molekülü gibi büyük bir protein molekülüdür ve klörür iyonoforu (kanalı) diye adlandırılır.BZ reseptörü ,GABA reseptörü ve klörür kanalı üçlü kompleksi oluştururlar.<sup>19,25,29</sup>

Bu komplekse GABA/BZ reseptör kompleksi denir.Bu kompleksteki GABA reseptörleri GABA<sub>A</sub> alt tipindekilerdir; GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin bu kompleks ile ilişkisi yoktur.<sup>25,30</sup> 1974 de Haefely ve ark.,<sup>23,31</sup> BZ lerin etki mekanizmasının, SSS deki en önemli inhibitör

nörotransmitter olan GABA'nın etkinliğini artırma yoluyla olduğunu ileri sürdüler. 1977 de yapılan radyoaktif çalışmaların sonucunda BZRnin GABA<sub>A</sub> reseptörünün kendisindeki bir bölge olduğu ve klasik BZlerin etki mekanizmasının ,GABA reseptörlerinin etkinliğini allosterik olarak değiştirmek olduğu ortaya çıkarıldı. BZler GABA'nın inhibitör özelliklerini arttırarak ,santral depresyon yaparlar. 17,19,22,26,29

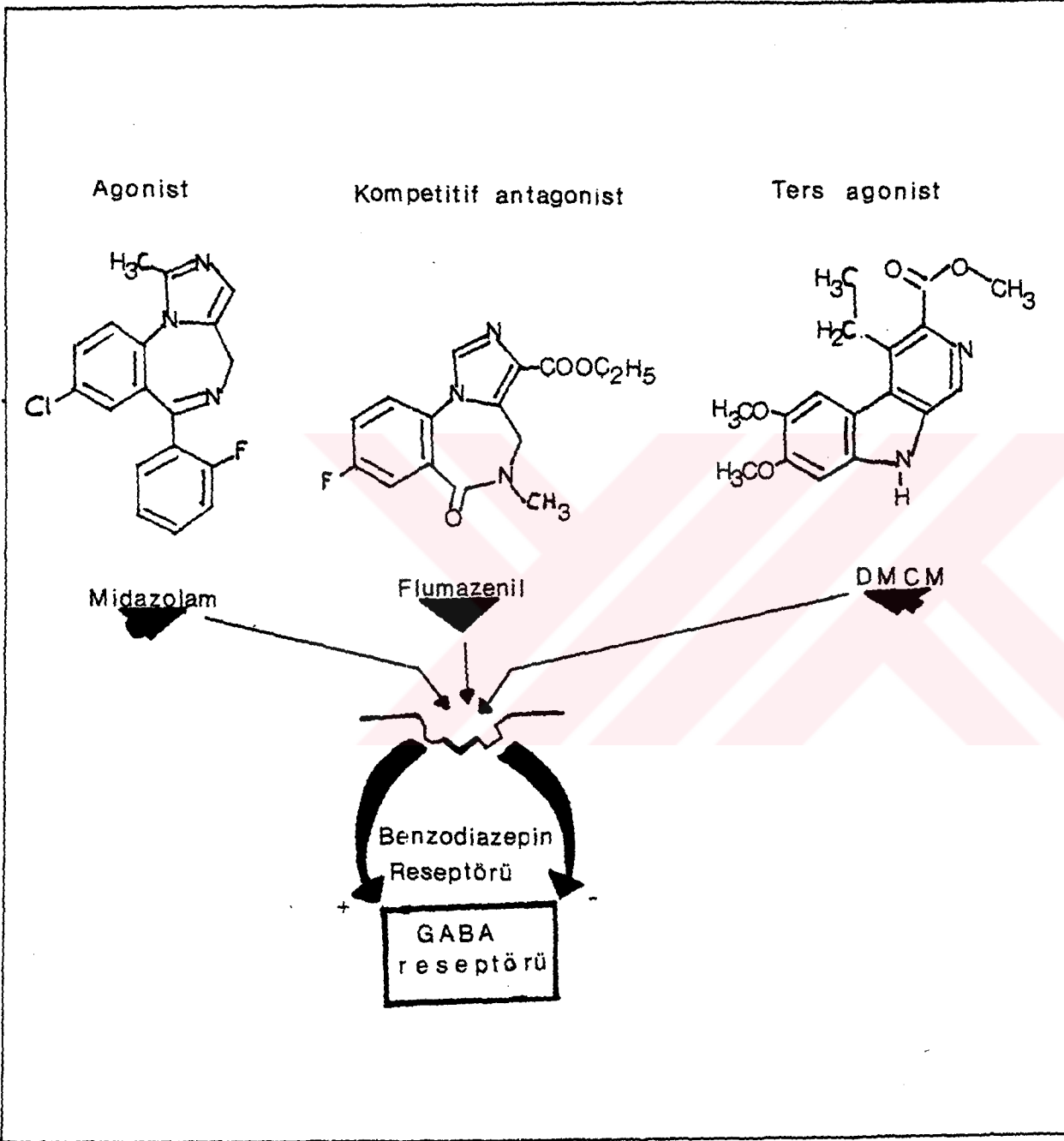
BZ reseptörleri, biyolojide keşfedilen,iki zıt etki oluşturabilen ilk reseptördür.<sup>31</sup> BZRleri üç ana bileşik kategorisini tanıyabilir:

1. Tam agonistler: Klasik BZler bu gruptandırlar. Tam agonistler GABA'nın doz-yanıt eğrisini sola kaydırarak nöronları GABA'nın etkisine hassas hale getirirler.

2.İnverse (ters) agonistler:Bunlar BZRni aktive eden, fakat BZlere zıt yöndeki agonist etkiler (konvülsan , prokonvülsan ve anksiyojenik etki gibi) oluşturan agonistlerdir.GABA'nın doz-yanıt eğrisini sağa kaydırarak etkisini azaltırlar. Beta -karbolin-3-karboksilat esterleri bu gruptandır.

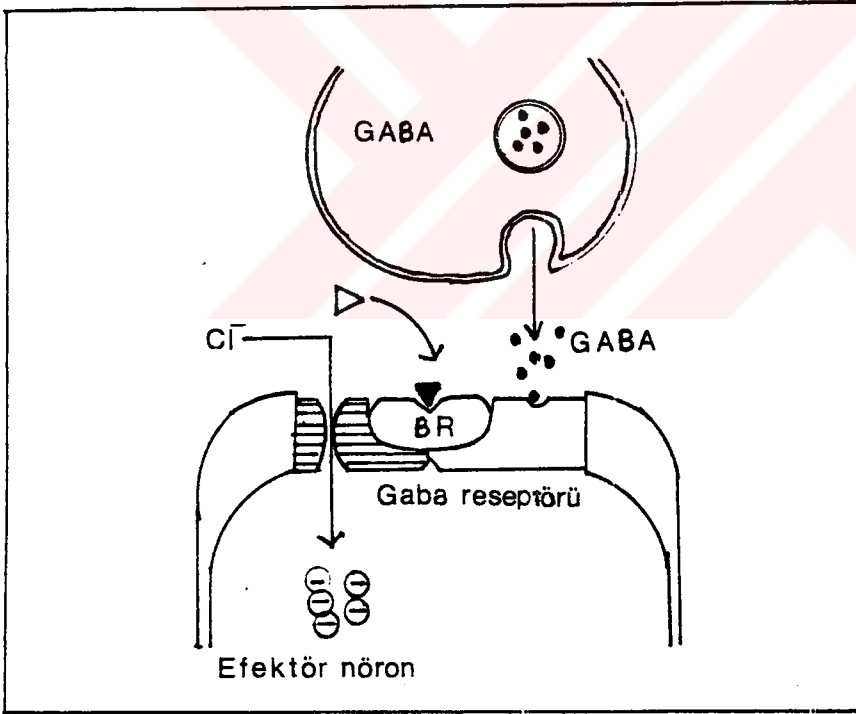
3.Antagonistler :Bunlar agonistlerin ve ters agonistlerin etkisini kompetisyon yoluyla antagonize eden maddelerdir. Flumazenil (Anexate ,RO 15-1788) bu grupta yer alır. 13,16,19,23,26,28,31,32

Şekil 1 de , agonist ,invers (ters ) agonist ve antagonistlerin BZRne bağlanmaları gösterilmektedir.



(Drugs 1988; 35:448 - 67)  
Şekil 1

Klor kanalları morfolojik ve fonksiyonel olarak  $GABA_A$  reseptörlerinin komşusudur.  $GABA_A$  gabaerjik sinapsın presinaptik ucundan sinaptik aralığa salınır, burdan da postsinaptik membrandaki  $GABA$  reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma reseptörün yapısını değiştirir ve klor kanalları açılır. Kanalların açılmasıyla artan  $Cl^-$  akımı, aksiyon potansiyelinin ana iyonu olan  $Na^+$  un içeri girmesini engeller ve sinir hücre membranındaki uyarılabilme durumunu tersine çevirir (inhibitör etki). Böylece sinir hücresi herhangi bir eksitator uyarıya karşı dirençli hale gelir. 17,19,23,26,31 Şekil 2 de ,  $GABA$  reseptörü , BZR ve  $Cl^-$  kanallarının oluşturduğu üçlü kompleks gösterildi.



▽ Flumazenil

BR benzodiazepin reseptörü

▼ benzodiazepin agonisti

$Cl^-$  klörür iyonu

(Data on file, Anexate .1988)

Şekil 2

Bu olayı kompleksin içinde bulunan BZreseptörleri etkilerler. BZRe bir BZ agonisti bağlanırsa ,GABA reseptörlerinin de GABA ya afinitesi artar ve böylece de GABAerjik aktivitede artış olur.BZler klörür kanallarının açılma sıklığını arttıırırlar; ama açık kalma süresini etkilemezler . Ortamda GABA yok ise , BZler klörür kanallarını ve dolayısıyla klor akımını etkileyemezler ve inhibisyon da gerçekleşmez. 19,30

Santral BZRnden başka beyin dışındaki bazı organlarda periferik tipte BZR bulunur.Bunlara P-tipi reseptörler denir.Bu reseptörlerin BZlere afinitesi düşüktür.<sup>19</sup>

Farmakolojik etkilerinin en önemlisi anksiyolizis olup;sedatif ,hipnotik ,antikonvülsan ve myorölaksan özelliklere de sahiptirler . Trankilizanlar ve sedatif-hipnotikler içinde güvenlik indeksi en yüksek olan ajanlardır 17,19,20,21 Doza bağımlı serebral depresyon yaparlar.IV kullanımda düşük dozları bile anterograd amnezi yaparken, sedasyon için oral kullanımlarında bu etki görülmez. Retrograd amnezi yapmazlar.Konvülsiyondaki etkileri, iv barbitüratlarla veya kas gevşeticilerle kıyaslandığında sınırlıdır. Antihalüsinojenik etkilerinden ötürü alkol yoksunluğu sendromunda ve yüksek doz ketaminden sonra ortaya çıkan halüsinasyonların tedavisinde kullanılırlar. Klinik dozlarının analjezik özelliği yoktur.Kas gevşetici etkileri , nöromüsküler ajanların etki mekanizmalarından farklı olarak spinal korddaki aracı nöronları baskılama yoluyladır.Uzun süreli kullanımlarından sonra (özellikle gece sedasyonu için) tolerans gelişebilir. Yüksek dozlarında bile kardiyovasküler sistemi baskılayıcı etkileri yok denecek kadar



azdır. Renal kan akımını ve böbrek fonksiyonlarını çok düşük oranda azaltabilirler. Kardiak outputtaki çok az düşmeye paralel olarak da karaciğer kan akımının yavaşlamasına yol açabilirler. Midazolam hariç, IM enjeksiyonları ağırlıdır. Tedavi amacıyla uzun süre kullanımları psişik değil ama fizyolojik bağımlılık yapar. 17,19,20,33-35

Klinikte kullanılan BZler etki sürelerine göre 3 gruba ayrılırlar<sup>19</sup> :

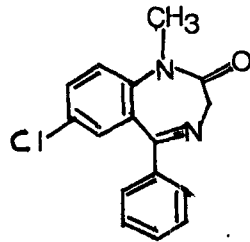
- 1) Uzun etkililer: Diazepam ,klordiazepoksit, klorazepat , prazepam ,halazepam ,medazepam ,flurazepam ve kuazepam .
- 2) Orta etkililer: Oksazepam ,alprazolam ,lorazepam , temazepam ,nitrazepam ve flunitrazepam .
- 3) Kısa etkililer: Midazolam ve triazolam.

Sedasyon ve anestezi amacıyla , anestezi kliniklerinde yaygın olarak kullanılan benzodiazepinler; diazepam, midazolam ve flunitrazepam dır.

DIAZEPAM ( Diazem<sup>R</sup> , Valium<sup>R</sup> )

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

Şekil 3 de kimyasal yapısı görülmektedir.



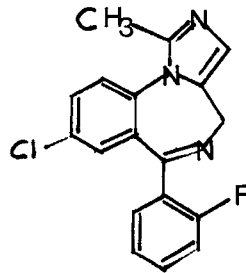
Şekil 3

Diazepam renksizdir,suda erimez,organik solüsyon veya lipit emülsiyon içinde bulunur , mol ağırlığı 285 dir. Plazma proteinlerine % 97-99 bağlanır.Metabolizasyonu sonucu, her ikisi de hipnotik etkiye sahip olan desmethyldiazepam ve oxazepam meydana gelir. Desmethyldiazepam'ın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 100 saattir ( 30-120 ). Myokloni ve solunum depresyonu yapmaksızın rahat ve sorunsuz indüksiyon sağlar.Propylen glikoldeki formu enjeksiyon ağrısı yapar ; emülsiyon preparatı yapmaz.IV kullanımı doza bağımlı anterograd amnezi oluşturur.Oral kullanımdan sonraki anterograd amnezi , tartışmalıdır . Lipofilik karakterleri kuvvetli olduğundan plasentadan geçer. En sık görülen yan etkisi ;uyuşukluk ve yorgunluk, sarhoşluk hissidir.Bazen görme bozukluğu ,baş ağrısı ,konuşma bozukluğu ,bellek zayıflaması ve agresif davranış biçimine de neden olabilir.Fizyolojik bağımlılık yapabilir,uzun süreli kullanımlardan sonra kesilmesiyle " diazepam yoksunluğu sendromu "na yol açabilir .<sup>19,33,34,36</sup> İndüksiyonda 0.3 mg/kg dozda kullanılması önerilmektedir.<sup>6,19-21,33</sup>

**MİDAZOLAM** (Dormicum<sup>R</sup> , Versed<sup>R</sup>)

8-chloro-6(2-fluorophenol)-1-methyl-4H-imidazo (1,5-a) (1,4).

Şekil 4 de kimyasal yapısı görülmektedir.



Şekil 4

1974 de Fryer ve Walser tarafından ilk kez RO 21-3981 adıyla sentezlenmiş olup, klinikte kullanılmaya 1977de başlanmıştır. 24,32 İmidazobenzodizepin derivesi olan midazolam'ın pH'sı 3.3dür.İmidazol halkasındaki 2 pozisyonundaki azot atomunun değişmesiyle daha bazik özellik kazanır ,suda erir. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 3 saat (1.5-5) olduğundan , etki süresi diğer BZlerden daha kısadır .19,37,38

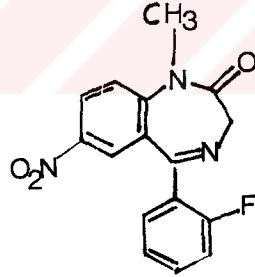
Plazma proteinlerine % 94-95 oranında bağlanır.Hidroklorik, maleik veya laktik asit ile suda eriyen tuz formundadır.Ancak eriyebilirliği pH ya bağlıdır. Ortamın pH'sı 4 ün altında olunca halka reversibl olarak açılır ve suda eriyebilirlik özelliği kazanırken; plazma pH'sında halka kapanır ve lipitte eriyebilirlik özelliğini kazanır. Asidik solüsyonlarla karıştırılmamalıdır. 24,32,33 Oldukça yüksek oranda sedatif-hipnotik potansiyele sahip olup diğer BZler gibi antikonvülsif, anksiyolitik ve yüksek dozlarda da kas gevşetici ve anterograd amnezi özelliği vardır.Diazepamdan daha kuvvetli anterograd amnezi yapar . 4,24,39,40 Anestezi indüksiyonu için 0.2 -0.6 mg/kg dozda kullanılması önerilmektedir .24,33,37,41,47 Karaciğerde mikrozomal oksidasyonla metabolize olup 3 tip metaboliti ortaya çıkar:

1. Ana metaboliti  $\alpha$ -hydroxymidazolam olup,midazolamın % 20 si kadar aktiftir ve elim.yarı ömrü 1 saat kadardır.
2. 4-hydroxymidazolam
3. 1-hydroxymethyl 4 hydroxy midazolam.Bu ikisi aktif değildir.Tüm metabolitleri idrarla glukuronid bileşikleri halinde, % 5 den azı ise değişmeden idrarla atılır. 32,37

Sağlıklı kişilerde herhangi bir hemodinamik bozukluğa yol açmazken, anestezi altında ve kan basıncı yüksek hastalarda , kalp hızında hafif artışa ,ortalama arteriyel basınçta hafif düşmeye neden olur.Terapötik dozları (0.1 mg/kg), santral depresyon yoluyla solunum hızını arttırıp,tidal volümde minimal azalmaya yol açar. <sup>24,32,37</sup> Plasental bariyeri geçişi çok az olduğundan gebelerde premedikasyonda kullanılabilir .<sup>37,38</sup> Yan etkisi yok veya önemsiz denecek kadar azdır.Bütün bu özellikleri nedeniyle, poliklinik anesteziinde kullanılabilecek en iyi benzodiazepindir. <sup>4,24,32,42-44</sup>

#### FLUNITRAZEPAM (Rohypnol<sup>R</sup>)

5(2fluorophenyl)-1,3dihydro-7-nitro-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-1. Şekil 5 de kimyasal yapısı görülmektedir.



Şekil 5

Anestezide hipnotik ve sedatif olarak kullanılır. Molekül ağırlığı:313.3 tür.% 80 oranında plazma proteinlerine bağlanır.Eliminasyon yarı ömrü ortalama 25 ( 15-35 ) saattir. En önemli metabolitleri olan N-demetil ve 7 -amino deriveleri inaktifdirler.% 80-90 idrarla,%10 feçesle atılır.Toleransı çok iyi

olup toksik yan etkisi yoktur. Anterograd amnezi yapıcı etkisi diazepamdan daha kuvvetli , midazolamdan zayıftır.Diazepam gibi organik çözücülerde bulunur. Premedikasyon veya anestezi indüksiyonunda 0.015-0.030 mg/kg dozlarda kullanılır.Solunum sistemi ve kardiovasküler sistem üzerine etkisi minimal ve önemsizdir. 33,45

#### **BENZODİAZEPİN ANTAGONİSTLERİ:**

BZ antagonistleri kimyasal yapılarına göre beş grupta toplanır <sup>46</sup> :

1. B-karbolinler.(B-CCE ve 3-HMC)
- 2.Pyrazolo-quinulionlar (CGS-8216)
- 3.İmidazobenzodiazepinler (RO 15-1788)
- 4.İmidazopyridinler (EMD 39593 ve EMD 41717)
- 5.Purinler (inosine)

CGS-8216 sadece BZleri değil,barbitüratları ve meprobamati da antagonize eder.BCCM ve BCCE konvülsan etki oluştururlar. Diğer antagonistler RO 15-1788 kadar selektif değillerdir ve farmakolojik etkileri de Ro 15-1788 e benzememektedir.Henüz klinik kullanımları olmayıp ,deneme aşamasındadırlar.<sup>35,46</sup> Klinikte sadece RO 15-1788 = Flumazenil = Anexate<sup>R</sup> kullanılmaktadır.

## FLUMAZENİL:

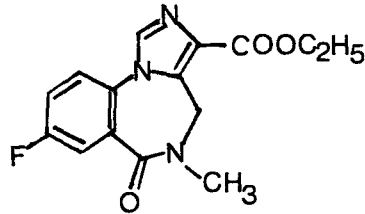
### Tarihçe:

Atmışlı yılların başında ROCHE laboratuvarlarında antibiyotik ve antikanserojen özellikli bir maddenin (Anthramisin) araştırılması sırasında bu maddenin, invitro olarak BZRne bağlandığı, invivo olarak benzodiazepinlerin klinik özelliklerine sahip olmadığı gösterildi. Toksikitesinin yüksek oluşu nedeniyle antibiyotik olarak da klinik kullanıma girmedi. BZRne bağlandığı halde, klinik olarak inaktif oluşu şaşırtıcıydı. Bunu izleyen yoğun çalışmalar sonucunda bu maddenin antagonist olduğuna karar verildi. Böylece 1979 da flumazenil (F) spesifik bir benzodiazepin antagonisti olarak Haefely ve Hunkeler<sup>23,31</sup> tarafından sentezlendi.

Flumazenil ile ilk klinik deneyimler ise 1981 de başladı. 1987de de çok spesifik bir BZR antagonisti olarak klinik kullanımda yerini aldı.<sup>23,31,32</sup>

### Kimyasal yapı ve özellikleri:

Kimyasal olarak Ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4 H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepine-3-carboxylate. yapısında olup, kapalı formülü C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> dür. Şekil 6 da kimyasal yapısı gösterilmiştir.



Şekil 6

Ticari ismi Anexate<sup>R</sup> dır. Anexate ampullerinde ,sodyum klörür,disodyum edetate,asetik asit,sodyum hidroksit ve steril su içinde sıvı halde flumazenil bulunur.5 ml(0.5 mg) ve 10 ml(1mg.)lık IV kullanım için ampuller halindedir.<sup>26</sup>

%0.9 NaCl,%0.45 NaCl içindeki %2.5 dekstroz ve % 5 dekstroz ile infüzyon yapılabilir,karıştırılabilir. Bu solüsyonlardan herhangi biriyle hazırlanan Anexate<sup>R</sup> (flumazenil) 24 saat oda ısısında stabildir.PVC den yapılan infüzyon şişesi ve setlerinden absorbe olmaz.<sup>26</sup>

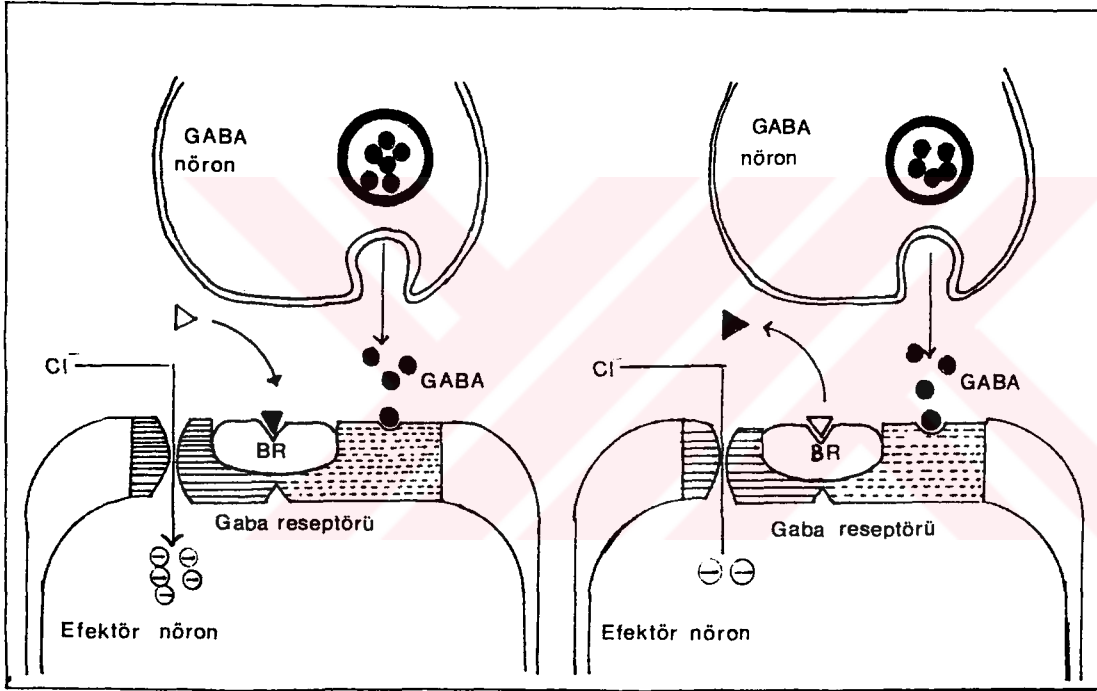
**Fizikokimyasal özellikleri:**

Molekül ağırlığı.....	303.30
Erime noktası.....	200°C
Partisyon katsayısı.....	14
pKa.....	1.7
Eriyebilirlik(ph 7.4,fosfat tamponda)...	0.42 mgr/lt
pH.....	4
Eliminasyon yarı ömrü.....	0.86-1.16 h(≈53 dk)
Distrübisyon yarı ömrü.....	≤ 5dk.
Distrübisyon volümü.....	0.95 lt/kg
Total klirens.....	1 lt/dk.
Karaciğerden atılma oranı.....	% 60
Proteinlere bağlanma .....	% 50
Bioyararlılık	
Parenteral.....	≈% 100
Oral.....	% 16
Plazma peak düzeyi.....	5 dk

26,29,32,37,47

**Etki Mekanizması:**

Flumazenil BZ antagonisti olup;agonist ve invers agonistlerin tüm santral etkilerini kompetitif mekanizma ile BZRe bağlanarak inhibe eder. 13,16,26,29,36,37,47-51 Şekil 7 de flumazenilin ,etki mekanizması şematize edilerek gösterilmiştir.



- ▽ Flumazenil  
▼ benzodiazepin agonisti  
BR benzodiazepin reseptörü  
Cl<sup>-</sup> klörür iyonu

(Data on file, Anexate .1988)

Şekil 7



Periferik BZ reseptörlerine etkili değildir .<sup>29</sup> GABA reseptörlerinin Cl<sup>-</sup> kanalları üzerine etkilerini değiştirmez. Flumazenil ,BZleri antagonize ederken, kinetiğini etkilemeden reseptör düzeyinde etkileşime girer ; BZ eliminasyonunu arttırmaz. 13,44,36,37,52 Antagonist etkisi BZlerden önce,birlikte veya sonra verilmesinden bağımsızdır .<sup>29,37,47, 53</sup> İnsan beyinde pozitron emisyon tomografi tekniği ile yapılan çalışmalar sonucunda, BZRnin % 50 sini işgal etmek için 10nmol/kg flumazenil gerektiği saptanmış olup, bu doz yaklaşık 0.5 mg. flumazenil'e eşdeğerdir. 37,47

#### Yıkılım ve dağılım:

Karaciğerde mikrozomal oksidasyonla hızla hidroksile olup , serbest karboksilik asit derivelerine ( RO 15-3890) dönüşür.İnaktif olan RO 15-3890 da hemen glukuronide dönüşür. %90-95 i bu şekilde idrarla atılırken %0.1 den azı da değişmeden atılır.

%40-50 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Kan beyin bariyerini hızla geçer. IV verilimi takiben beyindeki dağılımı , pozitron emisyon tomografi ile çalışılmış ve IV verilimi takiben maksimum serebral konsantrasyona 5-8 dakikada ulaşıldığı gösterilmiştir .<sup>13,16,29,37</sup>

#### Farmakolojik özellikleri:

IV 0.007mg/kg (0.25-0.5 mg) flumazenil,klasik BZ agonistlerinin terapötik dozlarını antagonize etmeye yeterlidir.<sup>13,29</sup> IV verilimden sonra etkisi hızla başlar.Etkinin süresi kullanılan doza,önceden verilen BZ türü ve dozuna bağlıdır.Düşük dozda verilirse BZRnin reversibl blokajı sınırlı olurken yüksek dozda ( 5-100 mg.) intrensek aktivite (parsiyel

agonistlik) görülür.Bu özellikle deneysel hayvan çalışmalarında açıkça görülmüştür. 26,37

### Tolerans ve Toksikite:

Akut toksisiteye ait fare ve kobay çalışmaları sonucu,non-letal en yüksek dozları (MT) ve klinik dozları (CD) nın oranı,terapötik indeksi verir:  $TI = MT/CD$  .

Flumazenil'in TI'i midazolam'dan 10 kez , pentotal'den 30 kez fazla olarak bulunmuştur.<sup>29,32,47</sup> Flumazenil'in maksimum tolere edilebilen dozu , klinik dozunun (0.02mg/kg) 3000 mislidir.Bu orana bakıldığında insanlarda risk oldukça düşüktür.Teratojenik , mutojenik ve karsinojenik etkiler için yapılan hayvan çalışmaları sonucunda da bu tür etkiler görülmemiştir.<sup>26</sup>

### Endikasyonları:

1. BZlerin indüksiyon ve idamede kullanıldığı genel anestezi olgularında uyanmayı sağlamak amacıyla,
2. Sedatif amaçla BZ kullanılan kısa tanısal cerrahi ve bölgesel anestezi olgularında,sedasyonu kaldırmak için,
3. Yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventile edilen , ve BZ ile sedasyonu sağlanan olgularda , ventilatörden ayırmada,
4. İntihar ,kaza veya tedavi amacıyla yüksek doz BZ alan olgularda BZlerin istenmeyen etkilerinin antagonizması için,
5. Etkenin belli olmadığı koma olgularının ayırıcı tanısında,
6. Hepatik ensefalopatilerde ;santral sinir sistemi depresyonunun düzeltilmesinde,
7. Ethanol intoksikasyonunda ,ethanol'ün santral sinir sistemindeki etkilerini antagonize etmek için kullanılır. 16,29,31,37

**Dozaj ve verilim şekli :**

Başlangıç dozu olarak 0.2 mg., IV yoldan 15 sn içinde yavaşça verilir ve istenen uyanma sağlanana dek 1 dk.ara ile 0.1 mg. eklemelerle devam edilir . Total 1 mg.a dek çıkılabilir . Standart etkili doz 0.3-0.6 mg. arasındadır. 16,26 Önce en düşük dozla başlanıp, 0.1 mg.lık eklemelerle tedaviye devam edilmesi (titrasyon metodu ) ideal bir verilmiş tarzı olup , böylece yan etki insidansında da azalma olur 13,16,29,31,35,44 Uyanma istenilen düzeyde olmaz ya da gecikirse, tekrarlanan flumazenil dozları kullanılabileceği gibi, 0.1-0.4 mg/h gidecek şekilde infüzyon da yapılabilir. 13,54

Çeşitli hayvan çalışmalarında intravenöz , intraperitoneal, oral ve intraserebroventriküler verilimlerinin hepsinde BZlere antagonist etki görülmüştür. 16 Ancak klinikte sadece IV yoldan uygulanır.

**Klinik Etkisi:**

Sağlıklı kişilerde hiçbir hemodinamik bozukluğa yol açmaz. Plasebo ile kıyaslandığında hemodinamik değerlerde minimal ve klinikte anlamı olmayan bir düşme yapar.Kardiak sorunu olan ve kardiak cerrahi geçiren olgularda rahatlıkla kullanılır. 16,32,37,49,55-59

BZlerin neden olduğu solunum depresyonunu hızla düzeltirken , opioidlerin yaptığı depresyona etkisizdir.<sup>32</sup> Opiatlarla beraber BZ kullanılan ve solunum depresyonu görülen olgularda flumazenilin solunum depresyonunun BZlere ait kısmını düzelttiği, hatta böyle bir durumda opioid antagonistlerinin değil ; flumazenilin kullanılması gerektiği de belirtilmiştir.<sup>16</sup> Tek başına kullanımı apneye neden olmaz.<sup>32</sup>

Yan etkiler:

Flumazenil ile yapılan birçok çalışmada , BZ lerin etkisini çok iyi antagonize ettiği ve hiçbir yan etkisi olmadığı bildirilmekle beraber <sup>60-63</sup> bazı çalışmalarda hafif ve kısa süreli yan etkilerin olduğu bildirilmektedir. <sup>29,50</sup> Bu çalışmalarda belirtilen yan etkiler ; bulantı, kusma, başağrısı, başdönmesi, titreme ve ajitasyondur . Ancak bu yan etkiler geçicidir ve tedavi gerektirecek kadar ciddi değildir.Yan etki oranı sedasyonun reversinden çok ,genel anestezi reversinde görülmektedir.

Flumazenilin yarı ömrü ,kullanılan BZ lerden kısa olduğundan, resedasyon görülebilir. <sup>32,48,62,64-67</sup> Bu konuda görüş birliği olmayıp ,başka çalışmalar sonucunda BZler normal dozlarında , hastanın yaş ve klinik durumuna uygun kullanılırsa ve flumazenil de titrasyonla verilirse , resedasyonun oluşmayacağı bildirilmektedir. <sup>44,45,68-73</sup> Resedasyonun görülmesinin kullanılan benzodiazepinlerle flumazenil arasındaki ilişkiye bağlı olduğuna dair görüşler de ileri sürülmüştür. <sup>37,72</sup> Ayrıca, resedasyondan kaçınmak için başlangıç bolus veriliminden sonra infüzyon olarak devam edilmesi de önerilmektedir. <sup>56</sup>

BZ tedavisindeki epileptik hastalarda ve BZ allerjisi olanlarda ,kontrendikedir. <sup>44</sup>

#### POSTOPERATİF MENTAL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ :

Mental durumun değerlendirilmesinin amacı ,rezidüel etkileri gözlemleyerek anestezi den çıkış derecesini belirlemek ya da anestezi ve cerrahinin neden olduğu mental değişiklikleri saptamaktır.Bu değişiklikler anestetik ajanın kendisine ,vücutta oluşturduğu fizyolojik değişikliklere , mental stres ya da fiziksel hastalık gibi anestezi sırasında mevcut faktörlere bağlı olabilir. <sup>74,75</sup>

Değerlendirmenin amacı ,poliklinik hastalarını genel anestezi sonrasında izlemek gibi klinik ; ya da ilaç ve tekniği değerlendirmek gibi deneysel amaçlı olabilir <sup>75</sup>.

Postoperatif mental değişiklikler anestetik ajanlara , anestezinin merkezi sinir sisteminde oluşturduğu değişikliğe, anestezi ve cerrahi esnasında veya sonrasında beyin ya da fonksiyonlarının hasara uğramasına bağlı olarak oluşabilir. Bu değişiklikler psikolojik ve fizyolojik testler yardımı ile kişinin psikiyatrik durumunda ,sosyal zeka , algı ve becerilerinde oluşan değişimlerin ölçümüyle görülür <sup>75</sup>

Cerrahi öncesi ve cerrahi sonrasında kullanılacak olan psikometrik testin seçimi, testin standardizasyonu ,uygulama süresi ,objektifliği puanlama kolaylığı gibi pratik faktörler esas alınarak yapılmalıdır. <sup>75,76</sup>

Test seçiminde , testin aşağıda belirtilen özellikleri taşımasına özen gösterilmelidir .<sup>74</sup>

1. Test her tür operasyon geçirmiş hastada kullanılabilmelidir.Örneğin göz operasyonlarından sonra görme becerisi isteyen testler,el-parmak operasyonlarından sonra da el becerisi gerektiren testler kullanılamaz.

2. Test yeterli uzunlukta olmalı, ne uzun ne de kısa olmamalıdır,
3. Hastanın ilgisini çekmelidir.
4. En ufak bir değişimi saptayacak kadar hassas olmalı.
5. Toplum standardizasyonu sağlanmış olmalı.
6. Basit, kolay ve anlaşılabilir olmalı.
7. Kişiler arası tepki farklılıkları minimal olmalı
8. Öğrenmeden etkilenmesi en az düzeyde olmalı veya etkilenmemelidir.

Testlerden ayrı ve basit olarak uyanmayı değerlendirebilecek bazı klinik kriterler de mevcuttur. Bunlar relatif olarak duyarsız ancak tek başına ya da grup halinde kullanılan ve güvenilen kriterler olup; başlıcaları:

- Uyarılabilme,
- Kirpik refleksinin geri dönüşü,
- Gözlerin spontan ya da emirle açılması,
- Sorulara cevap verme,
- Mantıklı konuşabilme,
- İstenince oturabilmedir.

Psikolojik testler kabaca, yüksek seviyeli mental fonksiyonları ölçenler ve bu fonksiyonlarla motor fonksiyonları birlikte ölçenler başlığı altında toplanabilir. Ancak bu ayırım motor testlerin çok karmaşık olabileceği göz önüne alınacak olursa her zaman doğru olmayabilir.

Korttilla <sup>77</sup> , klinikte kullanılan testleri 3 grupta toplamıştır :

- A. Klinik testler
- B. Psikomotor testler

### C. Kağıt-kalem testleri

#### A. KLİNİK TESTLER:

Hastanın uyandığını gösteren ilk klinik bulgular; kirpik refleksinin ,yeterli hava yolu açıklığının ve yutkunmanın olmasıdır <sup>75</sup>. Bu bulguların varlığı gözlemlendikten sonra uygulanan testler aşağıda belirtildiği gibi olup ,çalışmada kullandığımız testler ayrıntılı anlatılmıştır <sup>77</sup>.

1.Yardımsız oturabilme

2.Düz çizgide yürüyebilme

3.Romberg's testi

4.Horizontal nistagmus

5.Post rotatuar nistagmus

6.Kibrit çöpü toplattırma

#### B. PSİKOMETRİK TESTLER:

1.Geriye sayma <sup>78,79</sup>

3.Geri heceleme <sup>78</sup>

4.Bender El-yüz testi <sup>75</sup>

5.Vizüel persepsiyon testi (GörseI algılama testi) <sup>77</sup>

6.4 tercihli reksiyon zamanı (4-CRT) <sup>78,80</sup>

7.İşitsel algılama testi <sup>36,81</sup>

8.Resimli kart testi: Bu test 1981 de Bethune <sup>82</sup> tarafından belleğin hatırlama gücünü ölçmek için kullanılmıştır. Test iki türlü uygulanabilir.İlk uygulama şeklinde , herbirinde 9 farklı obje resmi çizili olan 4 adet karttan bir tanesi olgulara 1-2 dakika gösterilip aklında tutması istenir.Daha sonra olguların dikkati konuşturarak , sorular sorarak veya operasyon hakkında konuşarak dağıtılır. 10 dk. sonra hatırladığı objeleri söylemesi istenir.Doğru hatırlanan her obje için 1 puan verilir .

Yanlış hatırlamalar ve hatırlanamayan objeler için puan verilmez. Testin bitiminde toplam puan sayısı , test skorunu verir.

İkinci uygulama şeklinde ise ilk kartlara ek olarak , herbirinde 15 farklı obje olan ve ilk eşkartlardaki objeleri de içeren 4 kart daha kullanılır. Bu uygulama türünde de , 1. aşamada 9 objeli kartlardan birisi 1-2 dk. gösterilir. 10 dk. sonra hatırlaması istenir . Hatırlanmayan her obje için 2 ceza puanı verilir. İkinci aşamada objelere ait sözel ipuçları verilir , tekrar hatırlaması istenir.Yine hatırlanmaz ise , hatırlanmayan her obje için 3 ceza puanı daha verilir.Üçüncü aşamada birinci karttaki objeleri de içeren 15 objeli bir diğer kart gösterilerek, ilk karttaki objeleri göstermesi istenir.Yine hatırlanmayan her obje için bu kez 4 ceza puanı verilir.Sonuçta ceza puanları toplanıp değerlendirme ve skorlama yapılır.Maksimum ceza puanı her obje için 9,her kart için 81 dir.

Postoperatif amnezi ,bozulmuş kortikal fonksiyonun bir göstergesidir ve ancak cerrahi işlem sonrası diğer tüm kortikal fonksiyonlar tamamen düzeldikten sonra ortaya çıkarılabilir . Resimli kart testi,yeterli düzeydeki kortikal fonksiyonu ölçme testlerinin birçok özelliklerine sahip olup, postoperatif hafıza bozukluğunun derece ve tipini ölçmeye yarar.Çok az gerece gereksinim duyulduğu için uygulaması kolaydır. Zeka düzeyiyle çok ilintili olmadığından oldukça sık kullanılır. Anestezi sonrası , anterograd amneziyi belirlemede etkili testlerdendir. 75,79,82,83

9.Digit-span 75,78,82

10.Tachistoscope testi 75,78

11.Maddox wing testi 75,84



- 12.Flicker Fusion testi 36,48,50,75,85
- 13.Ball bearing testi (Bilya toplama testi) 82,86
- 14.Peg board testi (Takoz tahtası) 75,87
- 15.Para tanıma ve sayma testi 88
- 16.Araç sürme denemesi (driving simulator) 75,89
- 17.Post-box testi 70,86

**KAĞIT - KALEM KULLANILAN TESTLER:**

- 1.Yazıdan "p" harflerinin ayıklanması(p deletion) 75,86,89,90
- 2.Bourdon-Wiersma testi 77
- 3.Bender Motor Gestalt testi 75-76
- 4.Labirent testi 89,91

**SKORLAMA TESTLERİ:**

1.Modifiye Steward Skalası: Bu sistem ilk olarak Steward tarafından kullanılmış, sonraları Robertson ve ark tarafından modifiye edilmiştir.<sup>92</sup> Postoperatif dönemde olguların bilinç düzeyi , hava yolu kontrolü ve amaca uygun motor aktivitesi gözlemlenerek skorlar verilir .Değerlendirmede maksimum skor olan 9 ,tam uyanıklığı gösterir.Postoperatif dönemde istenen zaman aralıklarıyla tekrarlanabilir.Uygulanışının oldukça basit olması , ek malzeme gerektirmemesi ve objektif bir test oluşu nedeniyle uyanma döneminin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır 83,93

- 2.Postoperatif Performans Skorlaması 45,62,67,94
- 3.Glasgow Koma Skalası 56,95
- 4.Lineer Analog Skala 94
- 5.Apgar Benzeri Postanestezik Derlenme Skalası 43,74
- 6.Kısa Kognitif Muayene :Özellikle organik mental bozuklukları tanımlamak ve izlemek amacıyla psikiyatride sık kullanılan bir

testtir.Oryantasyon (yer,zaman,meKan ,vücut) , dikkat,hafıza, genel bilgi,hesaplama ile ilgili toplam 28 sorudan oluşan bir testtir.Test sonucu doğru sorulara cevap verilir,maximum puan 59 dur.Kapsadığı alt kategorilere göre bölünerek kullanılabilir. Güvenilirliği ve geçerliliği deneylerle kanıtlanmış olmasının yanısıra ,uygulanması son derece kolaydır . 96,97



## GEREÇ VE YÖNTEM :

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji A.B.D da, 1991 yılı Eylül-Aralık aylarında yapıldı. Elektif, küçük ve orta dereceli jinekolojik girişimler için anestezi verilen, ASA sınıflandırmasına göre I. veya II. grupta yer alan 80 kadın olgu çalışma kapsamına alındı. (Tablo I ve II) Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, BZ allerjisi olanlar, sürekli BZ kullananlar, alkol ve ilaç bağımlılığı olanlar, kooperasyon kurulamayan olgular çalışmaya alınmadı.

Olgular , premedikasyon verilmeksizin operasyon saatinden en az yarım saat önce bekleme odasına alındılar. Burada hastalara uygulanacak anestezi ve testler hakkında bilgi verilip, izinleri alındı. Anamnez ve fizik muayeneden sonra tüm olgulara 20-22 numaralı intraket ile el sırtından venöz yol açılıp, % 5 Dekstroz infüzyonuna başlandı. Olguların sistolik ve diastolik kan basınçları Riva-Rochi metodu ile (sfigmomanometre, ERKA, Germany) ölçülürken , ortalama kan basınçları formüle göre hesaplandı. Kalp hızı monitörden ( Diascope 2 Type 2011 DENMARK) takip edildi. Solunum sayısı , intratrakeal entübasyon yapılmayan olguların tüm dönemlerinde ve entübasyon yapılan olguların pre ve postoperatif dönemlerinde göğüs hareketleri 1 dakika izlenerek saptandı. İntratrakeal entübasyon yapılan olguların solunum sayıları , peroperatif dönemde anestezi cihazındaki ventilatör (Dameca-DENMARK ) frekans göstergesinden izlendi.

Bu dönemde olgular , tidal volüm = kg x 10ml ve dakika solutma frekansı 12 olacak şekilde solutuldu.

#### Hastaların Gruplandırılması:

80 olgunun 40 ına Dilatasyon-küretaj=D&C (Grup A) ,40 ına da Laparaskopi (Grup B) operasyonları uygulandı.Her grup, anestezide ve uyandırmada kullanılan ajanların cinsine göre rastgele 10 ar olguluk alt gruplara ayrıldı.

#### Grup A:

- 1-Diazem + Flumazenil (D+F) (n=10)
- 2-Diazem + Plasebo (D+P) (n=10)
- 3-Midazolam + Flumazenil (M+F) (n=10)
- 4-Midazolam + Plasebo (M+P) (n=10)

#### Grup B:

- 5-Midazolam + Flumazenil (M+F) (n=10)
- 6-Midazolam + Plasebo (M+P) (n=10)
- 7-Flunitrazepam + Flumazenil (F+F) (n=10)
- 8-Flunitrazepam + Plasebo (F+P) (n=10)

#### Anestezi indüksiyon ve idamesi:

A grubundaki olguların tümüne analjezik olarak alfentanil; indüksiyonun başlangıcında 7  $\mu$ /kg.(IV) verildi.1 dakika sonra 1. ve 2. gruptakilere 0.3 mg/kg diazepam 3. ve 4. gruptakilere ise 0.2 mg/kg midazolam, IV yavaş enjeksiyonla verildi.1 dk. sonra cerrahi işlem başlatıldı. Olgular cerrahi işlem süresince spontan solunumla hava soludular. Olguların ağrı duyması ve/veya uyanıklılık hallerinin olması durumunda, indüksiyonda kullanılan analjezik ve /veya anestetik ajan,ilk dozlarının yarısı olacak şekilde IV verildi.

B grubundaki olguların da tümüne analjezi amacıyla alfentanil indüksiyon başlangıcında 7  $\mu$ /kg.IV verildi.1 dk. sonra 5. ve 6.

gruptakilere 0.2 mg/kg midazolam, 7. ve 8. gruptakilere ise 0.03 mg/kg flunitrazepam ve kasgevşetici olarak tüm gruplara atrakuryum 0.5 mg/kg verilip; ortalama 2 dk. sonra entübasyon yapıldı. Inhalasyon ajanı kullanılmayıp, anestezi idamesi % 66/33 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> ile ve gerektiğçe indüksiyonda kullanılan analjezik ve/veya anestetik ajanların başlangıç dozlarının yarısıyla sürdürüldü.

Operasyonun bitimini takiben olgular ekstübe edilip, 5 dk. % 100 O<sub>2</sub> ile solutulduklar . Solunumu yeterli olmayan olgulara ise, ekstübasyondan önce 0.5 mg. Atropin ile birlikte 1 mg. Prostigmin IV yoldan verildi. Olgular sonraki değerlendirmeler için uyanma odasına alındılar.

**Postanestetik evrede olgulara yaklaşım:**

Antagonist verilimi için olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Yarısına (Grup A:1 ve 3, Grup B: 5 ve 7) flumazenil, diğer yarısına da (Grup A:2 ve 4, Grup B 6 ve 8) plasebo IV yoldan verildi. Plasebo olarak serum fizyolojik kullanıldı. Flumazenil ve plasebo içeren solüsyonlar ,10 ml. lik enjektörlere, çalışmacının objektifliğini bozmamak amacıyla bir başkası tarafından hazırlandı.(Çift kör yöntem) Antagonist uygulaması, başlangıçta 15 sn.de 2 ml. verilip, uyanma durumuna göre 60 sn. aralarla 1 ml. eklemeler yapılarak gerçekleştirildi (titrasyon yöntemi). Kullanılan miktar , toplam ml. olarak kaydedildi.

**Olguların preop., perop. ve postop. evrelerde değerlendirilmeleri:**

1. Olguların eğitim durumları, alışkanlıkları (ilaç, sigara, alkol), allerjik öyküleri, halen olan veya geçirilen operasyon ve hastalıkları preoperatif evrede sorularla belirlendi.

**2. Arteriel kan basıncı:** Tüm olguların preoperatif 30.dk.(I.

evre),peroperatif 10.dk.(II. evre),postoperatif antagonist veriliminden hemen önce(III. evre),antagonistten 10 (IV. evre) ve 30 dk.(V. evre) sonra olmak üzere toplam 5 kez arteriel kan basınçları ,önceden değinilen yöntemle Ölçülüp, ortalama kan basıncı formüle göre  $(OAB = DB + (SB - DB) / 3)$  hesaplandı.

3.Kalp atım hızı: |

| Yukarda belirtilen zamanlamalarla

4.Solunum sayısı | ölçüldü.

5.Sedasyon skoru: |

Sedasyon skorları Tablo III de gösterildiği gibi değerlendirildi.

6.Kısa kognitif muayene: Anestezi başlangıcından 30 dk. önce ve antagonist ajanın veriliminden 30 dk sonra ,soru-yanıt şeklinde uygulandı. Tablo IV da belirtilen sorulara verilen doğru yanıt sayısına göre , toplam skor belirlendi. Bu testteki 1.,2.,3.ve 4. sorular oryantasyon ile; 5.,6., ve 8. sorular kısa dönem hatırlama ile ,7. soru ise bedenin sağ-sol yarısını ayırd etme ile ilgili olup; olguların antagonistten sonraki oryantasyon, adaptasyon ve bellek durumlarını değerlendirmek ve preoperatif durumları ile kıyaslamak amacıyla kullanıldı.

7.Resimli kart testi: Preoperatif 30. dk. da, antagonist veriliminden 30 ve 60 dk. sonra ,olguların uzun dönem hatırlama durumlarını değerlendirmek ve antagonist ajanın anterograd amnezi üzerine etkisini göstermek amacıyla uygulandı.Şekil 8 de gösterilen, toplam 9 adet obje çiziminden oluşan kart, 1 dk. süre ile gösterilip olgulardan şekilleri akılda tutmaları ve.10 dk.

sonra da hatırladıklarını saymaları istendi.Doğru hatırlanan her obje için 1 puan verilip,maksimum skor 9 olarak belirlendi.

8.Modifiye Steward Skalası: Antagonist ajanın veriliminden hemen önceki zaman 0. dk. olarak belirlenip; 0.,2., 3.,5.,10.,15. ve 30. dakikalarda, olguların bilinç,havayolu ve motor aktivitelerinin iyileşme süreçlerini belirlemek amacıyla uygulandı. Tamamen gözleme dayalı olan bu skalada belirli kriterlere puanlar verilip, toplam skor hesaplandı. Modifiye Steward Skalası Tablo V de gösterilmiştir.

9.Kooperasyon ve algılama zamanı: Bunun için antagonist ajan verildikten sonra, komutla el sıkma ve başını kaldırma süresi ile başını 5 sn. tutabilme yeteneğine bakıldı.

10.Retrograd amneziye ait sorular: Postoperatif 1.saatte Tablo VI da gösterilen sorular olgulara sorulup, dört soruya da "evet" yanıtı verilirse retrograd amnezi lehine değerlendirildi.

Postoperatif dönemden olgular taburcu edilene dek geçensüre içindeki yan etkiler belirlenip, kaydedildi.Olgular postoperatif 2 saat süreyle gözlem altında tutulup, tam iyileşme saptananlar evlerine gönderildiler.

Çalışmamızda gruplardaki verilerin ortalamaları (X) ve ortalamaların standart hataları (SX) hesaplanarak,olgulara ait kardiyorespiratuar özellikler ve kullanılan ajanlar için Student-t ve varyans analizi ;sedasyon skorları ,modifiye steward skalası,kısa kognitif muayene ve resimli kart testleri için chi-kare ; kooperasyon-algılama zamanı için varyans analizi testleri uygulanarak istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı.  $p<0.05$  önemli ,  $p<0.005$  çok ileri düzeyde önemli olarak kabul edildi.

TABLO :I DİLATASYON-KÜRETAJ OLGULARINA AİT ÖZELLİKLER,KULLANILAN AJANLAR, OPERASYON SÜRELERİ

NO	OLGU	PROTOKOL	YAŞ (yıl)	AĞIRLIK (kg)	IV ANESTETİK ve DOZ(mg)	IV ANALJEZİK ve DOZ(μgr)	ANTAGONİST ve DOZ(ml)	OPERASYON SÜRESİ(dk)
1	G.B.	19509	38	59	D 30	A 500	F 4	13
2	E.F.	18849	45	55	D 25	A 400	F 5	11
3	K.A.	21333	24	63	D 20	A 500	F 2	14
4	G.Ö.	26310	38	91	D 35	A 650	F 3	14
5	E.Ş.	17882	37	66	D 30	A 500	F 5	10
6	A.E.	26588	19	48	D 15	A 300	F 4	8
7	F.T.	26711	30	70	D 20	A 500	F 2	10
8	N.Ö.	26702	27	65	D 20	A 450	F 2	12
9	D.Ç.	24069	26	68	D 20	A 450	F 3	12
10	Ç.D.	24094	23	60	D 25	A 400	F 4	11
11	H.Ü.	18078	46	58	D 20	A 400	P 10	13
12	S.D.	67441	25	65	D 20	A 450	P 10	12
13	İ.S.	27141	33	58	D 20	A 400	P 10	10
14	M.Ö.	17972	26	54	D 20	A 400	P 10	11
15	E.Ö.	18972	41	56	D 20	A 400	P 10	12
16	S.A.	20892	25	65	D 20	A 450	P 10	10
17	N.A.	26793	38	76	D 25	A 500	P 10	14
18	H.Y.	60527	37	65	D 20	A 450	P 10	10
19	K.D.	26802	27	63	D 20	A 400	P 10	10
20	N.D.	67441	41	80	D 32	A 500	P 10	14
21	F.H.	16140	18	53	M 15	A 400	F 2	14
22	E.T.	24058	61	54	M 11	A 400	F 2	13
23	A.S.	27214	63	65	M 13	A 450	F 4	9
24	A.Ş.	27268	36	56	M 12	A 450	F 3	11
25	L.E.	26813	41	60	M 12	A 400	F 2	13
26	F.A.	26680	27	69	M 14	A 500	F 5	12
27	S.B.	24848	28	46	M 10	A 250	F 3	10
28	Ş.A.	26657	32	55	M 12	A 400	F 2	11
29	C.D.	19509	37	62	M 13	A 450	F 3	14
30	B.C.	440316	22	56	M 12	A 400	F 2	12
31	N.A.	27364	47	57	M 12	A 400	P 10	10
32	F.K.	19028	19	57	M 12	A 400	P 10	14
33	K.O.	26874	28	60	M 12	A 400	P 10	10
34	M.E.	16582	45	60	M 12	A 400	P 10	10
35	S.K.	26831	26	50	M 10	A 350	P 10	9
36	N.G.	19603	39	56	M 12	A 400	P 10	10
37	H.S.	16582	28	65	M 13	A 450	P 10	9
38	S.C.	440327	33	60	M 12	A 450	P 10	10
39	Z.Y.	26802	36	70	M 15	A 500	P 10	12
40	Y.Ö.	27972	22	60	M 12	A 400	P 10	14

Antagonist ajan F=Flumazenil ,P=Plasebo ,Analjezik ajan A=Alfentanyl ,Anestetik ajan D=Diazepam ,M=Midazolam



TABLO II : LAPAROSKOPI OLGULARINA AIT ÖZELLİKLER ,KULLANILAN AJANLAR VE OPERASYON SÜRELERİ

NO	OLGU	PROTOKOL	YAŞ (yıl)	AĞIRLIK (kg)	IV ANESTETİK ve DOZ(mg)	IV ANALJEZİK ve DOZ( $\mu$ gr)	ANTAGONİST ve DOZ(ml)	OPERASYON SÜRESİ(dk)
1	S.D.	440302	30	60	M 12	A 450	F 6	26
2	B.Ö.	434498	26	58	M 12	A 450	F 5	28
3	G.Y.	424025	35	80	M 20	A 500	F 5	30
4	S.T.	399814	41	65	M 15	A 500	F 5	18
5	N.A.	388724	29	64	M 15	A 500	F 8	23
6	S.A.	440310	31	50	M 10	A 350	F 5	20
7	S.T.	440305	23	54	M 11	A 400	F 3	16
8	E.B.	447365	32	55	M 12	A 400	F 3	28
9	Z.Ö.	440264	37	64	M 13	A 500	F 4	32
10	Ş.Ö.	440354	33	62	M 13	A 450	F 5	22
11	A.B.	430341	36	75	M 15	A 500	P 10	27
12	S.B.	440326	27	50	M 15	A 400	P 10	50
13	G.B.	440323	36	75	M 15	A 500	P 10	20
14	M.K.	440311	26	74	M 15	A 500	P 10	20
15	S.A.	440286	36	68	M 15	A 500	P 10	23
16	N.D.	440316	37	75	M 20	A 500	P 10	36
17	M.Ç.	440313	37	68	M 15	A 500	P 10	20
18	Z.U.	430316	32	60	M 12	A 450	P 10	34
19	H.B.	440314	30	55	M 12	A 400	P 10	35
20	S.T.	440321	28	70	M 15	A 500	P 10	20
21	P.Y.	388721	34	72	F 2	A 500	F 5	30
22	N.Ö.	440253	29	52	F 1.5	A 350	F 6	30
23	S.Y.	440252	36	64	F 2	A 450	F 3	15
24	H.U.	408087	35	78	F 3	A 500	F 4	50
25	H.A.	403027	25	53	F 1.5	A 400	F 6	20
26	G.Y.	388824	38	70	F 2	A 500	F 6	20
27	N.D.	409742	30	57	F 2	A 400	F 6	18
28	F.A	431400	34	70	F 2	A 500	F 5	16
29	B.D.	431210	32	55	F 1.5	A 400	F 4	17
30	H.A.	387754	26	53	F 1.5	A 400	F 6	50
31	Ş.A.	442500	34	58	F 2	A 400	P 10	30
32	B.D.	440290	39	70	F 2	A 500	P 10	28
33	İ.Ü.	440297	29	80	F 2.5	A 550	P 10	15
34	B.A.	440265	35	53	F 1.5	A 400	P 10	35
35	B.I.	440299	25	54	F 1.5	A 400	P 10	10
36	N.A.	359135	35	68	F 2	A 450	P 10	30
37	E.D.	440310	38	67	F 2	A 450	P 10	20
38	H.A.	440289	26	55	F 1.5	A 400	P 10	25
39	N.U	440309	45	63	F 2	A 450	P 10	35
40	S.K.	440308	31	62	F 2	A 450	P 10	27

Antagonist ajan F=Flumazenil ,P=Plasebo ,Analjezik ajan A=Alfentanyl ,Anestetik ajan M=Midazolam, F=Flunitrazepam

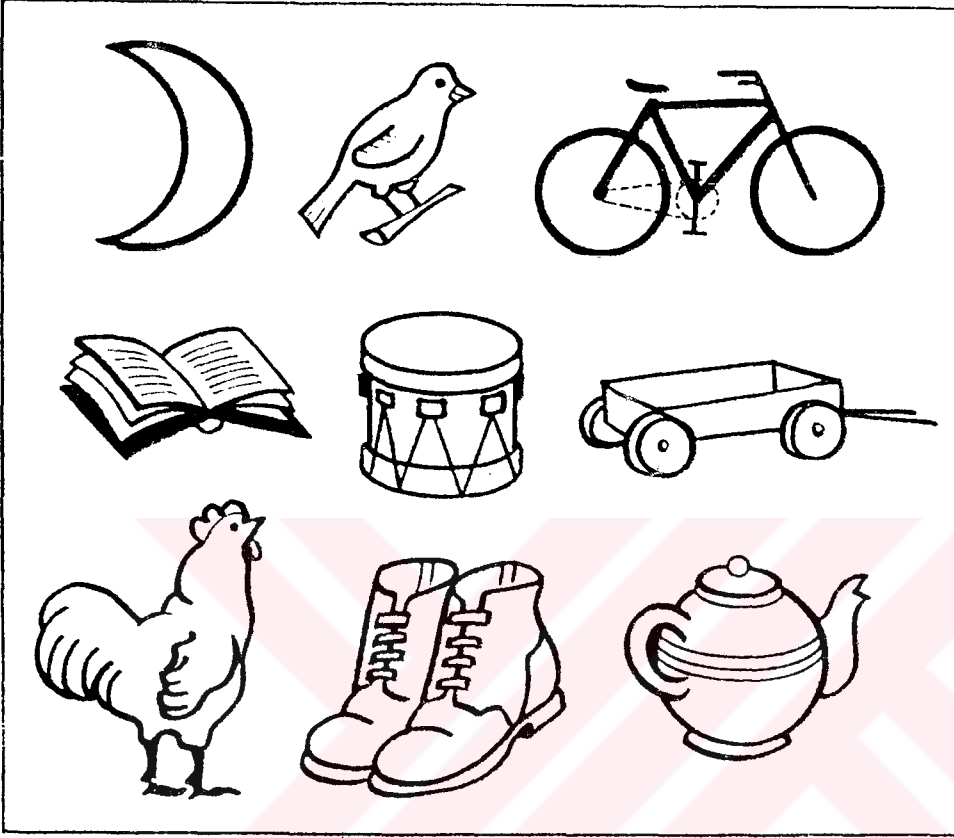
TABLO III : SEDASYON SKORLARI

SKOR	SEDASYON DERECESE
I	Tamamen uyanık ve koopere
II	Uyuklama hali
III	Gözler kapalı ,emirle uyandırılabilir
IV	Gözler kapalı ,sözel ve fiziksel uyarılarla uyanmama hali

TABLO IV : KISA KOGNİTİF MUAYENE

SORU	YANIT	
	Yanlış	Doğru
1.Bu anda neredesiniz?	0	1
2.Bu anda hangi şehirdesiniz?	0	1
3.Bugünün tarihi nedir? (yıl,ay,günün adı ve tarihini bilinmesi gerekir)	0	4
4.Bu anda saat yaklaşık olarak kaç? ( ± 30 dk. içinde bilinmeli)	0	1
5.Doğum tarihinizi gün,ay ve yıl olarak söyleyiniz.	0	2
6.Söyleyeceğim şu 3 kelimeyi aklınızda tutunuz(top,kitap,elbise)		
7.Solkulağınızı sağ elinizin işaret parmağı ile,sağ dizinizi sol elinizin baş parmağı ile gösteriniz.	0	1
8.Önceden söylediğim 3 kelimeyi tekrarlayın.	0	3

Test sonucu alınacak maksimum puan =13



(Anaesthesia 1981 ; 36:942 )

Şekil 8: Resimli kart testi örneği

TABLO V : MODİFİYE STEWARD SKALASI

	Skor
<b>Bilinç:</b>	
.Tam uyanık.....	4
.Hafif uykulu.....	3
.Gözler ismi söylenince ,komutla açılıyor.....	2
.Kulak uçları çimdiklenince cevap var.....	1
.Cevap yok.....	0
<b>Hava yolu:</b>	
.Spontan solunumu var ve komutla öksürüyor.....	3
.Öksüremiyor ama solunum desteğine gerek yok...	2
.Boyun fleksiyonda iken hava yolu kapalı, ekstansiyonda açık.....	1
.Hava yolu destek olmazsa kapalı.....	0
<b>Aktivite:</b>	
.Komutla bir kolunu kaldırıyor.....	2
.Amaca uygun hareket yok.....	1
.Hiç hareket yok.....	0

Test sonucu alınacak maksimum puan 9

TABLO VI : RETROGRAD AMNEZİ BELİRLEME SORULARI

Soru	Yanıt
.Benimle ameliyat öncesi konuşmalarınızı,	E H
.Size uyguladığım testleri,	E H
.Ameliyat masasına alınışınızı,	E H
.Anestezi vermeye başladığım zamanı , hatırlıyormusunuz ?	E H

**BULGULAR:**

Olgulara ait genel bilgiler Tablo I de (Grup A) ve Tablo II de (Grup B) gösterildi. Olguların özelliklerinin, flumazenil ve plasebo alt gruplarına ve operasyon gruplarına (Grup A ve Grup B) göre karşılaştırılmaları Tablo VII ve VIII de sunuldu.

Olgular flumazenil veya plasebo kullanımına göre karşılaştırıldıklarında ; yaş, ağırlık, anestezi ve operasyon süreleri ,kullanılan BZ ve analjezik dozu ile Grup B deki kas gevşetici dozları açısından gruplar arası fark istatistiksel önemlilik göstermedi. ( $p>0.05$ ) Flumazenil ve plasebo enjektörlerindeki solüsyonun kullanımı miktar olarak (ml) karşılaştırıldığında ; flumazenil içeren solüsyonun plasebodan daha az verildiği ve aradaki farkın istatistiksel olarak çok önemli olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). (Tablo VII ve VIII)

TABLO VII:

GRUP A=(D&C) OLGULARININ ÖZELLİKLERİ

	Flumazenil (n=20)	Plasebo (n=20)
(X±SX)		
(min-max)		
Yaş (Yıl)	33.60 ± 2.74 (18-63)	33.1 ± 2.71 (19-47)
Ağırlık (kg.)	61.05 ± 2.17 (46-91)	61.75 ± 2.17 (50-80)
Anestezi süresi (dk.)	11.50 ± 0.56 (8-14)	11.2 ± 0.55 (9-14)
Operasyon süresi (dk.)	8.85 ± 0.70 (5-13)	8.6 ± 0.53 (6-12)
Total alfentanil dozu (µ)	437.50 ± 24.86 (250-650)	425 ± 13.01 (350-500)
Total diazepam dozu (mg.)	24 ± 1.94 (15-35)	21.7 ± 1.24 (20-32)
Total midazolam dozu (mg.)	12.4 ± 0.45 (10-15)	12.2 ± 0.38 (10-15)
Total antagonist dozu (ml.)	3.1 ± 0.34* (2-5)	10

\* P<0.001 = çok önemli



TABLO VIII:

GRUP B=LAPAROSKOPI OLGULARININ ÖZELLİKLERİ

(X±SX) (min-max)	Flumazenil (n=20)	Plasebo (n=20)
Yaş (Yıl)	31.8 ± 1.5 (23-41)	33.05 ± 1.7 (24-45)
Ağırlık (kg.)	61.8 ± 2.81 (50-80)	65 ± 2.76 (50-80)
Anestezi süresi(dk)	31.25 ± 3.11 (20-56)	32.7 ± 2.82 (18-60)
Operasyon süresi(dk)	25.45 ± 2.96 (15-50)	27 ± 2.89 (11-50)
Total alf. dozu (μ)	445 ± 17.30 (350-500)	460 ± 14.57 (400-550)
Total atr.dozu (mg)	29.5 ± 1.47 (25-40)	30.5 ± 1.24 (25-40)
Total mida.dozu (mg)	13.3 ± 0.89 (10-20)	14.9 ± 0.69 (12-20)
Total flunit.dozu(mg.)	1.9 ± 0.14 (1.5-3)	1.9 ± 0.1 (1.5-2.5)
Total antagonist dozu (ml.)	5 ± 0.39* (3-8)	10

\* p<0.001 çok önemli

Olguların kardiyorespiratuar parametrelerinin sonuçları:

A ve B grubuna ait tüm değerlerde (Tablo IX), antagonist veriliminden 30 dk. sonraki ölçümlerde , preanestezik ölçümlere kıyasla klinik önemi olmayan, ancak istatistiksel olarak önemli olan düşmeler görüldü ( $p < 0.05$ ). B grubundaki olgulara operasyon gereği entübasyon yapıldı ve intraoperatif 10. dakikalarda ventilatör ile dakikada 12 kez kontrole solunum yaptırıldı. Antagonistten 30 dk. sonraki (V. evre) kardiyorespiratuar parametreler , flumazenil veya plasebo olguları karşılaştırıldığında farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ). Flumazenil, kardiyorespiratuar parametrelerde önemli bir değişikliğe yol açmadı. Varyans analizine göre flumazenil ve plasebo alt grupları arasındaki önemlilik ,\* ile işaretlenip ; Şekil 9,10,11 de A grubuna ; şekil 12,13,14 de B grubuna ait kardiyorespiratuar parametreler gösterildi.

TABLO :IX

OLGULARIN KARDİYO-RESPIRATUAR PARAMETRE SONUÇLARI

GRUP A (D&C) ve GRUP B (Laparoskopi) (X±SX)

Grup		Zaman(dk)				
		I	II	III	IV	V
A1 n10	OKB	100.5±2.5	92.4±1.8	91.3±2.9	91.3±2.8	89.9±2.0*
	KAH	91.6±2.3	87.9±2.3	86.1±1.5	85.2±1.1	83.2±1.5*
	SS	19.9±0.7	17.0±0.5	17.8±0.3	16.6±0.6	14.0±0.5
A2 n10	OKB	97.0±3.0	92.9±1.8	93.8±2.3	90.7±1.6	90.4±1.3*
	KAH	97.2±4.0	91.6±1.4	90.1±1.9	87.2±1.7	82.0±1.8*
	SS	19.1±0.4	16.9±0.4	16.8±0.3	16.6±0.3	15.3±0.4
A3 n10	OKB	95.2±3.8	92.2±2.7	91.1±2.6	89.8±2.0	89.3±2.0*
	KAH	91.9±4.7	86.5±2.6	85.9±3.5	83.8±2.6	81.4±1.5*
	SS	18.8±0.7	16.1±0.3	16.5±0.4	16.1±0.2	15.4±0.4
A4 n10	OKB	99.3±3.9	94.7±3.1	94.4±3.7	88.8±2.1	89.3±1.1*
	KAH	92.7±3.2	89.4±2.1	85.7±2.0	80.8±2.0	79.2±1.0*
	SS	19.8±0.4	17.6±0.4	17.4±0.4	15.1±0.4	15.5±0.5
B5 n10	OKB	102.1±3.4	101.0±3.8	103.6±2.2	95.6±1.7	90.4±1.1*
	KAH	90.5±4.0	88.7±4.3	90.6±4.2	86.3±1.8	81.8±1.2*
	SS	20.1±0.9	12	18.0±0.8	16.4±0.6	16.3±0.5
B6 n10	OKB	101.4±4.2	98.9±4.5	97.0±2.7	97.6±2.8	91.5±1.6*
	KAH	89.3±2.5	86.5±1.3	88.9±1.4	84.3±1.5	82.4±1.0*
	SS	19.4±0.3	12	17.8±0.2	16.1±0.3	16.2±0.3
B7 n10	OKB	102.3±1.7	100±2.4	98.6±2.1	97.3±2.7	91.9±2.0*
	KAH	89.8±2.8	84.4±3.6	86.8±2.1	84.0±1.7	80.4±1.9*
	SS	19.6±0.8	12	18.4±0.6	15.8±0.5	16.4±0.5
B8 n10	OKB	104.1±4.9	102.8±2.3	100.0±2.9	98.6±2.7	90.5±1.8*
	KAH	88.3±2.9	83.4±3.2	86.2±3.1	82.5±3.2	80.5±2.0*
	SS	19.1±0.3	12	16.4±0.3	16.3±0.5	15.8±0.3

I = Preoperatif 30.dk., II= İntraoperatif 10.dk.,  
III= Antagonist veriliminden hemen önce ,IV = Antagonistten 10 dk.  
sonra , V = Antagonistten 30 dk. sonra

GRUP A=D&C

GRUP B=Laparoskopi

A1= Diazepam + Flumazenil

B5=Midazolam + Flumazenil

A2= Diazepam + Plasebo

B6=Midazolam + Plasebo

A3= Midazolam + Flumazenil

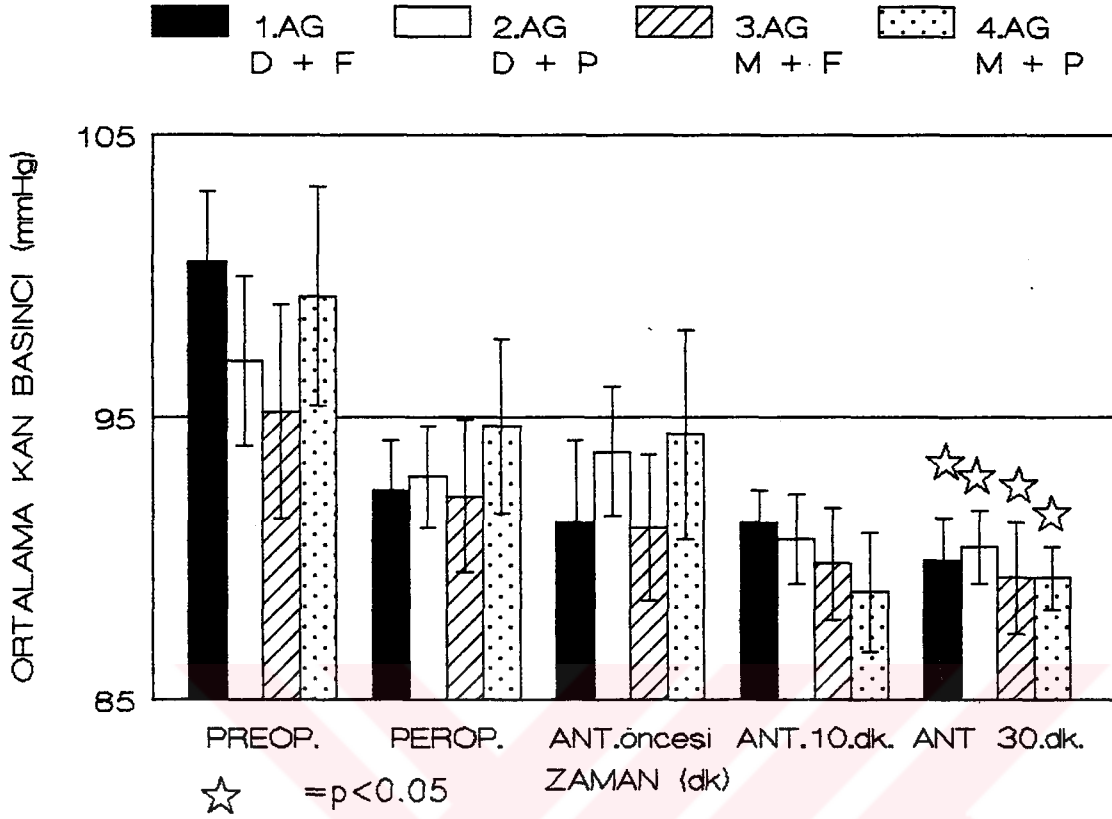
B7=Flunitrazepam + Flumazenil

A4= Midazolam + Plasebo

B8=Flunitrazepam + Plasebo

OKB =ortalama kan basıncı (mmHg),KAH=kalp atım hızı (vuru/dk.)

S=solunum sayısı (soluk/dk.) p<0.05 =önemli



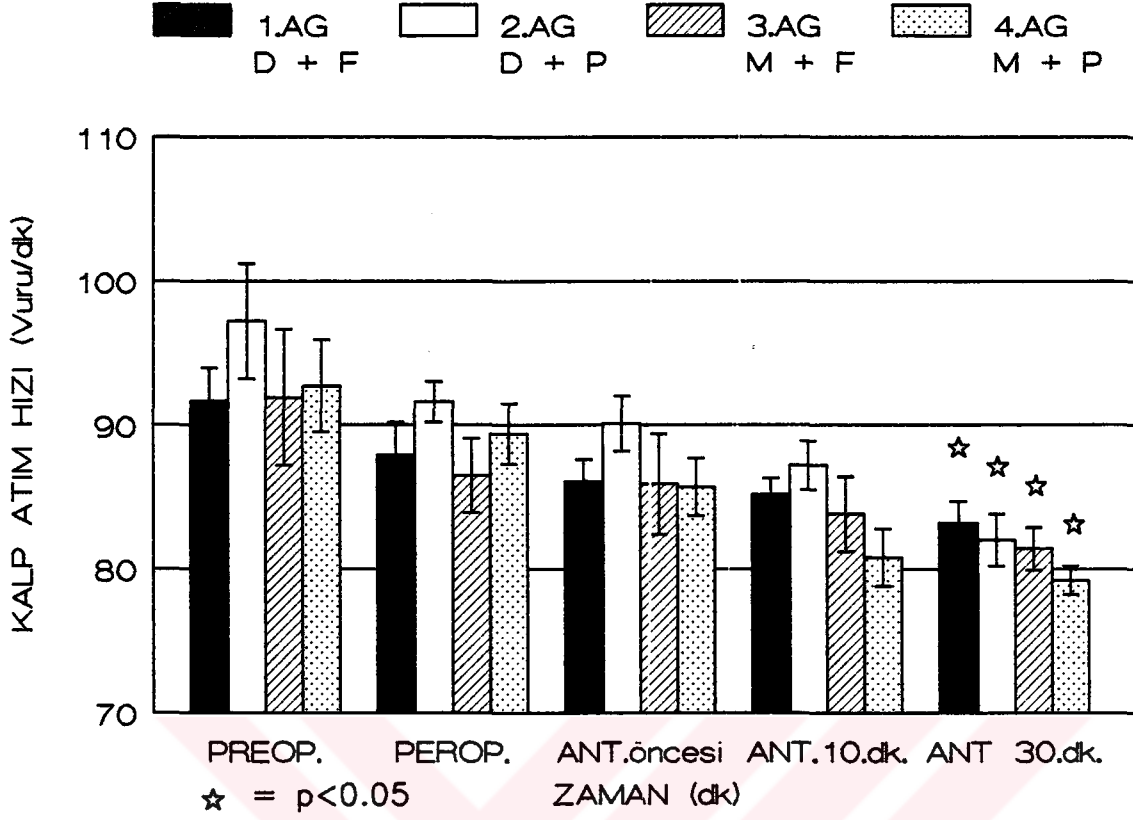
Şekil 9 :Dilatasyon - küretaj olgularının 5 ayrı evrede alınan ortalama kan basınçlarının , flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.

1.AG = Diazepam + Flumazenil

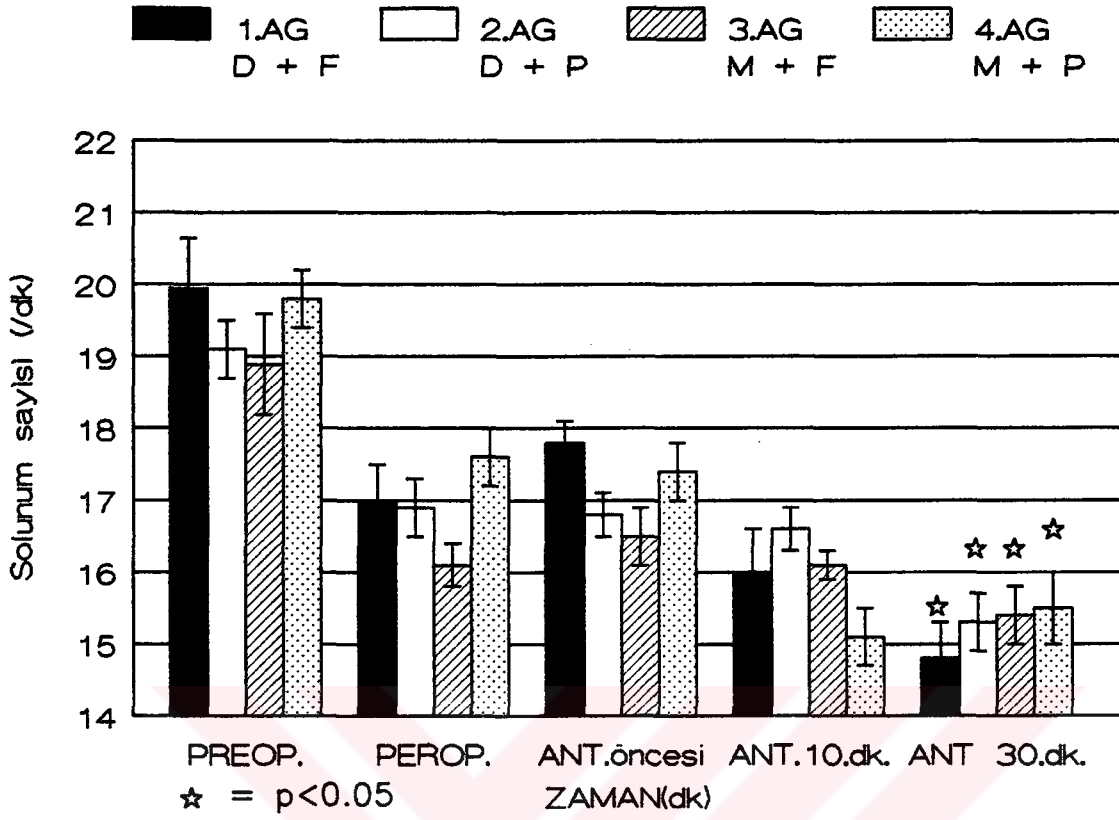
2.AG = Diazepam + Plasebo

3.AG = Midazolam + Flumazenil

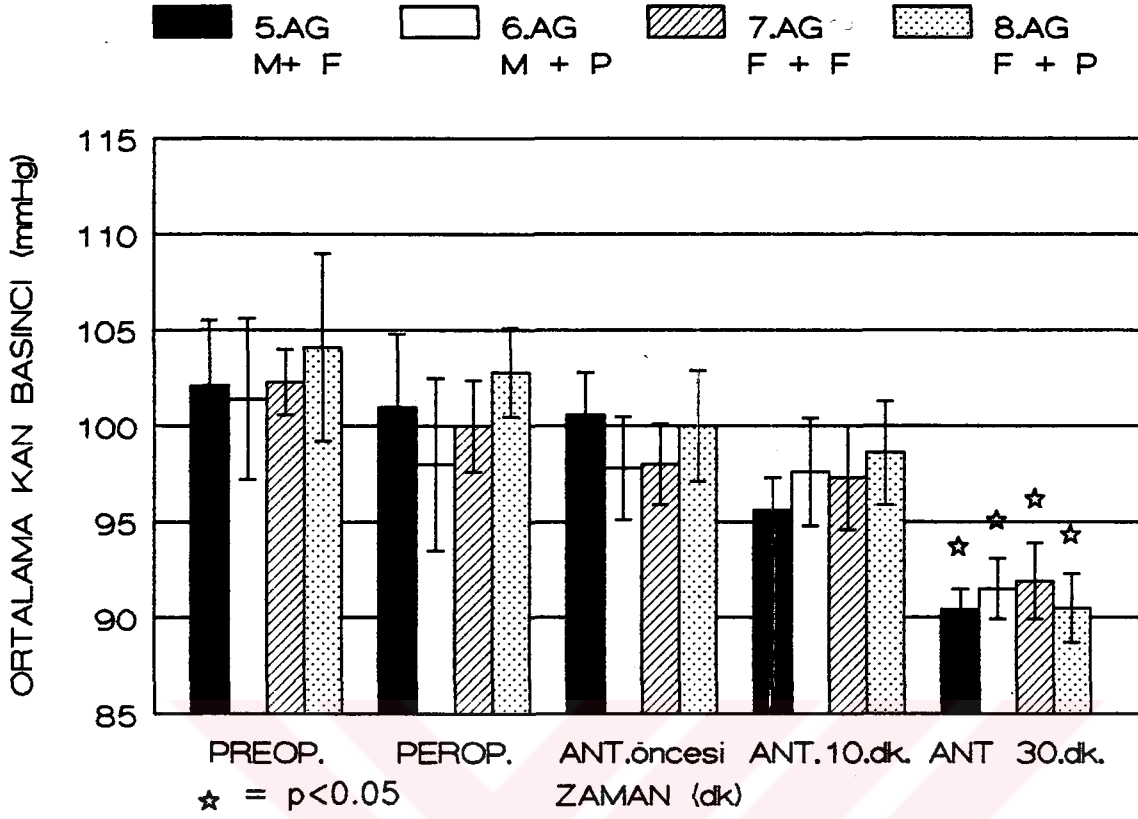
4.AG = Midazolam + Plasebo



Şekil 10 :Dilatasyon - küretaj olgularının 5 ayı evrede alınan kalp atım hızlarının , flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.



Şekil 11 :Dilatasyon - küretaj olgularının 5 ayrı evrede alınan solunum sayılarının , flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.



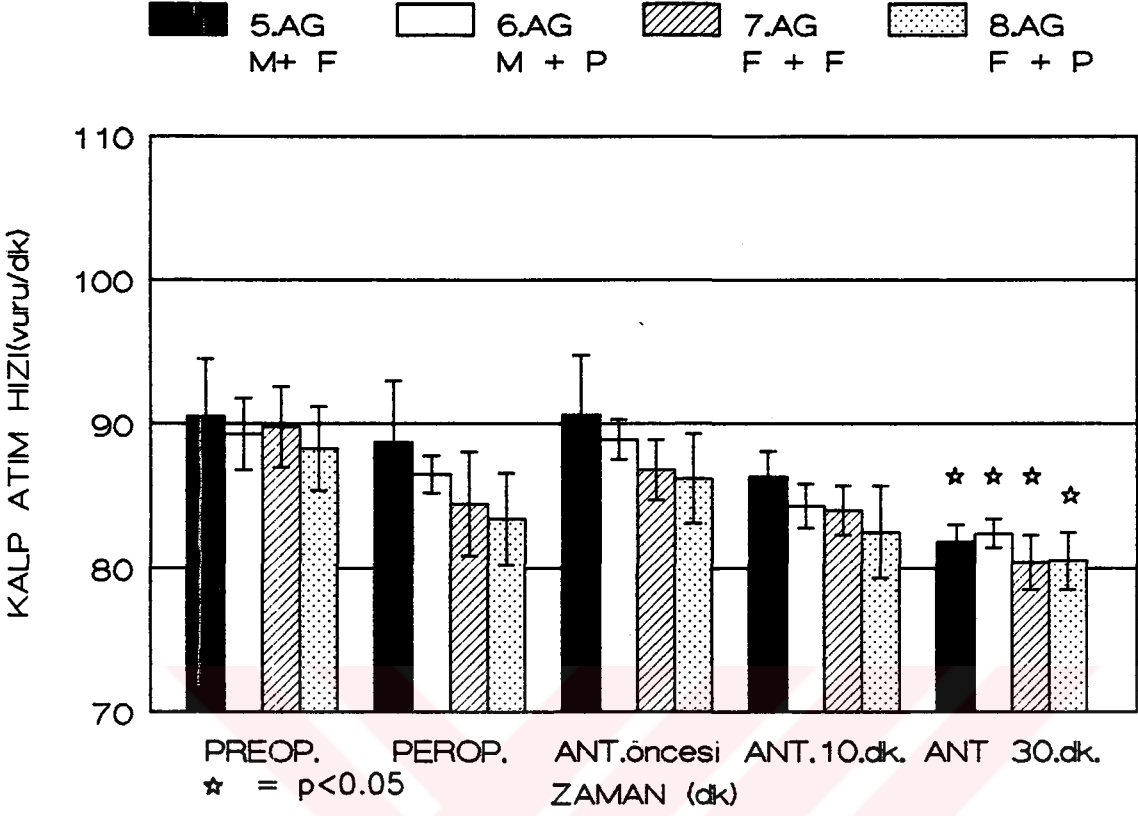
Şekil 12 : Laparaskopi olgularının 5 ayrı evrede alınan ortalama kan basınçlarının , flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.

5.AG = Midazolam + Flumazenil

6.AG = Midazolam + Plasebo

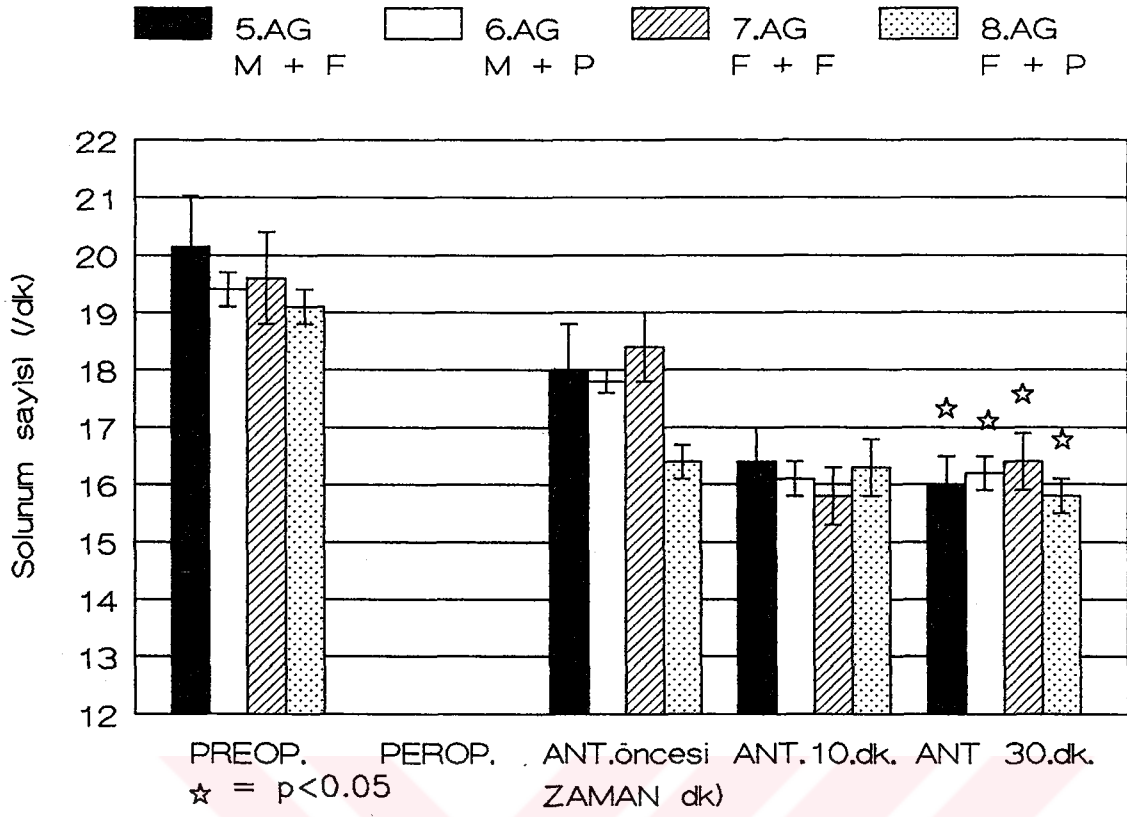
7.AG = Flunitrazepam + Flumazenil

8.AG = Flunitrazepam + Plasebo



Şekil 13 :Laparaskopi olgularının 5 ayı evrede alınan kalp atım hızlarının , flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.





Şekil 14 :Laparaskopi olgularının 5 ayrı evrede alınan solunum sayılarının , flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.(Olguların tümünün II. evredeki solunum sayıları eşit olduğu için şekilde gösterilmedi)

### Sedasyon Skoru Sonuçları:

A ve B gruplarında sedasyon skorlarına hemodinamik parametreler gibi 5 ayrı zamanda bakıldı.Tablo X da A ve B gruplarında BZlerin yol açtıkları sedasyon skorlarının ortalama değerleri ile , flumazenil ve plasebonun bu sedasyon skorlarına olan etkileri karşılaştırılarak gösterildi.

A ve B gruplarının tüm alt gruplarında sedasyon skorlarının ilk ölçüm sonuçları aynı olup, olguların tümü uyanık olarak operasyona alındılar.A grubundaki alt grupların (1,2,3,4) II.(intraoperatif) ve III.(antagonist veriliminden hemen önce) evrelerdeki skorları  $2.5 \pm 0.2$  ile  $3.3 \pm 0.1$  arasında değişiklik gösterdi ve bu evrelerde olgular uykulu veya uykuda ama uyandırılabilir olarak nitelendirildiler. B grubundaki alt grupların (5,6,7,8) tümünde endotrakeal entübasyon yapıldığından, II.(intraoperatif) evre sedasyon skorları 4 (uykuda ve uyandırılmaz) olarak belirlendi. Bu grubun alt gruplarının III.evre skorları ise,  $3.2 \pm 0.1$  ile  $3.6 \pm 0.1$  arasında değişiklik gösterdi ve olgular uykuda ama uyandırılabilir olarak kabul edildiler.Bu evrelerde gruplar arası önemli bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Flumazenil kullanılan, A gurubunun 1. ve 3. alt grupları ile B grubunun 5. ve 7. alt gruplarında ,IV. (flumazenilden 10 dk. sonra) ve V. (flumazenilden 30 dk. sonra) evrelerde sedasyon skoru 1 (UYANIK) olarak saptandı. Plasebo kullanılan A grubunun 2. ve 4. alt gruplarında IV.evredeki skorlar sırasıyla  $2 \pm 0.2$  ve  $2.4 \pm 0.1$  (UYKULU), V. evredeki skorları da sırasıyla  $1.6 \pm 0.1$  ve 2 (UYKULU) olarak; plasebo kullanılan B grubunun 6. ve 8. alt gruplarında IV. evredeki skorlar sırasıyla  $2.8 \pm 0.2$  ve

2.9 ± 0.1 (UYKULU) ,V.evredeki skorları ise yine sırasıyla 2.1 ± 0.2 ve 2.3 ± 0.1 (UYKULU) bulundu. IV.ve V. evre skorları sonucuna göre ,flumazenil ile plasebo alt grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0.05$ ). Flumazenil kullanılan tüm olgularda 10. dakikada sedasyon tamamen kalkmış ve olgular tam olarak uyanmışlardı.Chi-kare testine göre ,flumazenil ve plasebo gruplarının karşılaştırılmasıyla bulunan önemli değerler \* ile Tablo X ile Şekil 15 ve 16da gösterildi.



TABLO X:

OLGULARIN SEDASYON SKORLARI SONUÇLARI

GRUP A (D&C) ve GRUP B(Laparoskopi) ( $X \pm SX$ )

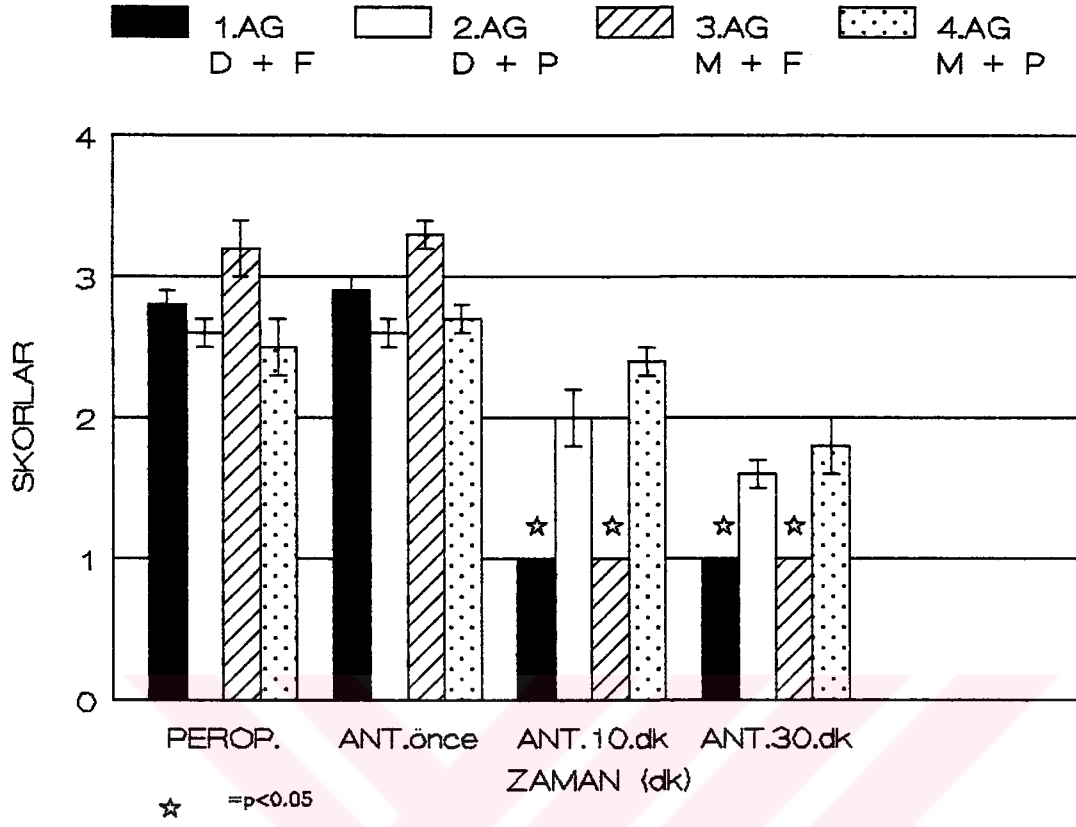
Grup	Zaman(dk)				
	I	II	III	IV	V
1	1	2.8±0.1	2.9±0.1	1*	1*
2	1	2.6±0.1	2.6±0.1	2.0±0.2	1.6±0.1
A 3	1	3.2±0.2	3.3±0.1	1*	1*
4	1	2.5±0.2	2.7±0.1	2.4±0.1	2
5	1	4	3.6±0.1	1*	1*
B 6	1	4	3.4±0.2	2.8±0.2	2.1±0.2
7	1	4	3.2±0.1	1*	1*
8	1	4	3.5±0.1	2.9±0.1	2.3±0.1

Gruplar:1=D+F, 2=D+P, 3=M+F, 4=M+P....D&C (A)

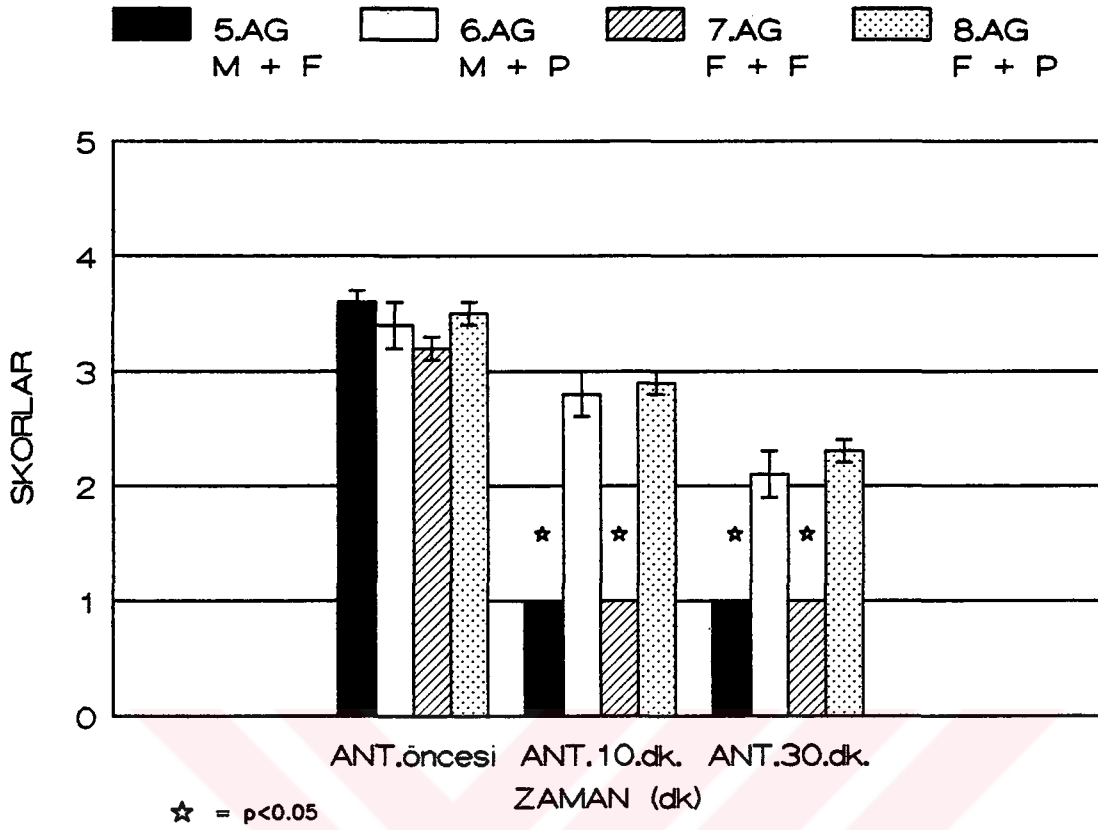
5=M+F, 6=M+P, 7=F+F, 8=F+P....Laparoskopi(B)

\*=p<0.05 önemli

I = Preoperatif 30.dk., II = İntraoperatif 10.dk.,III= Antagonist veriliminden hemen önce ,IV = Antagonistten 10 dk. sonra ,V = Antagonistten 30 dk. sonra



Şekil 15 : Dilatasyon - küretaj olgularının 4 ayrı evredeki sedasyon skorlarının flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.(Preoperatif dönemde olguların tümü tam uyanık olduklarından şekilde gösterilmedi.)



Şekil 16: Laparoskopi olgularının 3 ayı evredeki sedasyon skorlarının flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.(Preoperatif dönemde olguların tümü tam uyanık olduklarından ve intraoperatif dönemde tümü tam uyuduğundan şekilde gösterilmedi.)

Olguların flumazenil ve plasebodan sonraki bilinç,hava yolu ve motor aktivasyon durumları ( Modifiye Steward Skalası Sonuçları):

A ve B gruplarının bu skalaya göre alınan sonuçlarının ortalama degerleri Tablo XI de gösterildi.

A ve B gruplarının her birinin kendi aralarında , I. evre (0.dk) skorlarında alt gruplar arasındaki fark önemsizdi. ( $p>0.05$ ) A ve B grupları ,I. evre( 0.dk ) skorları esas alınarak karşılaştırıldığında ise, aradaki fark A grubu lehine yüksek ve istatistiksel olarak çok önemli bulundu. ( $p<0.005$ ) Alt gruplarında flumazenil kullanılan A grubunda maksimum skora 3. dk. da, B grubunda 10 dk. da erişilirken ,plasebo kullanılan A ve B gruplarının tüm alt gruplarında 30 dakikanın sonunda bile maksimum skora erişilemedi.

A ve B gruplarında, flumazenil ve plasebo kullanılan alt gruplarının 2. dakikadan itibaren skorları karşılaştırıldığında, aradaki farkın istatistiksel olarak çok önemli olduğu görüldü. ( $p<0.005$ ). Flumazenil kullanılan alt grupların (1,3,5 ve7) 2.dakika skorları ile 0. dakika skorları arasındaki fark çok önemli bulundu. ( $p<0.005$ ) Flumazenil kullanılan D&C olgularının 3. dakikadan, laparoskopi olgularının ise 10. dakikadan itibaren bilinçleri yerinde, hava yolu açıklığı tam ve motor aktivasyonları başlamıştı.Bu skalaya göre grup değerlerinin sonuçları Şekil 17 ve 18 de gösterildi.Chi-kare testine göre,flumazenil ve plasebo alt grupları arasındaki önemli sonuçlar, Tablo XI ve Şekil 17-18 de \* ile işaretlendi.

TABLO XI:

OLGULARIN MODİFİYE STEWARD SKALASI SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

GRUP A (D&C) VE GRUP B(Laparoskopi)  
(X ± SX)

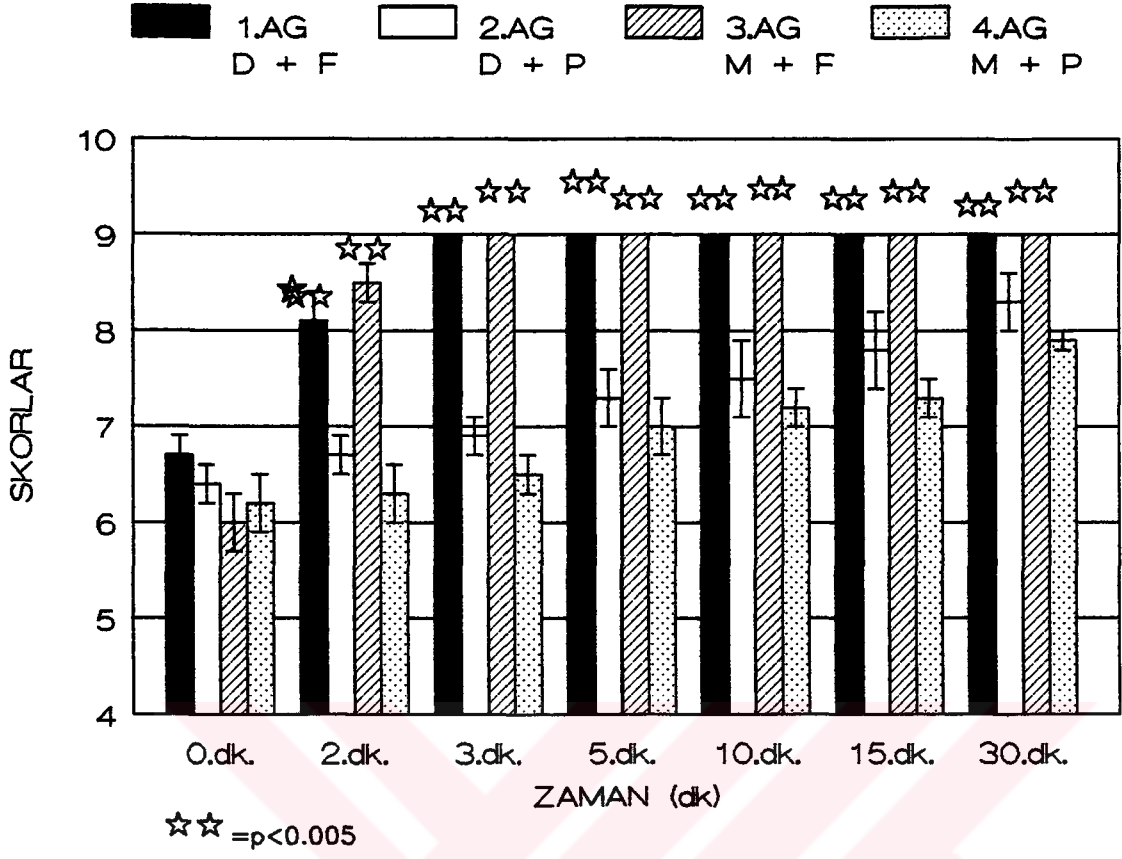
Grup	Zaman (dk)							
	0	2	3	5	10	15	30	
A	1	5.7±0.2	8.1±0.3**	9**	9**	9**	9**	9**
	2	6.2±0.2	6.5±0.2	6.9±0.2	7.5±0.3	7.6±0.4	7.9±0.4	8.1±0.3
	3	6.0±0.3	8.5±0.2**	9**	9**	9**	9**	9**
	4	5.9±0.3	6.1±0.3	6.3±0.2	6.8±0.3	7.2±0.2	7.5±0.2	7.8±0.1
B	5	3.5±0.4	7.3±0.3**	8.3±0.3**	8.7±0.3**	9**	9**	9**
	6	3.7±0.5	3.7±0.5	3.8±0.5	4.3±0.3	6.3±0.4	7.0±0.3	7.8±0.4
	7	3.8±0.4	7.3±0.4**	8.7±0.2**	8.9±0.1**	9**	9**	9**
	8	3.2±0.4	3.3±0.3	3.6±0.3	4.1±0.2	5.2±0.2	5.8±0.2	6.7±0.3

Gruplar:1=D+F, 2=D+P, 3=M+F, 4=M+P....D&C (A)

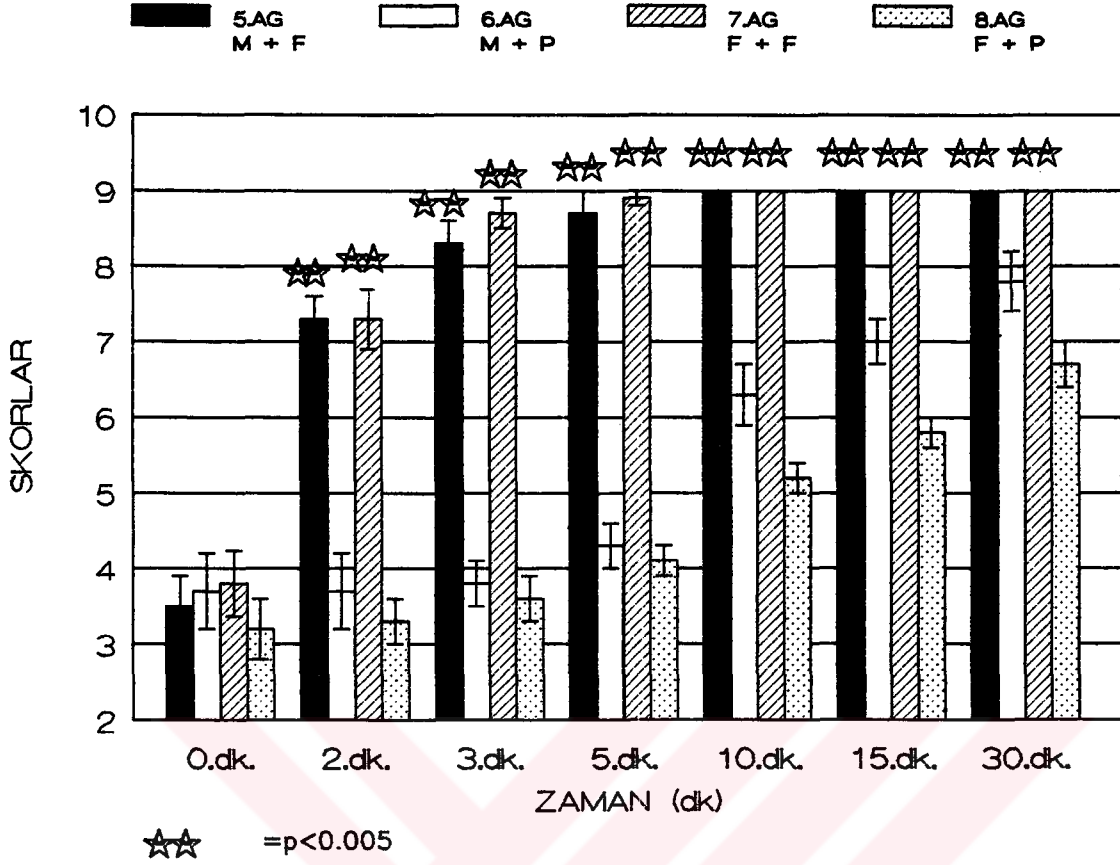
5=M+F, 6=M+P, 7=F+F, 8=F+P....Laparoskopi(B)

\*\* p<0.005 =çok önemli





Şekil 17: Dilatasyon - küretaj olgularının 9 ayı evredeki modifiye Steward skalası skorlarının flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.



Şekil 18: Laparoskopi olgularının 9 ayı evredeki modifiye Steward skalası skorlarının flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.

Olguların preoperatif ve antagonistten sonraki oryantasyon,kısa bellek ve adaptasyon durumları (Kısa kognitif muayene sonuçları):

Olguların bu değerlendirmeye göre sonuçları ve karşılaştırılmaları Tablo XII de gösterildi.

I. evre (preoperatif 30. dk.)deki kısa kognitif muayene sonuçları, A ve B gruplarında benzer olup , aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ( $p>0.05$ ). II.(antagonistten 30 dk. sonra) evre sonuçları,I.(preoperatif 30. dk.) evre sonuçları ile karşılaştırıldığında ;A ve B grubunun flumazenil kullanılan alt gruplarında , preoperatif değerlere göre daha yüksek ;plasebo kullanılan alt gruplarında ise preoperatif değerlere göre aynı veya daha düşük bulundu. II. evre (antagonistten 30 dk. sonra) sonuçları flumazenil ve plasebo kullanılan alt gruplar arasında karşılaştırıldığında; (1. ile 2. , 3. ile 4. ,5. ile 6., ve 7. ile 8.) alt gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu ( $p<0.05$ ). Flumazenil kullanılan olgular verilimden 30 dakika sonra yere,zamana ve kendi vücutlarına oriente olup,ayrıca kısa dönem hafızaları da tamamen düzelmişti. Olguların kısa kognitif muayene sonuçları, Şekil 19 ve 20 de gösterildi. Chi-kare testine göre ,flumazenil ve plasebo gruplarının karşılaştırılmasıyla bulunan önemli değerler ,Tablo XII ve Şekil 19-20 de \* ile işaretlendi.

TABLO XII:

OLGULARIN KISA KOGNİTİF MUAYENE SONUÇLARI

GRUP A (D&C) VE GRUP B (Laparoskopi)

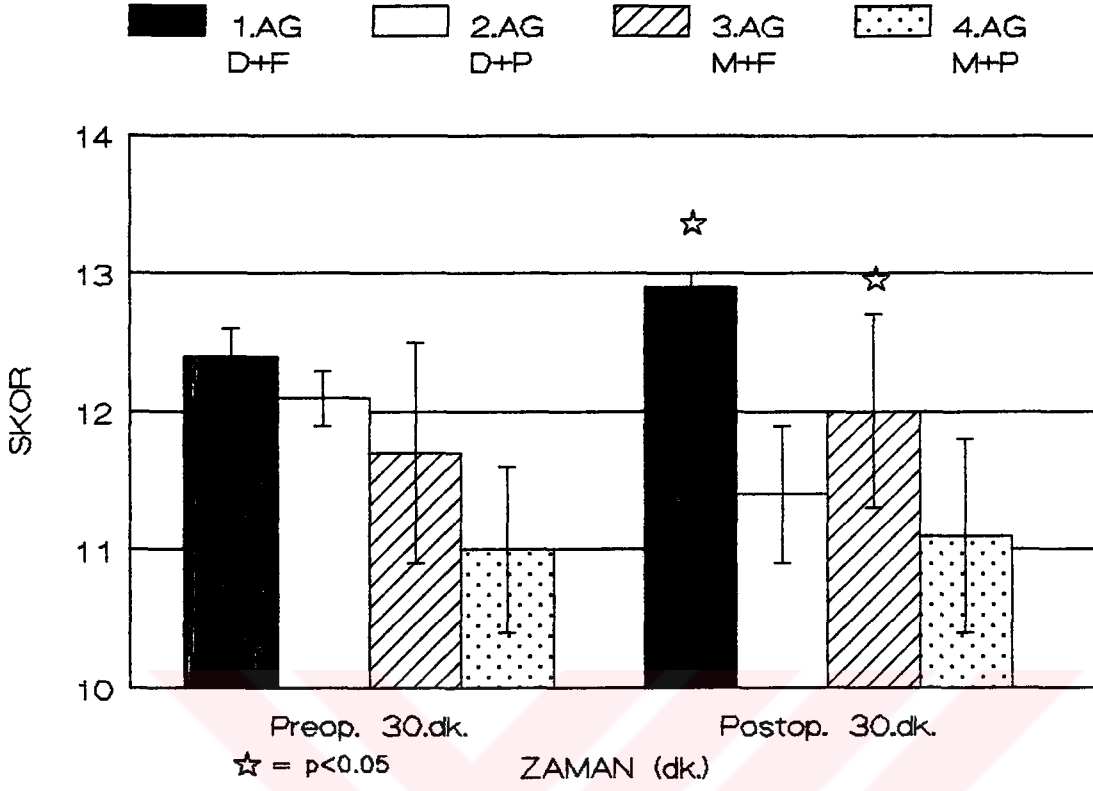
(X ± SX)

GRUP	SKOR	
	Preop.30.dk	Postop.30.dk
1	12.4 ± 0.2	12.9 ± 0.1*
2	12.1 ± 0.2	11.4 ± 0.5
A 3	11.7 ± 0.8	12 ± 0.7*
4	11.0 ± 0.6	11.1 ± 0.7
5	11.6 ± 0.4	12.3 ± 0.3*
B 6	11.9 ± 0.4	10.8 ± 0.7
7	12.4 ± 0.2	12.8 ± 0.2*
8	11.8 ± 0.4	11.3 ± 0.1

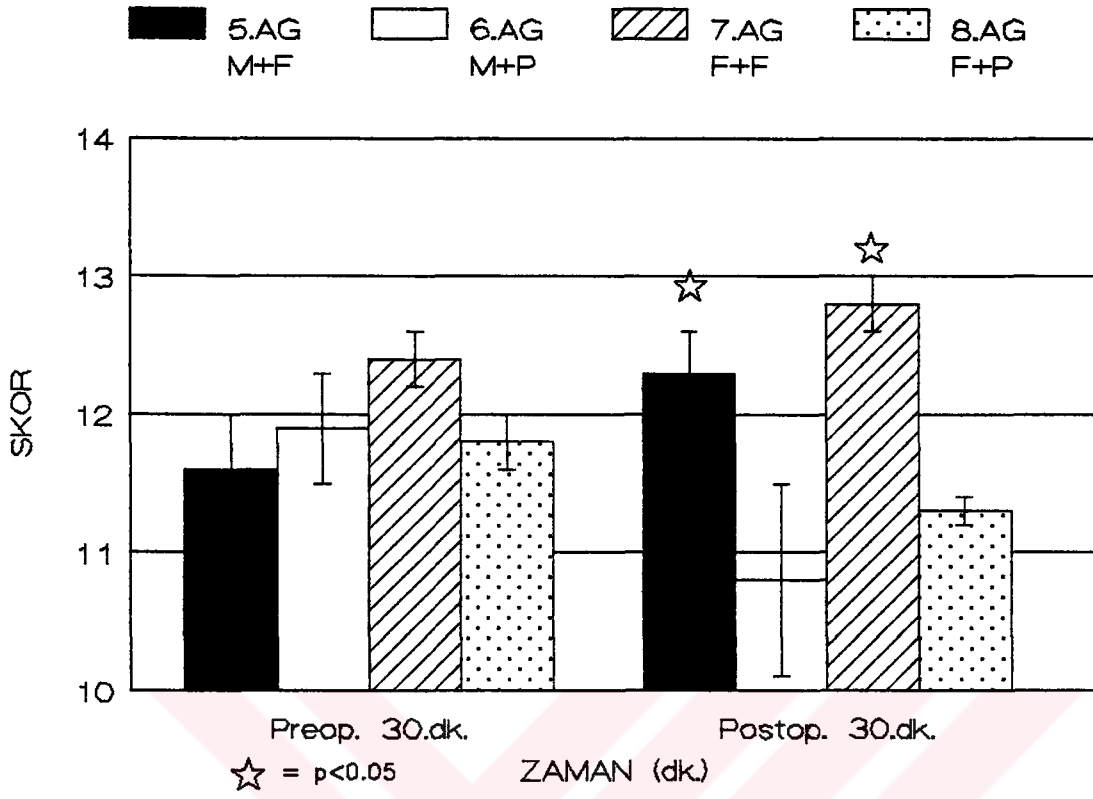
Gruplar:1=D+F, 2=D+P, 3=M+F, 4=M+P....D&C (A)

5=M+F, 6=M+P, 7=F+F, 8=F+P....Laparoskopi(B)

\*p<0.05 önemli



Şekil 19: Dilatasyon - küretaj olgularının 2 ayrı evredeki kısa kognitif muayene skorlarının flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.



Şekil 20: Laparoscopi olgularının 2 ayrı evredeki kısa kognitif muayene skorlarının flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.

Olguların anterograd amnezi yönünden değerlendirilmeleri (Resimli kart testi sonuçları):

Olguların resimli kart testi sonuçları Tablo XIIIde gösterildi ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

A ve B gruplarındaki olguların I. (preoperatif 30. dk.) evre resimli kart testlerinden alınan sonuçları benzer olup, aralarındaki fark önemsizdi ( $p>0.05$ ). Flumazenil verilen alt grupların II.(flumazenilden 30 dk. sonra) ve III. (flumazenilden 60 dk. sonra) evrelerde alınan sonuçları, I. (preoperatif 30. dk) evrede alınan sonuçlarından yüksek bulundu.Flumazenil verilen A grubunun 1.ve 3.,B grubunun 5. ve 7. alt gruplarının III. evre sonuçları ile I. evre sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0.05$ )

III. evre sonuçları ,flumazenil verilen alt gruplarla (1.,3.,5.,7.) ,plasebo alt grupları ( 2.,4.,6.,8.) arasında karşılaştırıldığında ; flumazenil olgularının sonuçları, plasebo sonuçlarından yüksek bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak önemliydi ( $p<0.05$ ). Plasebo verilen alt gruplarda , sonuçlar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, I.(preoperatif 30. dk.) evre sonuçları olguların en yüksek sonuçları olup, II.(plasebodan 30 dk. sonra) ve III. (plasebodan 60 dk. sonra) evre sonuçlarında giderek artan bir azalma görüldü ; evreler arası farklar önemsizdi. Flumazenilin ,diazepam, midazolam ve flunitrazepamın neden olduğu anterograd amneziyi ortadan kaldırdığı,plasebo olgularında ise anterograd amnezinin devam ettiği görüldü.

Şekil 21 ve 22 de test sonuçlarının karşılaştırıldığı grafikler gösterildi ve chi-kare testine göre, flumazenil ve plasebo grupları arasında önemli olan değerler (\*) ile belirtildi.





TABLO XIII:

OLGULARIN RESİMLİ KART TESTİ SONUÇLARI

GRUP A (D&C) VE GRUP B (Laparoskopi)

(X ± SX)

ZAMAN

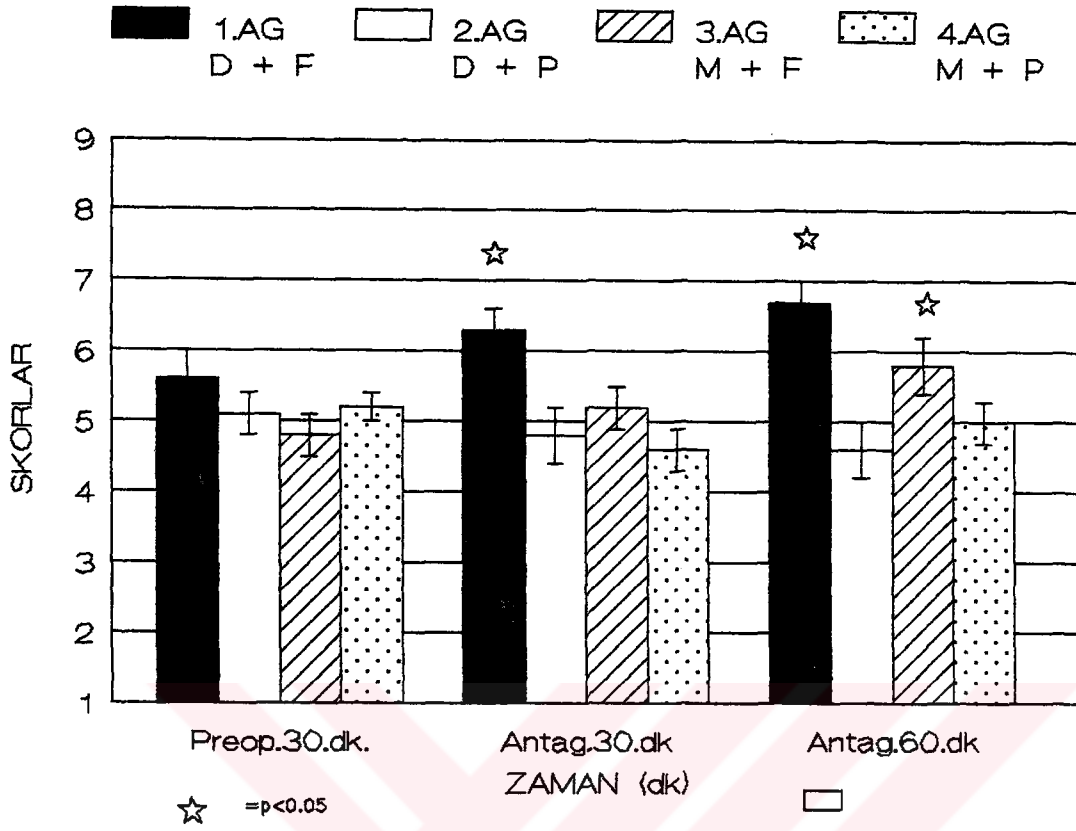
GRUP Preop. 30.dk. Antag.in 30.dk.sı Antag.in 60.dk.sı

GRUP	Preop.	30.dk.	Antag.in 30.dk.sı	Antag.in 60.dk.sı
1	5.6 ± 0.4	6.3 ± 0.3	6.7 ± 0.3*	
2	5.1 ± 0.3	4.8 ± 0.4	4.6 ± 0.4	
A 3	4.8 ± 0.3	5.2 ± 0.3	5.8 ± 0.4*	
4	5.2 ± 0.2	4.6 ± 0.3	5.0 ± 0.3	
5	5.1 ± 0.2	5.6 ± 0.2	6.1 ± 0.3*	
B 6	5.0 ± 0.5	4.4 ± 0.5	4.2 ± 0.4	
7	4.9 ± 0.2	5.5 ± 0.3	5.7 ± 0.4*	
8	5.3 ± 0.5	5.0 ± 0.4	4.7 ± 0.3*	

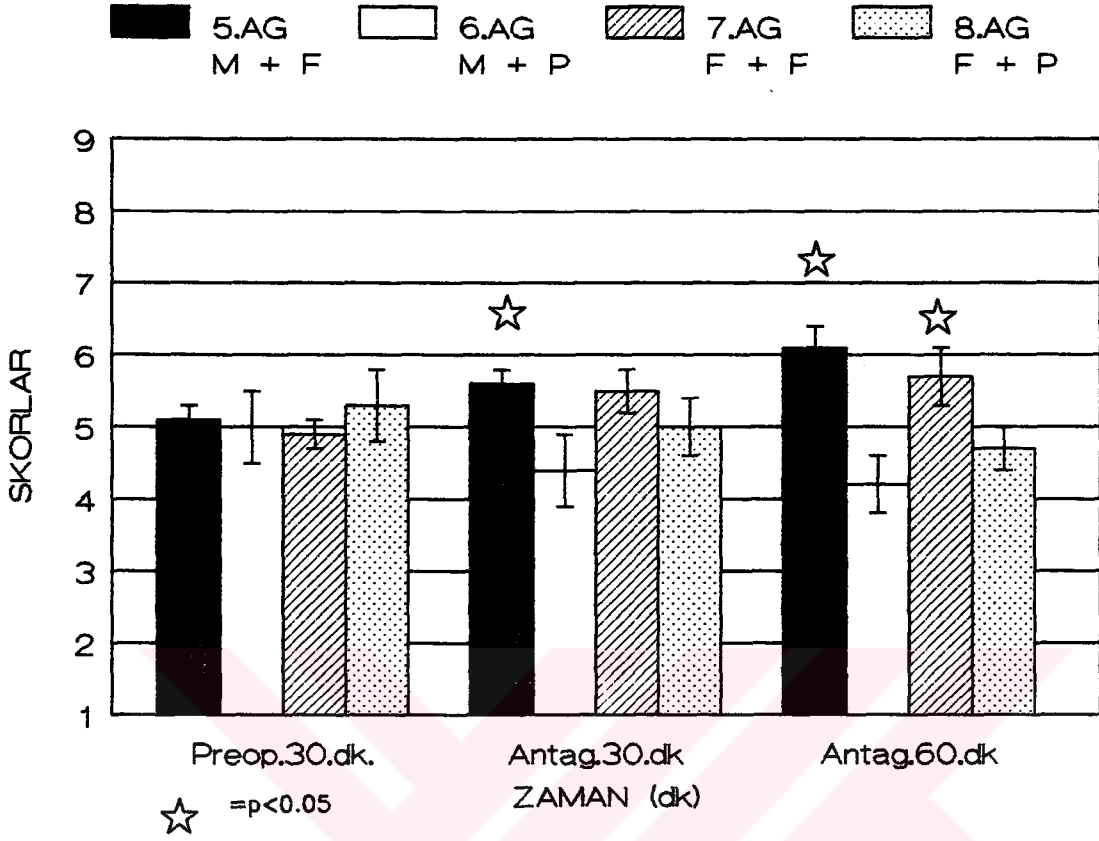
Gruplar:1=D+F, 2=D+P, 3=M+F, 4=M+P....D&C (A)

5=M+F, 6=M+P, 7=F+F, 8=F+P....Laparoskopi(B)

\* p,0.05



Şekil 21: Dilatasyon - küretaj olgularının 3 ayı evredeki resimli kart testi skorlarının flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.



Şekil 22: Laparoskopi olgularının 3 ayrı evredeki resimli kart testi skorlarının flumazenil ve plasebo alt gruplarına göre karşılaştırmalı gösterimleri.

Olguların potoperatif ,antagonist veriliminden sonra kooperasyon ve algılama durumları (Kooperasyon-algılama zamanı) :

Olgulardan alınan sonuçlar Tablo XIV de gösterildi. Kooperasyon-algılama zamanları A grubunda anesteziye diazepam kullanılan gruplardan (1-2),flumazenil verilen 1. alt grupta  $1.28 \pm 0.13$  dk. olup ,plasebo verilen 2. alt grubun sonucu olan  $3.30 \pm 0.99$  dakikadan düşük bulundu; aradaki fark istatistiksel olarak önemliydi( $p<0.05$ ). Midazolam kullanılan gruplardan (3-4),flumazenil verilen 3. alt grupta  $1.35 \pm 0.10$  dakika ile plasebo verilen 4. alt grup sonucu olan  $2.15 \pm 0.35$  dakikadan düşük olup, aradaki fark istatistiksel olarak önemliydi ( $p<0.05$ ).

Laparoskopi olgularını kapsayan B grubunda anesteziye midazolam kullanılan 5. ve 6. alt grup olgulardan ,flumazenil verilen 5. alt grupta  $2.45 \pm 0.34$  dk. olup,Plasebo verilen 6. alt grup değerinden ( $9.70 \pm 0.77$  dk.) düşük bulundu ve aradaki fark çok önemliydi ( $p<0.001$ ). B grubunda flunitrazepam ile uyutulan 7. ve 8. alt grup olgularında kooperasyon -algılama zamanı , flumazenil verilenlerde  $3.27 \pm 0.33$  dk.,plasebo verilenlerde  $18.76 \pm 2.41$  dakika olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak çok önemli bulundu ( $p<0.001$ ) . Varyans analizine göre önemli sonuçlar Tablo XIV de \*ve \*\* ile işaretlendi.

TABLO XIV:

OLGULARIN KOOPERASYON-ALGILAMA ZAMANLARI SONUÇLARI  
GRUP A (D&C) VE GRUP B (Laparoskopi)  
( $X \pm SX$ )

GRUP	ZAMAN (dk)
1	$1.28 \pm 0.13^*$
2	$3.30 \pm 0.99$
A 3	$1.35 \pm 0.10^*$
4	$2.15 \pm 0.35$
5	$2.45 \pm 0.34^{**}$
B 6	$9.70 \pm 0.77$
7	$3.27 \pm 0.33^{**}$
8	$18.76 \pm 2.41$

Gruplar:1=D+F, 2=D+P, 3=M+F, 4=M+P....D&C (A)

5=M+F, 6=M+P, 7=F+F, 8=F+P....Laparoskopi(B)

\*= $p < 0.05$  önemli

\*\*= $p < 0.001$  çok önemli

**İstenmeyen (Yan) etkiler:**

Her iki gruba ait ,postoperatif dönemde görülen yan etkiler Tablo XV de gösterildi.

Yan etkiler antagonist veriliminden itibaren 2 saatlik bir gözlem ve sorgulama yoluyla belirlendi.Flumazenil verilen gruplarda (1,3,5 ve 7. gruplar) uyuma ve uyuklama hiç görülmezken; plasebo verilen olgularda % 80-100 oranında görüldü.I. saatin sonunda flumazenil verilen olguların % 10-40'ı kendilerini yorgun hissederken, bu oran plasebo verilen olgularda % 70-90 a ulaştı.

Bulantı hissi , flumazenil olgularının altısında (% 15), plasebo olgularının da dördünde (% 10)görüldü. Kusma ,flumazenil verilen 3 (% 7.5)olguda meydana gelirken , plasebo olgularında görülmedi.

Flumazenil olgularının üçünde,plasebo olgularını da birinde sorgulama sonunda baş ağrısı saptandı; ancak bu üç olgunun da migreni olduğu öğrenildi.

Plasebo verilen 1 D&C olgusu ile flumazenil verilen 2 Laparoskopi olgusunda erken dönemde diplopi yakınması oldu,ancak tedavi gerektirmeksizin kısa bir süre sonra kendiliğinden geçti.

Flumazenil olgularda venöz irritasyon,ağrı veya flebite neden olmadı.

TABLO XXIV :

OLGULARDA GÖRÜLEN YAN ETKİLER

GRUP A (D&C) VE GRUP B (Laparoskopi)

Yan etki	Grup							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Bulantı	1	2	2	-	1	1	2	1
(%)	10	20	20	0	10	10	20	10
Kusma	-	-	1	-	-	-	2	-
(%)	0	0	10	0	0	0	20	0
Baş dönmesi	2	5	3	7	2	4	4	4
(%)	20	50	30	70	20	40	40	40
Baş ağrısı	1	-	-	-	-	1	1	-
(%)	10	0	0	0	0	10	10	0
Konuşma bozukluğu	-	-	-	1	-	-	1	1
(%)	0	0	0	10	0	0	10	10
Yorgunluk	3	9	4	7	4	8	1	8
(%)	30	90	40	70	40	80	10	80
Uyuma ,uyuklama	-	9	-	8	-	10	-	10
(%)	0	90	0	80	0	100	0	100
Operasyon ağrısı	1	-	-	-	3	2	-	4
(%)	10	0	0	0	30	20	0	40
Diğer	-	-	-	1D	2D	-	-	-
(%)	0	0	0	10	20	0	0	0

D=Diplopi

## TARTIŞMA:

Anesteziye kullanılan benzodiazepinler, volatil anestetikler, barbitüratlar ve narkotikler postoperatif dönemde psikomotor fonksiyonların iyileşmesini geciktirirler. Bu gözlem özellikle poliklinik cerrahisinde önem kazanmaktadır.<sup>91</sup>

Benzodiazepinler , poliklinik olguların anesteziinde; sedasyon , premedikasyon , indüksiyon ve idamede oldukça yaygın kullanılan ajanlardır . Ancak operasyonun bitiminden çok sonralara dek uzayan sedatif-hipnotik etkileri ,olguların eve gönderilmelerini geciktirdiği için bir dezavantajdır. Spesifik benzodiazepin antagonisti olarak kullanıma giren flumazenil ( RO 15-1788, Anexate<sup>R</sup> ) ,BZ lerin tüm santral etkilerini kompetitif yolla inhibe ederek postoperatif derlenme zamanını kısaltır.<sup>13,16,26,29,36,37,47-51</sup>

Çalışmamızda , anestezi yöntemi ve cerrahisi farklı olan iki ayrı olgu grubu seçtik. Böylece benzodiazepinleri sadece sedasyon gerektiren girişimler ile sedasyona ek olarak kas gevşetici ve endotrakeal entübasyon yoluyla anestezi idamesi gerektiren girişimlerde kullanıp , flumazenilin farklı iki anestezi yönteminde antagonist özelliğinin derece ve niteliğini göstermek istedik.Sonuçta ,sadece sedasyon uygulanan D&C olgularında derlenme zamanını ,genel anestezi uyguladığımız laparoskopik olgularına göre daha kısa saptadık.

Benzer olarak Skeie ve ark.<sup>45</sup> da , benzodiazepinler ile inhalasyon anestetiklerinin veya opiatların kullanılmasının , derlenme süresini uzattığı düşüncesindedirler. Sonuçlarına göre , pür benzodiazepin kullanılan olgularda flumazenil plaseboya



göre çok hızlı bir iyileşme sağlarken , benzodiazepinlere ek olarak opiatlar veya inhalasyon ajanları kullanıldığında , flumazenil ve plasebo arasındaki derlenme farkı daralmıştı.

Çalışma sonuçlarımızı etkilememesi için olgularımıza premedikasyon yapmadık.

Etki süresinin ve eliminasyon yarı ömrünün kısa oluşu, metabolitlerinin uzun etkili olmayışı ,yan etkilerinin minimal düzeyde olması nedeniyle midazolam , poliklinik anesteziinde ençok tercih edilen benzodiazepindir 1,2,6,18,32,39-41,47,55,66,71,88,98,99 . Biz çalışmamızda bu nedenle midazolam'ı hem D&C hem de Laparoskopi olgularında kullandık.Ancak ,flumazenil'in orta ve uzun etkili diğer benzodiazepinlere olan etkisini görmek için ,diazepam ve flunitrazepam'ı da çalışmamıza aldık.

Benzodiazepinlerin analjezik özellikleri olmadığından , dengeli ve iyi bir anestezi için, bir analjezik ile kombine kullanılmaları gerekmektedir.Olgular yatırılmayıp aynı gün içinde eve gönderildiklerinden ,seçilecek analjezik ajanın da kısa etkili ve minimal yan etkili olması gerekir.

Alfentanil ,birlikte kullanılan indüksiyon ajanının daha düşük dozda kullanılmasını ve iyi bir operasyon ortamı sağlar.<sup>100,101</sup> Analjezik etkisi fentanyil'den 3 kez daha hızlı başlar,ancak eliminasyon yarı ömrü 94 dk. olduğundan, daha kısa sürer;yan etkisi de daha azdır.<sup>14,101,102</sup> Metabolitleri inaktiftir.<sup>103</sup> BZlerle beraber kullanıldığında onların hipnotik-sedatif etkilerini potansiyalize ederek iyi bir kombinasyon oluşturur .<sup>103-105</sup>

Biz de olgularımızda ,analjezik olarak alfentanil'i fentanyl'e tercih ettik .Silbert ve ark.<sup>104</sup> a göre alfentanil , benzodiazepinlerden önce verildiğinde daha kuvvetli bir analjezi ve hipnotik etki ortaya çıkmaktadır. Bu doğrultuda olgularımızın hepsinde alfentanil'i, benzodiazepinlerden 1-2 dk. önce,IV yoldan verdik. Olgularımızda postoperatif 2 saat içindeki ağrı yakınmalarının minimal düzeyde olduğunu görerek,alfentanil'in güçlü bir analjezi sağladığına tanık olduk.

Literatürlerde önerilen yeterli flumazenil dozu 0.3-0.5 arasında olup, maksimal 1 mg. a dek çıkılabılır.<sup>16,26</sup> Andrews ve ark. <sup>105</sup> jinekolojik operasyon geçiren 55 olguda midazolam ile birlikte ketamin ve alfentanil kullanıp, antagonizma için flumazenil ve plaseboyu çift kör yöntemle vererek yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, 0.5 mg flumazenil ile tam uyanmanın sağlandığını ve uyanmanın plasebodan önemli oranda hızlı olduğunu ileri sürdüler.

Geller ve ark. <sup>51</sup> midazolam ile sedasyon sağladıkları 24 epidural anestezi olgusunda ,flumazenil veya plaseboyu çift kör yöntemle antagonist olarak kullanıp, 0.15 mg. flumazenil ile tam uyanma gerçekleştiğini ve plasebo ile kıyaslandığında, uyanmanın anlamlı derecede hızlı olduğunu bildirdiler.

Skjelboe ve ark. <sup>63</sup> 40 olguda alfentanil,diazem verilimini takiben ,0.5 mg. flumazenil ile 5 dakikada tam uyanıklık sağlandığını , bu sürenin plasebo grubuna göre anlamlı derecede kısa olduğunu bildirdiler.

Benzer şekilde çift kör yöntemle çalışan Claeys ve ark .<sup>106</sup> sedasyon amacıyla flunitrazepam'ı 0.03 mg/kg kullanarak, 0.35 mg.

flumazenil ile uyanmanın plasebodan daha hızlı olduğunu yayınlamışlardır.

Doi M. ve ark.<sup>60</sup> 0.2 mg ,Fisher ve ark.<sup>102</sup> 0.4 mg , Lauven ve ark.<sup>38</sup> 0.5 mg , Kirkegard ve ark.<sup>71</sup> 0.6 mg.,Wolf ve ark.<sup>107</sup> 0.2 mg. flumazenil dozunun plaseboya kıyasla hızlı ve yeterli bir uyanma sağladığını bildirmektedirler.

Biz çalışmamızda , D&C olgularında 0.3 mg/kg diazepam veya 0.2 mg/kg midazolam kullanımını takiben  $0.3 \pm 0.05$  mg.; laparoskopi olgularında 0.2 mg/kg midazolam veya 0.03 mg/kg flunitrazepam'dan sonra  $0.5 \pm 0.05$  mg. flumazenil ile , plaseboya göre daha hızlı ve mükemmel uyanma sağladık.

Flumazenil'in "titrasyon yöntemi " ile verilmesi birçok çalışmacı tarafından önerilmektedir.<sup>13,16,29,32,35,44</sup> Sage ve ark.<sup>108</sup> flumazenil'i bolus verdikleri olgularda postoperatif dönemde yüksek oranda anksiyete görürlerken, titrasyon yöntemini kullandıkları olgularında böyle bir etki ile karşılaşmamışlar ve anksiyete reaksiyonuna flumazenil'in bolus tarzında veriliminin yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Titrasyon yönteminde flumazenil, IV 0.2 mg/kg bolus dozu takiben 60 sn. aralarla gerektiğinde 0.1 mg. eklemelerle verilir. Çalışmamızda aynı yöntem ile; D&C gruplarında sadece 0.1 mg. ilave gerekirken , laparoskopi gruplarında 60 saniye aralıklarla 3 kez 0.1 mg. ek doz gerekti.

Korttilla<sup>77</sup> ,klinik gözlem ve değerlendirilmenin postoperatif derlenmeyi ölçmede yetersiz olduğunu, özellikle erken taburcu edilecek poliklinik olgularında tam iyileşme kararının , psikometrik bir test uygulandıktan sonra verilmesi gerektiğini bildirmektedir. Postoperatif uyanma ve derlenmenin belirlenip,

preoperatif mental-motor durumla kıyaslanmasında klinik gözlemlerin yanı sıra psikometrik testler ve skorlama sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Dixon ve ark. <sup>89</sup>, psikometrik testlerin ,postoperatif derlenmenin kalitesini göstermede klinik gözlem ve testlere üstün olduğunu bildirmektedirler. Postoperatif derlenme ile ilgili çalışmalarında ; Newman ve ark. <sup>76</sup> Bender Gestalt testini, Vielle ve ark. <sup>80</sup> 4 tercihli reaksiyon zamanı testini, Aldrete ve ark. <sup>74</sup> apgar benzeri bir skorlama sistemini, Chioloro ve ark. <sup>56</sup> ile Sonne ve ark. <sup>95</sup> Glasgow koma skalasını, Higgitt ve ark. <sup>53</sup> kağıt-kalem testlerini, McKay ve ark. <sup>109</sup>, Norton ve ark. <sup>94</sup>, Nilsson ve ark. <sup>67</sup> ile Dodgson ve ark. <sup>112</sup> resimli kart testini kullanmışlardır.

Biz çalışmamızda bilinç durumu ile hava yolu ve motor aktiviteyi değerlendirmek amacıyla "Modifiye Steward Skalası" nı <sup>92,93</sup>, dikkat,yer-zaman oryantasyonu ve kısa dönem hafızayı ölçmek için "Kısa Kognitif Muayene"yi <sup>97,98</sup>, uzun dönem hafızayı ve anterograd amneziyi değerlendirmek için "Resimli Kart Testi"ni <sup>82,94,109</sup> kullandık .Ayrıca subjektif olarak da sedasyon durumu ile kooperasyon-algılama zamanını skorlama yoluyla değerlendirdik <sup>39,51,63,65,99,100,110-112</sup>. Sedasyon skorlaması,kısa kognitif muayene ve resimli kart testlerini preoperatif dönemde de kullanarak ,olguların operasyondan önceki motor ve mental durumlarını saptamayı ve anestezinin etkisi kalktıktan sonraki sonuçlarla karşılaştırmayı uygun bulduk.

Preoperatif dönemde uyguladığımız tüm testler ve skorlama sistemlerinin sonucunda, gruplar arası fark olmadığını gördük.

Olguların sedasyon durumlarının kalkıp, tam uyanık hale geçmeleri, antagonist verilimini takiben ilk değerlendirme zamanı olarak seçilen 10. dk. da belirlendi. Bu dakikadan itibaren flumazenil uygulanan tüm olgularda, sedasyon tamamen kalkarken (skor=1), plasebo olgularının tümünde, 30. dakikada bile sedasyonun sürmesi dikkat çekiciydi. Kullandığımız benzodiazepinlerin etki süreleri farklı olmasına karşın, flumazenil'in etkisinin farklı olmaması belirgindi. Bu sonuç literatürlerle aynı doğrultuda olup, flumazenil'in her üç benzodiazepini de (diazepam, midazolam, flunitrazepam) aynı kalitede antagonize ettiğini göstermektedir 13,51,63,110,113 . Uyanma, yeterli hava yolu açıklığı ve motor aktivasyonu gösteren modifiye Steward skorlaması ile tam uyanıklılık anlamına gelen 9 skoruna, flumazenil kullandığımız D&C olgularında 3. dakikada, laparoskopi olgularında 10. dk. da ulaşılmışken ; plasebo olgularında 30. dakikada bile ulaşılamadı.

Benzer şekilde, Jones ve ark.<sup>70</sup>, 5. ve 10. dakikalardaki modifiye Steward skalası skorlarının, flumazenil grubunda plaseboya göre önemli oranda yüksek olduğunu gösterdiler. Wolff ve ark.<sup>107</sup> da flumazenil ile maksimum skora 6 dakikada ulaştıklarını, 1. dakikadan itibaren de plasebo olgularının skorlarından çok daha yüksek puanlar aldıklarını belirttiler.

Dikkat, oryantasyon ve kısa süreli bellekteki iyileşmeyi gösteren kısa kognitif muayenenin sonucunda, flumazenil ile plasebodan daha kaliteli sonuçlar alındı.

Anterograd amnezi benzodiazepinlerin karakteristik bir özelliği olup, farklı benzodiazepinlerin hafıza üzerine etkileri kalitatif olarak aynıdır.<sup>114</sup>

Anterograd amneziyi değerlendirmek için kullanılan resimli kart testi basit ve amneziyi deęerlendiren en iyi testlerden birisi olarak kabul edilmektedir.<sup>45,82,83</sup>

McKay ve ark.<sup>109</sup> bu testi kullanarak yaptıkları bir çalışmada,0.01 mg/kg. flumazenil ile 3. dakikada preoperatif amnezi skorlarına erişmişlerdir. Bizim çalışmamızda , plasebo gruplarında 30. ve hatta 60. dakikalarda anterograd amnezi devam ederken, flumazenil ile 30. dakikada amnezi tamamen kalkmıştı. Flumazenil gruplarında 60. dakika skorlarının preoperatif skordardan bile yüksek olmasının nedeni, tekrarlanan testler sonucu öğrenmenin kazanılmasıdır.<sup>34</sup> Bu da flumazenil'in , bütün benzodiazepin çeşitlerinin oluşturduğu anterograd amneziyi kaldırmadaki etkinliğini göstermektedir.<sup>51,81,114,115</sup>

Ancak Wolff ve ark.<sup>107</sup> , flumazenilin anterograd amneziyi ortadan kaldırdığını ,fakat anestezide midazolam kullandıkları olgularda amnezinin daha geç düzeldiğini belirtmektedirler.Bunun nedeni , diğer birçok çalışmacının da belirttiği gibi ,midazolamın anterograd amnezik etkisinin diğer benzodiazepinlerden daha güçlü olması ile açıklanabilir.<sup>4,24,39,40</sup>

Olgularımızda flumazenilden sonraki kooperasyon ve algılama zamanı ,plasebo ile kıyaslandığında literatürlerle de uyumlu bir şekilde belirgin olarak kısaydı.<sup>51,62-64,67,69,98,110,111</sup>

Bütün bu testler ,olguların anestezi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi ile taburcu edilebilme kalitesini göstermeleri açısından çok önemlidir.Çalışmamızda seçtiğimiz testler , olguların güvenle taburcu edilebilmeleri için en çok tercih edilen testler olup; testlerden aldığımız sonuçlar da

flumazenil'in , benzodiazepin antagonisti olarak etkin olduğunu göstermektedir.

Birçok çalışmacı flumazenilin yan etkilerinin olmadığını ve toleransın çok iyi olduğunu belirtirken , 54,55,62,70,105, 109,112,113 bazı çalışmacılar da minimal de olsa yan etkisinin olduğunu ileri sürmektedirler. Wolff ve ark. 107 ile Alon ve ark. 64 , flumazenil ile bulantı ve kusma oranının plasebodan yüksek olduğunu belirtirken , Skielboe ve ark. 63, Zuurmond ve ark. 118 ile Nilsson ve ark. 67 bir fark olmadığını çalışmaları sonucunda göstermişlerdir . Luger ve ark. 61 ise bulantı ve kusmanın tek sorumlusunun flumazenil olmadığını, anestetik ajanlardan veya altta yatan bir hastalıktan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak plasebo ile yapılan çift kör çalışmalarda bulantı ve kusma oranının flumazenilden düşük olması,bu görüşü geçersiz kılmaktadır. 64,107 Bizim sonuçlarımız bulantı ve kusma görülme sıklığının flumazenil olgularında , plasebodan daha yüksek olduğunu göstermektedir.Çalışmamızda , bulantı ve kusma oranı flumazenil grubunda sık olmasına karşın çok kısa süreli olup , herhangi bir tedavi veya müdahale gerektirmedi.

Flumazenil'in kardiovasküler ve solunum sistemi üzerine önemli bir etkisinin olmadığı, birçok çalışmacı tarafından bildirilmektedir 54,58,60,65,112,113,116-119. Benzer olarak çalışmamız sonucunda flumazenil veriliminden sonra sedasyon ortadan kalkarken ,vital bulgularda ne yükselme ne de daha fazla düşme şeklinde bir değişiklik görülmedi.Bu literatürde flumazenil'in katekolamin düzeyini değiştirmemesi ile açıklanmaktadır.56,98,117,118 Görülmektedir ki, flumazenil ile

uyanma hızlı ve sorunsuzdur.

Flumazenil'in sözü edilen bir diğer istenmeyen etkisi resedasyondur. Çalışmalar sonucu flumazenilin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 51.3 dk. (0.7-1.3 saat) bulunmuştur 15,18,26, 32,37,47. Etki süresi de doza bağımlı olarak 15 ile 140 dk. arasında değişmektedir.<sup>72</sup> Bu nedenle bazı çalışmalarda benzodiazepinlerin, özellikle diazepam ve flunitrazepam'ın eliminasyon yarı ömürlerinin flumazenil'den uzun oluşuna dikkat çekilerek, veriliminden ortalama 1-1,5 saat sonra resedasyon oluşabileceği bildirilmektedir.<sup>48,56,62,64-66,68</sup>

Bu görüşün aksini yani, flumazenil'in resedasyona yol açmadığını belirten çalışmaların daha çok oluşu dikkati çekmektedir. Lauven ve ark.<sup>72</sup>, eliminasyon yarı ömrünün kısalığına karşın, flumazenil'in antagonistik etkisinin daha uzun sürdüğünü ileri sürerek, gönüllüler üzerinde yaptıkları bir çalışmada bu süreyi 90 ile 120 dakika arasında saptamış; resedasyon görmemişlerdir. Çalışmaların çoğunda izleme süresi 2 saat olup resedasyon görülmemiştir.<sup>32,44,68-72</sup>

Skeie ve ark.<sup>45</sup> ile Skielboe ve ark.<sup>63</sup> ise olgularını 4 saat gözlem altında tutmalarına karşın resedasyon görmediklerini belirtmektedirler.

Çalışmamızda, hiçbir olgumuz 2 saatlik gözlem süresi içinde flumazenil'i takiben resedasyon göstermedi.



**SONUÇ :**

Flumazenil'in benzodiazepinlerin oluşturduğu sedasyonu antagonize etmesi ; tıpkı opiatların istenmeyen ve uzayan etkilerini naloxon'ın ortadan kaldırması gibi reseptör bazındadır. Böyle bir benzodiazepin antagonistinin keşfi bilimsel ve terapötik olarak çok önemlidir. Flumazenil'in anestezi pratiğine poliklinik anesteziinde erken derlenme sağlayarak büyük katkısı olacaktır. Bunun yanı sıra flumazenil ,benzodiazepin overdozunda tartışmasız bir yere sahiptir.

Sonuçta, flumazenil'in yan etkileri minimal bir benzodiazepin antagonisti olarak ,anestestistlerin el altında bulundurmaları gereken ilaçlar arasında önemli bir yer alacağını söyleyebiliriz.

ÖZET :

Çalışma dilatasyon-küretaj = D&C (Grup A) ve laparoskopi (Grup B) operasyonları geçiren 80 kadın olguda gerçekleştirildi. Primer anestezi ajanı olarak midazolam, diazepam ve flunitrazepam kullanıldı ; D&C lerde alfentanil , laparoskopilerde alfentanil ve N<sub>2</sub>O ile analjezi sağlandı.

Postoperatif dönemde olgular rastgele ikiye ayrıldı.Çift kör yöntemle bir gruba plasebo , diğer gruba flumazenil verildi. Postoperatif derlenmeyi ölçmek için modifiye Steward skalası ,kısa kognitif muayene ,resimli kart testi kullanılıp ,subjektif olarak kooperasyon - algılama zamanları belirlendi .Flumazenilden sonra D&C olguları (Grup A1-A3) 5. dakikada , laparoskopi olguları (Grup B5-B7) 10. dakikada , tamamen uyandılar .Uyanma süresi plasebo olgularından çok kısa bulundu (p<0.05) . Flumazenil olguların tümünde , benzodiazepinlerin neden olduğu anterograd amneziyi düzeltirken , plasebo olgularında amnezi devam etti (p<0.05).Yeterli flumazenil dozu ortalama 0.4 mg. olarak bulundu . Flumazenil kardiyorespiratuar parametrelerde değişikliğe yol açmadı ve olgularda ciddi bir yan etki görülmedi.

Flumazenil ,benzodiazepinlerin uzayan etkilerini ve sedasyonu kısa sürede ve etkili bir şekilde antagonize eden mükemmel bir ajandır.

## SUMMARY

This study was performed on 80 female patients undergoing dilatation and curettage (D&C)(Group A) and laparoscopy (Group B). Midazolam , diazepam and flunitrazepam were used primarily ; analgesia was provided with alfentanil for group A, alfentanil and N<sub>2</sub>O for group B .

Patients were allocated randomly to two groups postoperatively . In a double blind study ,placebo was administered to half of them and flumazenil to the others.

Following flumazenil administration , patients in group A recovered in the 5<sup>th</sup> minute and group B in the 10<sup>th</sup> minute completely .Recovery time was found to be very short in placebo cases (p<0.05).

Flumazenil eliminated anterograd amnesia induced by benzodiazepines in all of the cases , whereas amnesia continued in placebo cases (p<0.05) . Mean sufficient flumazenil dose was found to be 0.4 mg. Neither alterations in cardiorespiratory parameters nor severe side effects were recorded by flumazenil.

Consequently it is concluded that flumazenil is the best choice that efficiently antagonizes the prolonged and sedative effects of benzodiazepines in a very short time.

KAYNAKLAR :

1. Brown BR. Outpatient anesthesia, in: Outpatient Anesthesia , 1nd ed,Brown BR (ed) F.A. Davis Company , Philadelphia , 1978.pp:1-5.
2. Urquhart M,White PF.Outpatient Anaesthesia ,in : Anaesthesia , 1nd ed,Nimmo WS,Smith G (ed),Blackwell Scientific Publications Oxford ,1989 ,pp.665-86.
- 3 .White PF. Outpatient anesthesia ,in :Anesthesia ,2nd ed, Miller RD (ed),Churchill Livingstone,New York, 1986, pp.1895-1919.
4. Chrisman BB, Watson FAM, MacDonald DE. Outpatient anesthesia . J Dermatol Surg Oncol 1988 ;14: 939-46.
5. Duncan PG . Day surgical anaesthesia :Which patients ? Which procedures ? (Symposium report) Canadian Journal of Anaesthesia 1991 ;38: 880-94.
6. Esener Z. Ayaktan yapılacak işlemlerde anestezi:Klinik Anestezi,Logos Yayıncılık,1991,ss.509-11.
7. Walters FM. Day case unit ,in:Lectures In Anaesthesiology Number 2,1nd ed, Zorab JSM,Weller RM,Cramond T,Foster P, Hershey SG (ed),Blackwell Scientific Publications,Oxford 1988.pp.65-76.
8. Fishburne JI, Fulghum MS, Hulka JF ,Mercer JP. General anesthesia for outpatient laparoscopy with an objective measure of recovery.Anesthesia and Analgesia 1974 ;53:1-6
9. Thompson GE, Remington JM, Millman BS, Bridenbaugh LD. Experiences with outpatient anesthesia .Anesthesia and Analgesia 1973 ; 52:881-87.

10. Wetchler BV. Outpatient general and spinal anesthesia .  
Urologic Clinics of North America 1987; 14:31-42.
11. Kissin I, Vinik HR, Castillo R, Bradley EL . Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. Anesthesia and Analgesia 1990 ;71 : 65-9.
12. Sengupta P,Plantevin OM. Nitrous oxide and day-case laparoscopy: Effects on nausea ,vomiting and return to normal activity. British journal of Anaesthesia 1988 ; 60:570-73.
13. Brogden RN, Goa KL. Flumazenil .A preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties ,intrinsic activity and therapeutic use. Drugs 1988 ;35: 448-467.
14. White PF, Coe V,Shafer A, Sung M. Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia . Anesthesiology 1986; 64:99-106.
15. Kallar SK, Keenan RL. Evaluation and comparison of recovery time from alfentanil and fentanyl for short surgical procedures .Anesthesiology 1984 ;61:A379.
16. Brogden RN, Goa KL. Flumazenil. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as a benzodiazepine antagonist. Drugs 1991; 42(6): 1061-1089.
17. Speth RC, Gidotti A, Yamamura HI. The pharmacology of the benzodiazepines ,in:Neuropharmacology of Central Nervous System and Behavioral Disorders ,1nd, Palmer GC (ed) , Academic Press,New York,1981 ,pp.245-260.
18. Sternbach LH. The discovery of CNS active 1,4 benzodiazepines (chemistry) in: Pharmacology of Benzodiazepines,1nd ed,Usdin E,Skolnick P,Tallman JF, GreenblattD,Paul SM (ed) Macmillan Press,1982pp.7-14.

19. Kayaalp O. Trankilizan (Anksiyolitik )ilaçlar : Tıbbi Farmakoloji (cilt 2) ,Feryal matbaası ,Ankara. 1988.4. baskı. ss. 1813-32.
20. Dundee JW, Kavar P. Benzodiazepines in anesthesia,in: Pharmacology of Benzodiazepines,1nd ed,Usdin E,Skolnick P,Tallman JF,GreenblattD,Paul SM (ed) Macmillan Press,1982pp. 313-28.
21. Hollister LE. Pharmacology and clinical use of benzodiazepines in:Pharmacology of Benzodiazepines,1nd ed,Usdin E,Skolnick P,Tallman JF,GreenblattD,Paul SM (ed) Macmillan Press,1982pp.29-35.
22. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Current status of benzodiazepines .The New England Journal of Medicine 1983;309: 354-58.
23. Haefely W. Benzodiazepine receptors :Summary and commentary,in: Pharmacology of Benzodiazepines,1nd ed,Usdin E,Skolnick P,Tallman JF,GreenblattD,Paul SM (ed) Macmillan Press,1982pp.175-84.
24. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam : Pharmacology and uses .(Review) Anesthesiology 1985 ;62: 310-24.
25. Schoch P, Richards JG, Haring P, Takacs B, Stahli C, Staehelin T et all. Co-localization of GABA<sub>A</sub> receptors and benzodiazepine receptors in the brain shown by monoclonal antibodies. Nature 1985; 314 :168-171.
26. Data on file , Anexate .F. Hoffmann-La Roche & Co. Limited Company , Basle ,Switzerland.1988.

27. Kuhar MJ. Radiohistochemical localization of benzodiazepine receptors ,in:Pharmacology of Benzodiazepines,1nd ed,Usdin E,Skolnick P,Tallman JF,Greenblatt D,Paul SM (ed) Macmillan Press ,1982 pp.519-27.
28. Möhler H, Sieghart W, Pole P, Bonetti EP,Hunkeler W . Differential interaction of agonists and antagonists with benzodiazepine receptors ,in: Pharmacology of Benzodiazepines,1nd ed,Usdin E,Skolnick P,Tallman JF,GreenblattD,Paul SM (ed) Macmillan Press,1982pp.63-70.
29. Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR . Flumazenil :A new benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med* 1991;20:181-88.
30. Enna SJ, Andree T. GABA receptor heterogeneity: Relationship to benzodiazepines,in : Pharmacology of Benzodiazepines,1nd ed,Usdin E,Skolnick P,Tallman JF,GreenblattD,Paul SM (ed) Macmillan Press,1982pp.121-32
31. Haefely WE . The story and activity of flumazenil (Anexate<sup>R</sup>) *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1989 ;40: 3-9.
32. Amrein R, Hetzel W, Bonetti EP, Gerecke M. Clinical pharmacology of dormicum (midazolam) and anexate (flumazenil). *Resuscitation* 1988 ;16 (Sup):5-27.
33. Dundee JW.The benzodiazepines ,in:Intravenous Anaesthesia 2 nd ed,Dundee JW, Wyant GM (ed),Churchill Livingstone , New York , 1988,pp.185-205.
34. Curran HV. Tranquillising memories :A review of the effects of benzodiazepines on human memory .*Biological Psychology* 1986;23:179-213.
35. Lauven PM, Stoeckel H. Flumazenil (Ro 15-1788) and physostigmine. *Resuscitation* 1988; 16:41-8.

36. O'Boyle C, Lambe R, Darragh A, Taffe W, Brick I, Kenny M. RO 15-1788 Antagonizes the effects of diazepam in man without affecting its bioavailability. *British journal of Anaesthesia* 1983 ; 55: 349-56.
37. Klotz U, Kanto J. Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Review). *Clinical Pharmacokinetics* 1988 ; 14 :1-12.
38. Lauen PM ,Kulka PJ .Anaesthesia techniques for midazolam and flumazenil -an overview. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1990;34, Supp 92:84-89.
39. Dixon J, Power SJ, Grundy EM , Lumley J, Morgan M. Sedation for local anaesthesia .Comparison of intravenous midazolam and diazepam. *Anaesthesia* 1984 ;39:372-76.
40. Saint-Maurice C, Landais A, Delleur MM, Esteve C, MacGee K, Murat I. The use of midazolam in diagnostic and short surgical procedures in children . *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1990 ;34,Supp 92 :39-41.
41. Reves JG, Kissin I, Smith LR. The effective dose of midazolam. *Anesthesiology* 1981 ;55 :82.
42. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam . A review of its pharmacological properties and Therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 519-43.
43. Galletly D, Forrest P, Purdie G. Comparison of the recovery characteristics of diazepam and midazolam . *British journal of Anaesthesia* 1988 ; 60:520-24.



44. Whitwam JG. The use of midazolam and flumazenil in diagnostic and short surgical procedures .Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1990;34(Supp 92):16-20.
45. Skeie B, Emhjellen S, Wickstrom E, Dodgson MS, Steen PA. Antagonism of flunitrazepam-induced sedative effects by flumazenil in patients after surgery under general anaesthesia .A double-blind placebo-controlled investigation of efficacy and safety .Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1988;32:290-4.
46. Skolnick P, Hommer D, Paul SM .Benzodiazepine antagonists in: Pharmacology of Benzodiazepines, 1<sup>st</sup> ed, Usdin E, Skolnick P, Tallman JF, Greenblatt D, Paul SM (ed) Macmillan Press, 1982pp.441-454.
47. Amrein R, Hetzel W . Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1990;34, Supp 92:6-15.
48. Darragh A, Lambe R, Scully M, Brick I. Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist ,Ro 15-1788. The Lancet 1981;4:8-10.
49. Dunton AW, Schwam E, Pitman V et al. Flumazenil :US clinical pharmacology studies.European Journal of Anaesthesiology 1988;5(Supp.2):81-95. (summ)
50. Darragh A, Lambe R, Kenny M et al .Tolerance of healthy volunteers to intravenous administration of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. Eur J Clin Pharmacol 1983;24:569-70.
51. Geller E, Niv D, Nevo Y, Leykin Y, Sorkin P, Rudick V. Early clinical experience in reversing benzodiazepine sedation with

- flumazenil after short procedures . Resuscitation 1988 ;16 (Supp):49-56.
52. Raeder JC, Nilsen OG, Hole A. Pharmacokinetics of midazolam and alfentanil in outpatient general anesthesia Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1988;32 :467-72.
53. Higgitt A, Lader M, Fonagy P. The effects of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 on psychophysiological performance and subjective measures in normal subjects . Psychopharmacology 1986; 89:395-403.
54. Mapelli A, Bellinzona G, Lorini FL et all .Diagnostic and therapeutic use of flumazenil in emergency medicine. European Journal of Anaesthesiology 1988 ; 5(Supp.2) : 295-99.
55. Breimer LTM, Hennis PJ, Bovill JG, Spierdijk J . The efficacy of flumazenil versus physostigmine after midazolam-alfentanil anaesthesia in man. European Journal of Anaesthesiology 1988;5(Supp.2): 109-116.
56. Chiolero R, Ravussin P, Chassot PG, Neff R, Freeman J. RO 15-1788 for rapid recovery after craniotomy . Anesthesiology 1986 ;65:A466.
57. Geller E, Chernilas J, Halpern P, Niv D, Miller HI. Hemodynamics following reversal of benzodiazepine sedation with Ro 15-1788 in cardiac patients . Anesthesiology 1986;65:A49.
58. Marty J, Joyan D. Haemodynamic responses following reversal of benzodiazepine-induced anaesthesia or sedation with flumazenil European Journal of Anaesthesiology 1988;5(Supp.2):167-71.  
(summ)

59. Ritter JW, Flacke WE, Norel E, Gion H, Chen R, Hoshizaki G. Adrenergic and hemodynamic response to flumazenil (Ro 15-1788) reversal of midazolam sedation .*Anesthesiology* 1988;69: A109.
60. Doi M, Ikeda K. Clinical investigation of flumazenil in reversing the respiratory effects of diazepam. *Jpn.J.Anesthesiol.* 1990;39:1377-82.(summ)
61. Luger TJ, Morawetz RF, Mitterchiffthaler G. additional subcutaneous administration of flumazenil does not shorten recovery time after midazolam .*British Journal of Anaesthesia* 1990; 64: 53-58.
62. Ricou B, Forster A, Bruckner A, Chastonay P, Gemperle M. Clinical evaluation of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788). *British journal of Anaesthesia* 1986; 58:1005-11.
63. Skielboe M, Andersen P, Weber M, Jarnvig IL, Jorgensen B, Christiansen C. Antagonism of diazepam sedation by flumazenil. *British journal of Anaesthesia* 1989 ;63: 554-57.
64. Alon E, Baitela L, Hossli G. Double-Blind study of the reversal of midazolam - Supplemented general anaesthesia with RO 15-1788. *British journal of Anaesthesia* 1987 ;59 : 455-458.
65. Duvaldestin P, Lebrault C, Guirimand F, Raimbault E. Efficacy of flumazenil reversal after midazolam-induced anesthesia *Anesthesiology* 1988 69:A560.
66. Nilsson A, Persson MP, Hartvig P. Effects of flumazenil on post-operative recovery after total intravenous anaesthesia with midazolam and alfentanil . *European Journal of Anaesthesiology* 1988;5 (Supp.2):251-256.(summ)
67. Nilsson A, Persson MP, Hartvig P. Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil on postoperative

performance following total intravenous anaesthesia with midazolam and alfentanil .Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1988; 32:441-446.

68. Birch B. Subcutaneous Flumazenil and recovery from midazolam. British journal of Anaesthesia 1990;65: 292-95.
69. Fennelly ME, Powell H, Galletly DC, Whitwam JG. Midazolam sedation reversed with flumazenil for cardioversion .British journal of Anaesthesia 1992; 68:303-5.
70. Jones RDM, Lawson AD, Andrew LJ, Gunawardene 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. British journal of Anaesthesia 1991 ; 66 : 660-66.
71. Kirkegaard L, Knudsen L, Jensen S, Kruse A .Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 .Anaesthesia 1986;41:1184-88.
72. Lauen PM, Schwilden H, Stoeckel H, Greenblatt DJ . The effects of a benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam . Anesthesiology 1985 ;63 : 61-4.
73. Whitwam JG. Resedation .Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1990 ; 34, Supp 92:70-74.
74. Aldrete JA , Kroulik D . A postanesthetic recovery score. Anesth Analgesia 1970 ;49 :924-34.
75. Drummond GB. The assesment of postoperative mental function . British journal of Anaesthesia 1975;47:130-42. 76. Newman MG, Trieger N, Miller JC. Measuring recovery from Anesthesia -A simple test. Anesthesia and Analgesia 1969 ; 48:136-40.

77. Korttila K. Recovery after intravenous sedation . *Anaesthesia* 1976 ;31:724-31.
78. Bruce DL, Bach MJ. Effects of trace anaesthetic gases on behavioural performance of volunteers .*British Journal of Anaesthesia* 1976;48:871-76.
79. Kestin IG, Harvey PB, Nixon C. Psychomotor recovery after three methods of sedation during spinal anaesthesia . *British Journal of Anaesthesia* 1990;64:675-81.
80. Vielle G, Gardaz JP, Germond M, Freeman J. Outpatient anesthesia with propofol ; a comparative evaluation on recovery and psychomotor performance .*Anesthesiology* 1988 ;69: A566.
81. Ghoneim MM, Dembo JB, Block RI. Time course of antagonism of sedative and amnesic effects of diazepam by flumazenil *Anesthesiology* 1989 ;70 :899-904.
82. Bethune DW . Test of delayed memory recall suitable for assessing postoperative amnesia .*Anaesthesia* 1981 ;36 : 942-48.
83. Ogg TW, Fischer HBJ, Bethune DW, Collis JM . Day case anaesthesia and memory . *Anaesthesia* 1979 ;34:784-89.
84. Hannington-Kiff JG. Measurement of recovery from outpatient general anaesthesia with a simple ocular test. *British Medical Journal* 1970;18:132-35.
85. Grove-White IG , Kelman GR. Critical flicker frequency after small doses of methohexitone, methohexitone, diazepam and sodium 4-hydroxybutyrate. *British Journal of Anaesthesia* 1971 ;43 : 110-12.

86. Craig J, Cooper GM, Sear W. Recovery from day-case anaesthesia. *British journal of Anaesthesia* 1982 ;54: 447-51.
87. Vickers MD. The measurement of recovery from anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1965;37:296-302.
88. Sikh SS, Dhulia PND .Recovery from general anesthesia : A simple and comprehensive test for assesment. *Anesthesia and Analgesia* 1979;58: 324-26.
89. Dixon RA, Thornton JA. Tests of recovery from anaesthesia and sedation :intravenous diazepam in dentistry .*British journal of Anaesthesia* 1973; 45: 207-15.
90. Pandit SK, Kothary SP, Randel GI,Levy. Recovery after outpatient anesthesia :propofol versus enflurane . *Anesthesiology* 1988 ;69:A565.
91. Azar I, Karambelkar DJ, Lear E. Neurologic state and psychomotor function following anesthesia for ambulatory surgery .*Anesthesiology* 1984 ;60 :347-49.
92. Steward DJ. A simplified scoring system for the post-operative recovery room. *Canad .Anaesth.Soc.J.* 1975 ;22 :11-13.
93. Robertson GS, MacGregor DM, Jones CJ . Evaluation of doxapram for arousal from general anaesthesia in outpatients. *British journal of Anaesthesia* 1977 ; 49:133-40.
94. Norton AC ,Dundas CR . Induction agents for day-case anaesthesia .*Anaesthesia* 1990 ;45: 198-203.

95. Sonne NM, Wegmann F, Crawford ME, Boysen K, Krintel JJ, Valentin N. Recovery after total intravenous anaesthesia using combined midazolam /alfentanil infusion and reversal with flumazenil . *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1991;35:750-54.
96. Benton AL. Psychiatric rating scales ,in: *Comprehensive Textbook of Psychiatry IV*, 5 nd ed, Kaplan HI, Sadock BJ (ed), Williams & Wilkins , Baltimore 1985, pp.543.
97. Kayatekin MS, Öztürk MO, Savaşır I . Organik mental bozukluklar ve bunların tanısında kullanılan kısa mental muayene metodları:XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışmaları , Ünal M (ed), Mimeray Ofset, İstanbul , 1986. ss.150-4.
98. Nilsson A. Autonomic and hormonal responses after the use of midazolam and flumazenil . *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1990 ;34, Supp 92:51-54.
99. Kaukinen S, Kataja J, Kaukinen L. Antagonism of benzodiazepine-fentanyl anaesthesia with flumazenil . *Canadian Journal of Anaesthesia* 1990 ;37:40-5.
100. Millar JM, Jewkes CF. Recovery and morbidity after daycase anaesthesia . *Anaesthesia* 1988 ;43 :738-743.
101. Rosow CE, Letta WB, Keegan CR, Nozick DL, Murphy AL, Kimball WR et al. Alfentanil and fentanyl in short surgical procedures . *Anesthesiology* 1983 ;59:A345.
102. Fisher GC, Clapham MCC, Hutton P. Flumazenil in intensive care *Anaesthesia* 1991; 46: 413-16.

103. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I . Midazolam-Alfentanil synergism for anesthetic induction in patients . *Anesthesia and Analgesia* 1989; 69: 213-7.
104. Silbert BS, Rosow CE, Keegan CR, Latta WB, Murphy AL, Moss J, Philbin DM. The effect of diazepam on induction of anesthesia with alfentanil. *Anesthesia and Analgesia* 1986 ;65: 71-7.
105. Andrews PJD ,Wright DJ, Lamont MC. Flumazenil in the outpatient .*Anaesthesia* 1990 ;45: 445-58.
106. Claeys MA, Camu F, Schneider I, Gepts E. Reversal of flunitrazepam with flumazenil :Duration of antagonist activity *European Journal of Anaesthesiology* 1988; 5(Supp.2) : 209-17.(summ)
107. Wolff J, Carl P, Clausen TG, Mikkelsen BO. Ro 15-1788 for postoperative recovery . *Anaesthesia* 1986; 41:1001-6.
108. Sage DJ. reversal of sedation with flumazenil in regional anaesthesia :A review .*European Journal of Anaesthesiology* 1988;5(Supp.2):201-207. (summ)
109. McKay AC, McKinney MS, Clarke RSJ. Effect of flumazenil on midazolam-induced amnesia .*British journal of Anaesthesia* 1990 ; 65: 190-196.
110. Urquhart ML, White PF. Comparison of sedative infusions during regional anesthesia-methohexital ,etomidate and midazolam . *Anesthesia and Analgesia* 1989 ;68:249-54.
111. Geller E, Silbiger A, Niv D, Nevo Y, Belhassen B. The reversal of benzodiazepine sedation with Ro 15-1788 in brief procedures *Anesthesiology* 1986 ;65:A357.



112. Dodgson MS, Skeie B, Emhjellen S, Wickstrom E, Steen PA. Antagonism of diazepam-induced sedative effects by Ro 15-1788 in patients after surgery under lumbar epidural block. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1987;31:629-33
113. Gentil V, Gorenstein C, Camargo CHP, Singer JM. Effects of flunitrazepam on memory and their reversal by two antagonists. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1989 ;9: 191-7
114. Riishede L, Krogh B, Nielsen JL, Freuchen I, Mikkelsen BO. Reversal of flunitrazepam sedation with flumazenil . A randomized clinical trial . *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1988 ;32:433-36.
115. Birch BRP, Anson K, Gelister J, Parker C, Miller RA. The role of midazolam and flumazenil in urology . *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1990;34 (Supp 92):25-32.
116. Parris WCV, Schwartz DP, Bean A, Johnson H, Fraifeld E. Comparative amnesic effects of midazolam and diazepam :A quantitative assesment. *Anesthesiology* 1991; 75:A1031.
117. White PF, Shafer A, Boyle WA, Doze VA, Duncan S . Benzodiazepine antagonism does not provoke a stress response. *Anesthesiology* 1989 ;70:636-39.
118. Zuurmond WWA, Leeuwen LV, Helmers JHJH. Recovery from fixed-dose midazolam-induced anaesthesia and antagonism with flumazenil for outpatient arthroscopy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1989 ;33:160-63.

119. Murakaa M, Urabe N, Katoh H et al. Antagonism of diazepam-induced sedative effects by flumazenil in patients after surgery under lumbar spinal or epidural anesthesia. *Jpn. J. Anesthesiol.* 1990;39:1108-13. (summ)

