

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

115749

**PREMEDİKASYONDA KULLANILAN MELATONİN VE
MİDAZOLAMIN SEDASYON, ANKSİYETE, ORYANTASYON
SKORLARI VE PSİKOMOTOR PERFORMANSA ETKİSİ**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Dr. Meltem AÇIL

115749

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ELİF BAŞGÜL**

**ANKARA
2002**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı;

Sayın Prof. Dr. Ülkü Aypar'a, asistanlık eğitimim süresince sonsuz imkanlar sağlamış ve eğitimimin en önemli basamağı olan tez çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli ortamın sağlanmasında önderlik etmişlerdir,

Sayın Doç. Dr Elif Başgöl'e, tez çalışmasının her aşamasında, planlanması ve yürütülmesini yönlendirmiştir.

Eğitimime katkıları ve çalışmamın yürütülmesindeki desteklerinden ötürü tüm bölüm hocalarıma,

Tezimin önemli basamaklarının gerçekleşmesine öncülük eden Psikiyatri

A.D.'dan Sayın Yrd. Doç. Dr. Başaran Demir'e,

Çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen sevgili bölüm arkadaşlarıma,

Uz. Dr. Heves Karagöz ve Tk. F.Gül Anadol'a,

Tezimin istatistiksel analizinde ve yazım aşamasında benden yardımını

esirgemeyen Op. Dr. Banu Bozkurt ve İstatistik A.D. araştırma görevlisi

Erdem Karabulut'a sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Premedikasyonda Kullanılan Melatonin ve Midazolamın Sedasyon, Anksiyete, Oryantasyon Skorları ve Psikomotor Performansa Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Tezi. Ankara 2002.

Çalışmamızın amacı erişkin hastaların premedikasyonu için kullanılan melatonin ve midazolamın sedasyon, anksiyete, oryantasyon skorları ve psikomotor performansa etkisinin çift-kör plasebo-kontrollü bir yöntemle karşılaştırmaktır. Etik kurul izni alındıktan sonra elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirecek olan ASA I-II grubu 66 hasta çalışmamıza alınmıştır. Hastalara standart bir anestetik yöntemle genel anestezi indüksiyonuna başlanmadan 90 dk. önce premedikasyon olarak 5 mg melatonin, 15 mg midazolam ve plasebo randomize bir şekilde verilmiştir. Sedasyon, anksiyete ve oryantasyon skorları premedikasyon verilmeden önce, verildikten 10, 30, 60, 90 dk. sonra ve ayılma odasına girdikten 15,30,60,90 dk. sonra değerlendirilmiştir. Psikomotor performansda aynı zamanlarda iz sürme A-B ve sözel akıcılık testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Midazolam veya melatonin premedikasyonu alan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında anksiyete skorlarında belirgin bir düşme, sedasyon skorlarında ise belirgin artma gözlenmiştir. İz sürme A-B ve sözel akıcılık testlerinin skorlarında midazolam premedikasyonunu takiben belirgin bozulma olmuştur. Operasyon sonrası gruplar arasında ağrı, anksiyete ve sedasyon skorları açısından belirgin bir fark bulunamamıştır. Amnezi sadece midazolam premedikasyonu alan grupta belirginken, premedikasyondan memnuniyet melatonin ve midazolam gruplarında görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar erişkin hastaların premedikasyonunda melatoninin güvenli bir şekilde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler:Premedikasyon, midazolam, melatonin, hafıza, psikolojik testler, postoperatif .

Destekleyen Kuruluşlar: HÜTF 2002 LUT 02/36, Hıfzıssıhha Enstitüsü

ABSTRACT

Effects of Melatonin and Midazolam for Premedication on Sedation, Anxiety, Orientation Scores and Psychomotor Performance , Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Anesthesiology 2002.

We have evaluated the perioperative effects of melatonin with those of midazolam in 66 patients in a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Patients were given sublingual midazolam 15 mg, melatonin 5 mg or placebo, approximately 90 minutes before a standard anesthetic. Sedation, anxiety and orientation were quantified before and 10,30,60 and 90 min after premedication, and 15, 30, 60 and 90 min after admission to the recovery room. Psychomotor performance was evaluated at these times also, using the Trial making A&B Tests & Verbal Fluency Tests. Patients who received premedication with either midazolam or melatonin had a significant decrease in anxiety levels and increase in levels of sedation before operation compared with controls. After operation, patients who received midazolam or melatonin premedication had increased levels of sedation & impairment in performance on the Trial Making A&B and Verbal Fluency Tests at 15, 30, 60 min compared with controls. There were no significant differences between the three groups for anxiety levels or performance after operation. Amnesia was notable only in midazolam group for one preoperatif event. Patient satisfaction was noted in the midazolam & melatonin groups. We have demonstrated that melatonin can be used effectively for premedication of adult patients.

Key words: premedication, midazolam, melatonin, psychological response, postoperative.

Supported by HUFM 2002 LUT 02/36, Hifzissihha Institute

İÇİNDEKİLER	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
GRAFİKLER	viii
TABLolar	ix-x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psikolojik hazırlık	3
2.2. Farmakolojik hazırlık	3
2.3. Premedikasyonda kullanılan ilaçlar	5
2.3.1. Hipnotikler ve sedatifler	5
2.3.2. Antihistaminikler	5
2.3.3. Trankilizanlar	6
2.3.4. Melatonin	9
2.4. Psikomotor aktivite değerlendirilmesi	10
BİREYLER VE YÖNTEM	12
BULGULAR	16
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	59

KISALTMALAR

GIS	Gastrointestinal sistem
VAS	Vizüel analog skalası
ASA	American society of anesthesiology
dk	dakika
im	intramuskuler
mg	miligram
kg	kilogram
REM	Rapid eye movement
ark	arkadaşları
HÜTF	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
MAO	Mono amin oksidaz
ml	mililitre
EKG	Elektro kardiyografi
N₂O	Nitrous oxide
SpO₂	Periferik oksijen saturasyonu
Std	Standart
iv	intravenöz
µg	mikrogram

GRAFİKLER

Grafik		Sayfa
4.2.1	İlaç gruplarının zamana göre sedatif etkilerinin karşılaştırılması	19
4.6.1	İlaç gruplarının zamana göre iz sürme A testi ortalama değerleri	26
4.7.1	Sözel akıcılık testinde zaman içinde ilaç gruplarına göre sayabildikleri ortalama insan ismi sayısı	30
4.7.2	Sözel akıcılık testinde zaman içinde ilaç gruplarına göre sayabildikleri ortalama hayvan ismi sayısı	34
4.7.3	Sözel akıcılık testinde zaman içinde ilaç gruplarına göre sayabildikleri ortalama insan-hayvan ismi sayısı	38
4.9.1	Hasta gruplarının iv katater uygulamasını hatırlamalarına göre dağılımları	43
4.9.2	Hasta gruplarının operasyon odasını hatırlamalarına göre dağılımları	43
4.10.1	Gruplara göre memnuniyet dağılımları	45

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
4.1.1	Hastaların demografik verileri	16
4.1.2	Grupların demografik özelliklerine göre karşılaştırılması	17
4.2.1	İlaç gruplarının zaman içindeki sedasyon skorları	19
4.3.1	İlaç gruplarının zamana göre ortalama anksiyete değerleri ve standart deviasyonlar	21
4.3.2	Grupların zamana göre anksiyete değerlerinin karşılaştırılması	22
4.3.3	Operasyon öncesi anksiyete değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması	23
4.3.4	Operasyon sonrası anksiyete değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması	24
4.5.1	Postoperatif dönemde ilaçların ağrı skorlarına göre karşılaştırılması	25
4.6.1	İlaç gruplarının zamana göre iz sürme A testi ortalama değerleri ve standart deviasyonları	27
4.6.2	İlaç gruplarının zamana göre iz sürme B testi ortalama değerleri ve standart deviasyonları	28
4.7.1	İlaç gruplarının zaman içindeki sayabildikleri insan ismi ortalamaları ve standart deviasyon değerleri	31
4.7.2	Preoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması (insan isimi)	32
4.7.3	Postoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması (insan isimi)	33
4.7.4	İlaç gruplarının zaman içindeki sayabildikleri hayvan ismi ortalamaları ve standart deviasyon değerleri	35
4.7.5	Preoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması (hayvan isimi)	36
4.7.6	Postoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması (hayvan isimi)	37

4.7.7	İlaç gruplarının zaman içindeki sayabildikleri insan-hayvan ismi ortalamaları ve standart deviasyon değerleri	39
4.7.8	Preoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması (insan-hayvan isim)	40
4.7.9	Postoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması (insan-hayvan ismi)	41
4.10.1	Hastaların gruplara göre memnuniyeti	44



1. GİRİŞ

Melatonin (N-asetil-5- metoksitriptamin) özellikle Amerika ve Avrupa'da sakinleştirici özelliği nedeniyle halk arasında günlük yaşamda sıklıkla kullanılan bir gıda katkı maddesidir. Ülkemizde de melatoninin bu amaçla kullanımı yaygın olmamakla beraber başlamıştır. Melatoninin endojen olarak büyük bir kısmı pineal bezde, daha az kısmı ise pineal bez dışı dokularda (retina ve GIS) sentezlenir. Pineal bezin, vücuttaki bazı fonksiyonların gün içi ritm göstermesini melatonin aracılığıyla sağladığı sanılmaktadır. Melatonin portakal, muz gibi meyvalarda bol miktarda bulunmakta ve preparat formu eczane ve süpermarketlerde reçetesiz olarak satılmaktadır. Melatonin içeren gıdaları tüketme alışkanlığı olan insanların daha sakin ve huzurlu olduğu ileri sürülmektedir (1,2).

Melatoninin sedatif, kanseri ve yaşlılığı önleyici, antioksidan etkisi ile ilgili yayınlar mevcuttur (2,3). Uyku bozukluklarının büyük bir kısmında melatonin üretimi bozulmuştur. Dışarıdan melatonin verilmesi uykunun başlama hızını ve uykunun derinliğinin kalitesini olumlu yönde etkiler (4,5). Son yıllarda, buradan yola çıkılarak preoperatif sublingual melatonin uygulamasının premedikasyonda etkin ve avantajlı olduğu ileri sürülmüştür (6,7).

Benzodiazepin grubu ilaçların en yenilerinden biri olan midazolam anestezi indüksiyonu ve idamesi, yoğun bakımda ve postoperatif dönemde uzun süreli sedasyon, dental, obstetrik, endoskopik, kardiyoversiyon, kardiyak kateterizasyon ve radyodiagnostik girişimlerde sedasyon ve uyku

sağlamak üzere kullanılabildiği gibi premedikasyon amacıyla da başarıyla kullanılmaktadır(8). Özellikle çocukların premedikasyonunda sık kullanılan bir ajandır. Premedikasyon için sublingual kullanımın nazal kullanımdan daha etkili olduğu gösterilmiştir.(9,10).

Bu çalışmada amacımız ASA I-II grubu hastalarda premedikasyon için sublingual olarak verilen melatonin, midazolam ve plasebonun kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmaktı. Bu amaçla ilaçlar verilmeden önce, verildikten 10,30,60,90 dk. sonra ve postoperatif 15,30,60,90. dk.larda kognitif becerileri değerlendirmek için iz sürme A – B ve sözel akıcılık testleri yapıldı. Ayrıca eş zamanlı anksiyete, ağrı, sedasyon dereceleri de VAS ile değerlendirildi. Postoperatif 2.gün hasta memnuniyeti ve amnezi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Preoperatif medikasyon, cerrahi girişim öncesinde hastalara uygulanan psikolojik ve farmakolojik hazırlığı içerir. Premedikasyon amacı ile ilk kez kullanılan ilaç, 1869 yılında Claude Bernard tarafından kloroform inhalasyonundan önce verilen morfin olmuştur(11,12). Premedikasyonun en önemli amacı korku, heyecan ve endişeyi gidermek, mental rahatlık, öfori, hafif uyku hali ve amnezi sağlamaktır. Ancak, bilinç kaybına neden olmamalıdır. İdeal olarak, tüm hastalar preoperatif döneme korkudan uzak, sedatize fakat kolaylıkla uyandırılabilir ve tümüyle koopere durumda girmelidir (12).

Premedikasyon iki bölümde incelenebilir:

2.1 Psikolojik hazırlık

Psikolojik hazırlık, preoperatif dönemde hasta ve aile bireyleriyle görüşme yoluyla korkunun non-farmakolojik antidotu olmaktadır(12,13,14). Bu ziyarette, hastanın anamnezi gözden geçirilir, yandaş hastalıklar, kronik ilaç sağaltımı, önceki anestezi deneyimi sorgulanır. Hastaya mevcut anestezi teknikleri ve bunlarla ilişkili riskler, ameliyathanede nelerle karşılaşılacağı, cerrahi girişim için öngörülen süre ve odasına geri dönmesinin ne kadar zaman alacağı açıklanır. Postoperatif ağrı için kullanılan yöntemler hakkında hastaya bilgi verilerek, hastanın psikolojik hazırlığı tamamlanır.

2.2 Farmakolojik hazırlık

1. Bulantı, kusma, kardiak aritmiler, solunum bozuklukları, laringeal ve bronşial spazm, tükürük ve üst solunum yolu sekresyonlarında artma gibi istenmeyen refleks aktivitelerin azaltılması

2. Metabolik aktiviteyi yavaşlatarak, sakin bir uyuma, rahat bir anestezi sonrası dönem ve amnezi sağlama
3. Anesteziklerin potansiyelize edilmesi nedeniyle daha az dozda kullanılmaları; yan etkilerinin azaltılması
4. Sedasyon sağlanması
5. Anksiyetenin giderilmesi
6. Amnezi, analjezi
7. Gastrik sıvı volümünün azaltılması ve gastrik sıvı pH'nın artırılması
8. Antiemetik etki
9. Anestezi indüksiyonunun kolaylaştırılması
10. Allerjik reaksiyonlara karşı profilaksi
11. Lokal ve bölgesel anesteziden önce de heyecanı gidermek, ağrı eşiğini yükseltmek, lokal anestezik etkisini potansiyelize etmek, toksisite reaksiyonlarını kontrol etmek gibi faydalar sağlar.

Premedikasyon her hastaya aynı şekilde uygulanmamalıdır. İlaç

seçiminde ve doz belirlenmesinde bazı faktörler göz önüne alınmalıdır(15).

- Hastanın yaşı ve vücut ağırlığı
- ASA Fiziksel durum sınıflaması
- Anksiyete düzeyi
- Depresan ilaçlara toleransı
- Premedikasyona ilişkin olumsuz deneyim anamnezi
- İlaç alerjileri
- Cerrahi girişimin elektif veya acil olması

- Hastanın hospitalize veya ambulatuvar olgu olması bu faktörlerdendir

İdeal ilaçların seçimi, premedikasyonun amacı ile bu ajanların oluşturabilecekleri potansiyel yan etkiler arasında denge kurularak yapılmalıdır. Enjeksiyon yolu ile verilecek ilaçların ameliyattan 45-60 dk önce, oral yolla verileceklerin ise 1,5-2 saat önce verilmesi gerekmektedir. İlaç ile birlikte alınan 30-60 ml. sıvının mide sıvısı volümü yönünden bir sakıncası yoktur.

2.3 Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar

2.3. 1 Hipnotikler & Sedatifler

Barbituratlar:

Bu grupta premedikasyon amacıyla en sık kullanılan ilaçlar pentobarbital ve sekobarbitaldir. Bulantı ve kusmaya neden olmazlar. Ağrısı olan hastalarda analjeziklerle kombine edilmezlerse, deliryum ve eksitasyona yol açabilirler. Uzun etkilidirler ve düşük düzeyde amnezi sağlarlar.

Premedikasyonda kullanılmaları son yıllarda azalmıştır.

2.3.2 Antihistaminikler

Bu ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan sedasyondan yararlanılmaktadır. Ek olarak bronkodilatatör, tükürük sekresyonunu azaltıcı ve antiemetik etkileri vardır. Solunum ve dolaşım üzerine etkileri az olup, ayılma süresini uzatmazlar. Antiallerjik etkileri nedeniyle de allerji hikayesi olan hastalarda koruyucu premedikan olarak da kullanılabilirler.

2.3.3 Trankilazanlar

Fenotiazinlerin sedatif, antiaritmik, antihistaminik ve antiemetik özellikleri vardır. Ekstrapiramidal belirtiler, hipotansiyon, taşikardi, solunum depresyonu, postoperatif sedasyon gibi yan etkileri görülebilir.

Butirofenon grubundan haloperidol ve droperidol hem premedikasyonda hem de nöroleptanaljezi kombinasyonunda kullanılmaktadır. Huzursuzluk, ekstrapiramidal diskinezi ve alfa reseptör blokajı sonucu hipotansiyona neden olabilirler.

Benzodiazepinler aşırı sedasyon, solunum depresyonu veya olumsuz kardiyak sonuçlara yol açmayan dozlarıyla spesifik beyin reseptörlerini etkileyerek selektif olarak anksiyeteyi ortadan kaldırırlar. Sedatif etkilerine ek olarak amnezik, antikonvülzan ve kas gevşetici etkileri vardır. Uyanmayı geciktirmezler. Heyecan ve endişenin giderilmesinde mevcut olan ilaçların en etkili olanıdır (8). Bu gruba örnek olarak gösterilen *midazolam*, bir imidabenzodiazepin grubu türevidir. Serbest baz, suda çözünürlüğü düşük olan lipofilik bir maddedir. İmidobenzodiazepin halkasının ikinci konumunda bulunan bazik özellikteki azot atomu, midazolamın asitlerle suda çözünebilen tuz oluşturmasını sağlar. Bu tuzlar dengeli ve iyi tolere edilen enjeksiyon çözeltisi oluştururlar. Suda çözünürlüğü sayesinde, midazolamın farmakolojik etkisi hızlı başlar ve hızlı metabolize olduğu için kısa sürer. Çok hızlı sedatif ve uyku başlatıcı etkisi vardır. Anksiyolitik, antikonvülzan ve kas gevşetici etkileri de bulunmaktadır. Parenteral uygulamadan sonra kısa süreli anterograd amnezi ile karşılaşılır. Amnezinin süresi uygulanan doza göre değişir (16). Midazolam vücutta hızla metabolize edilir. Ana metaboliti

plazmada bulunan alfahidroksi midazolamdır. Sağlıklı gönüllülerde eliminasyon yarı ömrü 1,5-2 saat, plazma kleransi ise dk.da 300-400 ml arasında değişmektedir. Metabolitinin eliminasyon yarı ömrü ana maddeninkine göre daha kısadır. Glukronik asitle konjuge olur. Dozun %60-70'i alfahidroksi midazolam konjugatı halinde böbreklerden atılır. Karaciğerden ekstrakte edilen doz oranı %40-50 olarak düşünülmektedir Bazı yan etkileri şöyle sıralanabilir.

- Psikiyatrik,merkezi ve periferik sinir sistemiyle ilgili bozukluklar:uyuklama ve uzun süreli sedasyon,dikkat azalması, konfüzyon, öfori, halusinasyonlar, yorgunluk, baş ağrısı, ataksia, ameliyat sonrası sedasyon anterograd amnezi.
- Ajitasyon gibi paradoksal reaksiyonlar,istemsiz hareketler, hiperaktivite, düşmanlık, öfke reaksiyonu, saldırganlık.
- Prematüre bebeklerde ve yenidoğanlarda konvülziyonlar bildirilmiştir.Terapotik dozlarda olsa bile midazolam uygulanması fiziksel bağımlılık oluşturabilir. Uzun süreli iv uygulamadan sonra ilacın kesilmesi konvülziyonları da içeren semptomlara neden olabilir.
- GIS bozuklukları; bulantı,kusma,hıçkırık,konstipasyon,ağız kuruması
- Kardiyorespiratuvar bozukluklar:ender durumlarda görülmüştür.Bunlar solunum depresyonu,apne ve/veya kalp durmasıdır.Yaşamı tehdit eden bu durumlar 60 yaş üstü erişkinlerde,önceden solunum yetmezliği olanlarda veya kardiyak işlevleri bozulmuş hastalarda özellikle enjeksiyon çok hızlı yapıldığında veya yüksek doz

uygulandığında sık görülür. Ayrıca hipotansiyon, nabız hızında hafif artış, vazodilatatif etkiler, dispne görülebilir.

- Deri ve diğer bölgeler: deri döküntüsü, ürtiker reaksiyonu, pruritis.
- Lokal reaksiyon: enjeksiyon bölgesinde eritem ve ağrı, tromboflebit, tromboz.

Midazolam, antipsikotiklerle, hipnotiklerle, anksiyolitik/sedatiflerle, antidepresanlarla, narkotik analjeziklerle, antiepileptiklerle, anestetiklerle ve sedatif antihistaminiklerle beraber uygulandığında merkezi sinir sistemi üzerine etkileri artabilir. Belli karaciğer enzimlerini (Sitokrom P450 IIIA) inhibe eden bileşiklerle midazolam arasında potansiyel bir etkileşim vardır. Mevcut veriler bu bileşiklerin midazolamın farmakokinetik özelliklerini etkilediğini ve bunun sedasyon derecesini ve/veya süresini değiştirdiğini açıkça göstermektedir. Alkol midazolamın sedatif etkisini arttırabilir. Özellikle çocuklarda, hızlı ve kısa etkili olması, intramusküler (im) enjeksiyonunun ağrısız olması, postoperatif bulantı ve kusmanın az olması nedeniyle tercih edilmektedir(17). Premedikasyon ajanı olan midazolam ameliyathane dışındaki girişimlerde sedasyon sağlamaktadır. Premedikasyonda oral yolla 0.3-0.5 mg/kg doz yeterli olmaktadır. Nazal yolla verildiğinde etkin olmakla birlikte, iritasyon ve verilecek miktarın fazla olması nedeniyle iyi tolere edilmemektedir (10,18).

Benzodiazepinlerin etkisini antagonize etmek için bir imidobenzodiazepin olan **flumazenil** kullanılabilir. Klinik olarak doz aşımında, benzodiazepinlerin hipnotik etkisini 1 dk.dan daha kısa sürede antagonize eder. Amnezi tamamen yok olmayabilir ve hastanın solunum depresyonu devam edebilir.

Yaşlı hastalarda antagonizasyon zordur ve solunum depresyonunun geri dönme tehlikesi fazladır. İv olarak 0,2 mg'lık dozlar, istenilen etki sağlanana kadar birer dakika ara ile tekrarlanabilir. Hepatik kleransı hızlıdır, 1-2 saat sonra doz tekrarı gerekebilir.

2.3.4 Melatonin

Melatoninin anesteziye kullanımı yaygın değildir. Pineal bez tarafından özellikle geceleri üretilen melatoninin (N asetil-5-metoksitriptamin) pek çok değişik fonksiyonu vardır (19,20,21);

- Sirkadian ritmin regülasyonu
- Reprodüktif aksın regülasyonu
- Anti-oksidan aktivitenin regülasyonu.

Yapılan otoradyografik çalışmalarda ve reseptör incelemelerinde melatoninin reseptörlerinin merkezi sinir sisteminin değişik bölgelerinde, retina, Harderian bezi ve gastrointestinal sistem gibi bazı dokularda olduğu gösterilmiştir (22).

Bazı araştırmacılarca ekzojen olarak melatonin verilmesinin uykuya dalmayı başlattığı ve uyku kalitesini düzelttiği gösterilmiştir (23,24). Elimizde bulunan veriler melatoninin uyku başlatıcı özelliklerinin benzodiazepinlerden farklı olduğunu göstermektedir. Benzodiazepinler tek yüksek doz veya uzun süreli düşük doz uygulamalarında REM uykusunun süresini azaltırlar (25,26). Benzodiazepinler ayrıca düşük dalga uykusunu azaltarak, uyku kalitesini etkilerler(27). Tek ve düşük doz melatonin uygulanması ise farklı olarak REM uykusunda herhangi bir baskılama yapmamakta ve benzodiazepinler gibi kalıntı etkileri başlatmamaktadır (28). 5 mg oral melatonin uzun uçuşlar

sonrası gelişen “jet-lag” ve yorgunluğu azaltmada (29), körlerde uyku bozukluğu tedavisinde (30,31) ve gecikmiş faz uyku sendromunda kullanılmaktadır (30,31). Yapılan çalışmalarda anksiyolitik ve sedatif etkileri ile melatoninin premedikasyon amacıyla etkili olduğu da gösterilmiştir. Wurtman ve ark.ları (24) melatoninin belirgin ancak kısa etkili sedasyon benzeri etkisi olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir. Melatonin yaygın olmamakla birlikte sedatif, anksiyolitik ve amnestik etkisi gözönüne alınarak premedikasyon amacıyla anestezide kullanılmaktadır (6,7).

2.4 Psikomotor Aktivite Değerlendirmesi

Psikomotor aktivite değerlendirmesinde; *İz sürme A-B (EK 1,2)*, *sözel akıcılık testleri (EK 3)* ve anksiyete-ağrı ölçümlerinde kullanılan *vizüel analog skalası (VAS) (EK 4)* yaygın olarak kullanılmaktadır (32-37). “VAS” ağrı, bulantı, anksiyet ve iyilik halinin hızlı, duyarlı ve güvenilir subjektif ölçümlerini yapmakta, ayrıca hastaların ruh durumu bozukluklarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (34,37). VAS’ın avantajları, kolay kullanılabilir olması, hastalarca kabul görmesi ve zamandan tasarruf sağlaması olarak sıralanabilir. Pek çok vizüel analog skalasında 10 cm’lik bir çizgi kullanır. 0-10 cm arasında rakamlar vardır ve hastalara 0 değerinin en az, 10 değerinin en fazla değer olduğu anlatılarak, anksiyete, ağrı gibi durumlarını değerlendirmeleri istenir.

Nöropsikolojik testlerle dil ve konuşma, algı, dikkat, duyu-motor işlemler, bellek ve yönetici işlevler olarak gruplandırılan planlama, organizasyon, bilişsel esneklik, geribildirimlerin amaca uygun kullanılabilmesi gibi işlevler değerlendirilebilmektedir.

Dikkat, bilişsel kaynakların bir uyarının seçiminde ve o uyarana odaklanmasında kullanılan süreçtir. **İz sürme A ve B Testleri** dikkat, cevaplama hızı, motor kapasiteler, zihinsel esneklik ve görsel tarama yetilerini ölçen testlerdir (32-33). İz sürme A formunda bir sayfa üzerine rastgele çizilmiş ve içlerinde 12'den 25'e kadar sayılar olan dairelerin sıra ile takip edilerek birleştirilmesi istenir. İz sürme B formunda ise 25 adet dairenin içinde sayılar (1-13) ve harfler (A-L) bulunmaktadır. Denek bu diziyi bir sayı bir harf olacak şekilde çizgilerle birleştirir. Her iki form içinde diziyi tamamlama zamanı performans puanı olarak saptanır. Yapılan çalışmalar (32,33) özellikle İz sürme B formunun hızlı görsel tarama, görsel-alansal sıralama ve bilişsel esneklik işlevlerinin ölçtüğünü göstermektedir.

Normal dil becerisi, duyumlar arası bütünlük, sembolik çağrışım, motor beceriler, söz dizimi yapıları ve sözel bellek işlevlerini kapsayan karmaşık bir yetidir. Sözel akıcılık işlevlerinden bir tanesi olan konuşma akıcılığını değerlendirmek amacı ile **Sözel akıcılık testi** kullanılabilir. Bu test verilen bir kategoride sınırlı bir süre içerisinde sözel üretimde bulunabilme esasına dayanır. Türk toplumu için bir standardizasyon çalışması yapılmıştır (38). Bizim çalışmamızda verilen kategoriler insan, hayvan ve insan-hayvan alternasyonu şeklindedir (36).

3. BİREYLER VE YÖNTEMLER

HÜTF Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 10.6.2002 tarih ve Lut 02/ 36 sayılı onayı alındıktan sonra HÜTF Hastanesi genel cerrahi servislerine elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonları planlanarak yatırılan ve yaşları 25-50 yaş arasında değişen ASA I-II grubu hastalar çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya katılan hastaların hiçbiri santral etkili ilaç, MAO inhibitörü kullanmıyordu ve kullanılan ilaçlara karşı allerjik değildi. Operasyondan bir gün önce kullanılacak testler ve skalalar hakkında bilgilendirilen hastalar, izinleri alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Çalışma 3 grup halinde, çift kör plasebo ve randomize olarak yapıldı.

Hastalar ameliyattan 90 dakika önce ameliyathanede izole, sessiz bir odaya alındılar. Hastaların moniterizasyonu EKG, non-invazif kan basıncı ölçümü, pulse oksimetre ile spO2 ölçümü ile yapıldı. Gerekli resüsitasyon malzemeleri hastaların başında hazır buluduruldu. Hastalar randomize olarak üç eşit gruba ayırdı. Midazolam grubu (n=22), 15 mg (3 ml) sublingual midazolam aldı. Bu grupta kullanılan ilaç orijinal kullanımı iv olan %0,5 ampul midazolam solusyonuydu (Dormicum-Roche). Melatonin grubuna (n=22), 3 ml salin içinde eritilmiş 5 mg melatonin sublingual olarak verildi. Plasebo grubuna (n=22) ise sublingual olarak 3 ml salin verildi. Çalışma ilaçları ve plasebo standardize edilerek sabit olarak 3 ml hacimlerde hazırlandı. Çalışmanın çift kör yapısını korumak için iğnesi çıkarılmış enjektörlerin üzerine kod yazıldı. Enjektörün içerisindeki ilaç ya da plasebo, veri toplanmasında veya hastaların tedavisinde görev almamış bir doktor tarafından genel anestezi indüksiyondan 90 dakika önce hastalara sublingual

sublingual olarak verildi. Hastalara ilk olarak dillerinin ucunu ön dişlerinin arkasına doğru kaldırmaları söylendi. Daha sonra ilaç dil altına konuldu ve hastalara ağızlarını kapatmaları söylendi. Yaklaşık 180 saniye sonra premedikasyonun yutulmasına izin verildi. Midazolam grubunda tatlandırıcı herhangi bir madde kullanılmadı. Yapılan araştırmalar midazolama eklenen tatlandırıcıların bu maddenin sublingual alınımını kolaylaştırmadığını göstermektedir (31).

Hastaların sedasyon, anksiyete ve oryantasyon durumları premedikasyondan önce, 10, 30, 60, 90 dk sonra ve ayılma odasına getirildikten 15, 30, 60, 90 dk sonra değerlendirildi. Psikomotor beceriler eş zamanlı olarak "İz sürme A-B" ve "Sözel akıcılık" testleri kullanılarak değerlendirildi. Anksiyete değerlendirilmesi 10 cm uzunluğunda, üstünde 0-10 arası rakamlar olan VAS skalası kullanılarak yapıldı. Hastalara 0=en az, 10=en çok anksiyete değerleri olduğu anlatılarak, anksiyetelerini 0 ile 10 arasında bir rakam ile değerlendirmeleri istendi. Aşağıda hastalara uygulanan oryantasyon ve sedasyon skorları ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Hastaların oryantasyon skorları	Tanım
0 -----	Zaman ve yer oryantasyonu yok
I -----	Zaman veya yer oryantasyonundan biri var
II -----	Zaman ve yer oryantasyonu tam

Hastalann sedasyon skorlan	Tanım
I -----	Uyanık
II -----	Uykulu
III -----	Uyuyor ancak uyandırılabilir
IV -----	Uyuyor, uyandırılmıyor

Derin sedasyon altında olup uyandırılmayan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Ek olarak hastalara, başları 30 derecelik yükseklikte olacak şekilde yatırılarak pozisyon verildi ve bütün testlerde aynı kalem kullanıldı.

İz sürme A testinde hastalardan bir sayfa üzerinde rastgele dağılmış olan 1-25 arası sayıların bir kalem yardımıyla numara sırasına göre birleştirmeleri istendi. İz sürme B testinde ise aynı işlemi bir numara, bir harf olmak üzere sırayla birleştirmeleri istendi ve kronometre ile zaman tutuldu.

Sözel akıcılık testinde üç aşama vardı. İlk aşamada hastalardan 1dk içerisinde sayabildikleri kadar insan ismi saymaları istendi ve tekrar hataları not edildi. İkinci aşamada hastalardan 1 dk içerisinde sayabildikleri kadar hayvan ismi saymaları istendi ve tekrar hataları not edildi. Üçüncü aşamada ise hastalardan 1 dk içerisinde sayabildikleri kadar sırasıyla bir insan, bir hayvan ismi saymaları istendi ve tekrar ve alternasyon hataları not edildi.

Amnezi, hastalara premedikasyondan önce 2 basit çizgi diagramı gösterilerek ölçüldü. Hastalar operasyondan 24 saat sonra gösterilen çizgi diagramını, operasyon odasına girişi, operasyon odasında iv kateter takılımını hatırlayıp hatırlamadıkları konusunda sorgulandı.

Operasyon odasında, hastalara 1000 cc ringer laktat (RL) solusyonu verildi. Anestezi indüksiyonu, pentotal 5 mg/kg, fentanil 1µg/kg, vekuronyum 0,1 mg/kg ile yapıldı. Trakeal entübasyonu takiben anestezi idamesi %1 izofloran ve oksijen içinde %70 N₂O ile yapıldı. Bütün hastalarda anestezi ve cerrahi süresi kayıt edildi.

.Postoperatif ağrı ise hastalar ayılma odasına getirildikten sonra 15., 30., 60., 90. dk.larda ağrı VAS'ı kullanılarak değerlendirildi. Hastalara postoperatif ağrı için 1 mg/kg meperedin im olarak uygulandı. Postoperatif 2. gün hastalar premedikasyonun tatminkar olup olmadığı ve eğer ileride ihtiyaçları olursa, aynı premedikasyonu mu yoksa başka bir premedikasyonu mu tercih edecekleri hakkında sorgulandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz) **SPSS for Windows (10.0 versiyon)** adlı yazılımı kullanılarak yapıldı (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL). Gruplar arasındaki farklılık tek yönlü **ANOVA varyans analizi** kullanılarak gösterildi. Daha sonra **Scheffe çoklu karşılaştırılma** ile gruplar ikişer olarak birbirleri ile karşılaştırıldı. Sedasyon, amnezi, memnuniyet değerlendirilmesi nonparametrik testlerle **Ki-kare (Chi-Square)** yapıldı. **Genel lineer model testi** ile zamana göre yapılan testler karşılaştırıldı. **P değerinin 0.05** altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Yaşları 25-50 arası değişen (ortalama=38,77 yıl) 66 hasta ile yapılan çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildi. Grupların anestezi süresi, yaş, kilo ve cerrahi süreleri Tablo 4.1.1 de ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tablo 4.1.1 Hastaların demografik verileri

		Hasta sayısı	Ortalama	Std. Deviasyon	Minimum	Maksimum
Anestezi Süresi	Midazolam	22	82,50	3,85	77	90
	Melatonin	22	80,55	4,10	75	90
	Plasebo	22	80,68	6,03	70	90
	Toplam	66	81,24	4,78	70	90
Kilo	Midazolam	22	68,73	7,06	55	79
	Melatonin	22	67,00	7,53	54	80
	Plasebo	22	67,64	6,43	57	79
	Toplam	66	67,79	6,95	54	80
Yaş	Midazolam	22	37,27	7,75	25	50
	Melatonin	22	39,86	7,48	25	50
	Plasebo	22	39,18	6,75	26	50
	Toplam	66	38,77	7,31	25	50
Cerrahi Süresi	Midazolam	22	67,59	4,22	58	77
	Melatonin	22	65,18	4,67	60	77
	Plasebo	22	67,09	5,51	55	75
	Toplam	66	66,62	4,87	55	77

Gruplar arasında yaş, kilo, anestezi ve cerrahi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)(Tablo 4.1.2).

Tablo 4.1.2 Grupların karakteristik özelliklerine göre karşılaştırılması

	P değeri
Anestezi Süresi	,322
Kilo	,713
Yaş	,483
Cerrahi süresi	,225

$P<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.2 SEDASYON SKORLAMASI

Midazolam, melatonin ve plasebo gruplarındaki 66 hastanın sedasyon skorları incelendiğinde, premedikasyondan 10,30 ve 60 dk sonra midazolam grubunda sedasyonun daha belirgin olduğu, melatonin ve midazolam alan gruplarda ise preoperatif 90.dk.da plasebo grubu ile karşılaştırılınca sedasyonda belirgin artış olduğu görüldü ($p>0.05$)(Tablo 4.2.1).

Premedikasyondan 10,30,60,90 dk. sonra üç grup arasında sedasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Preoperatif 10.,30.,60. dkda üç grup arasında sedasyon değerleri açısından anlamlı fark bulunurken ($p<0.05$), melatonin ve plasebo grupları arasında yapılan karşılaştırmada sedasyon skorları açısından fark yoktu ($p>0.05$). 90. dk.da üç grup arasında

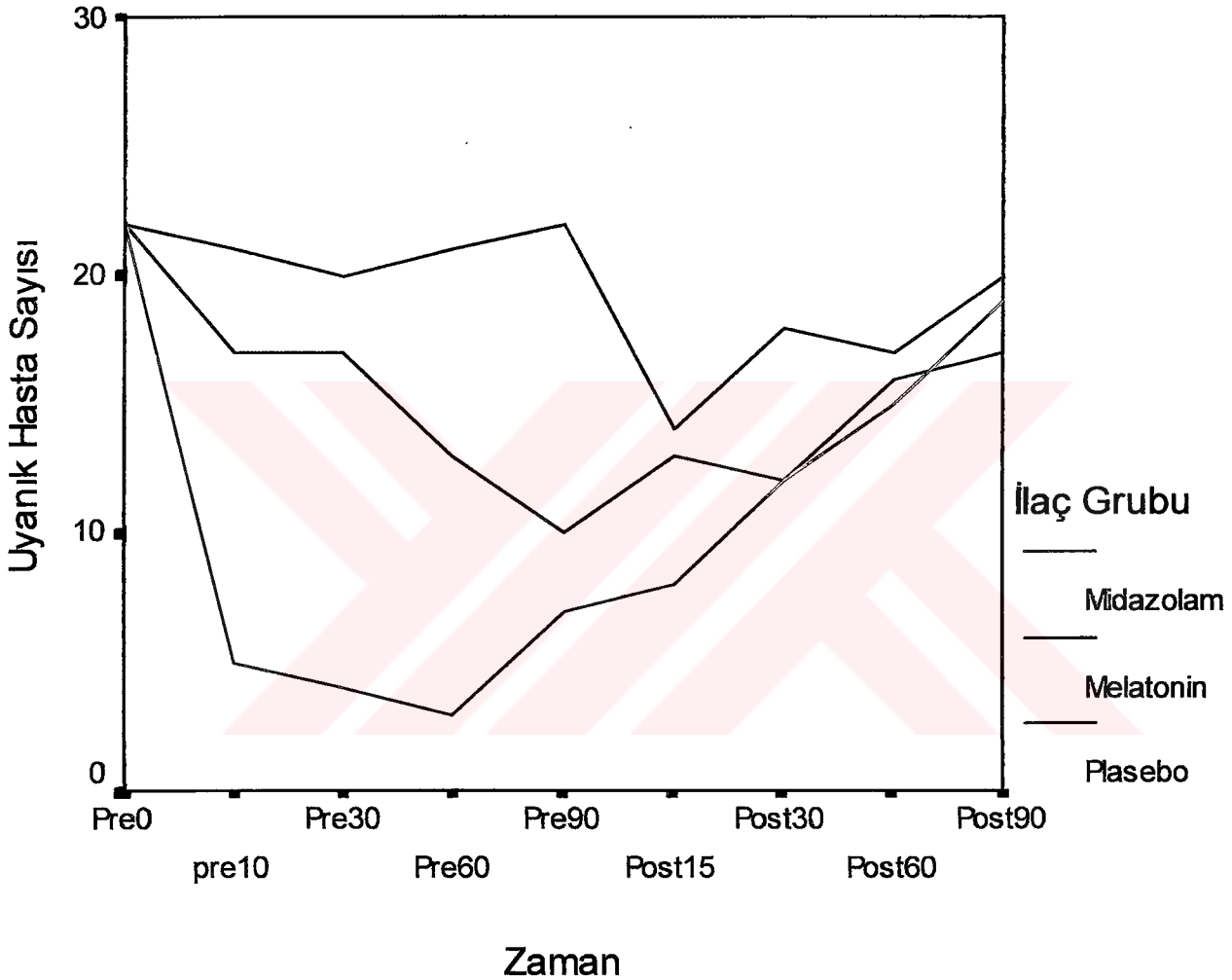
sedasyon değerleri arasında anlamlı fark bulunurken ($p < 0.05$), midazolam ve melatonin grupları karşılaştırıldığında sedasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Gruplar arasında hastaların postoperatif olarak bakılan sedasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).



Tablo 4.2.1 İlaç gruplarının zaman içindeki sedasyon skorları

	Midazolam (n=22)	Melatonin (n=22)	Plasebo (n=22)
Premedikasyondan 10 dk. sonra			
Uyanık	5	17	21
Sersem	6	2	1
Uyuyor uyandırılabilir	9	3	0
Uyuyor uyandırılmadı	2	0	0
Premedikasyondan 30 dk. sonra			
Uyanık	4	17	20
Sersem	5	1	2
Uyuyor uyandırılabilir	11	4	0
Uyuyor uyandırılmadı	2	0	0
Premedikasyondan 60. dk. sonra			
Uyanık	2	13	21
Sersem	5	1	1
Uyuyor uyandırılabilir	13	8	0
Uyuyor uyandırılmadı	2	0	0
Premedikasyondan 90 dk. sonra			
Uyanık	7	10	22
Sersem	2	0	0
Uyuyor uyandırılabilir	11	12	0
Uyuyor uyandırılmıyor	2	0	0
Postoperatif 15.dk.			
Uyanık	8	13	14
Sersem	10	7	6
Uyuyor uyandırılabilir	3	1	1
Uyuyor uyandırılmadı	1	1	1
Postoperatif 30. dk.			
Uyanık	11	12	18
Sersem	2	1	3
Uyuyor uyandırılabilir	8	9	1
Uyuyor uyandırılmadı	0	0	0
Postoperatif 60 dk.			
Uyanık	15	16	17
Sersem	3	0	3
Uyuyor uyandırılabilir	4	5	2
Uyuyor uyandırılmadı	0	1	0
Postoperatif 90 dk.			
Uyanık	19	17	20
Sersem	1	1	2
Uyuyor uyandırılabilir	2	3	0
Uyuyor uyandırılmadı	0	1	0

Grupların zaman içindeki sedasyon değerlerinin karşılaştırılması ayrıntılı olarak **Grafik 4.2.1** de görülmektedir.



Grafik 4.2.1 İlaç gruplarının zamana göre sedatif etkilerinin karşılaştırılması

4.3 Anksiyete

Hastaların ortalama anksiyete değerleri **Tablo 4.3.1** de görülmektedir. İlaç grupları karşılaştırıldığında anksiyete değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (**Tablo 4.3.2**).

Tablo 4.3.1 İlaç gruplarının zamana göre ortalama anksiyete değerleri ve standart deviasyonlar

	PRE0	PRE10	PRE30	PRE60	PRE90	POST15	POST30	POST60	POST90
Midazolam									
Ortalama	80.68	60.91	41.59	36.36	30.00	45.23	59.32	50.68	55.91
Sayı (n)	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std.									
Deviasyon	14.17	12.88	12.67	11.77	11.44	10.17	12.84	10.72	10.42
Melatonin									
Ortalama	77.95	49.77	39.77	32.73	26.14	33.64	26.59	20.68	39.09
Sayı (n)	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std.									
Deviasyon	16.16	14.60	13.32	11.52	10.46	11.46	10.73	9.30	13.68
Plasebo									
Ortalama	64.32	72.95	75.00	82.73	89.09	45.91	53.86	36.59	23.86
Sayı (n)	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std.									
Deviasyon	19.54	17.30	16.69	15.18	12.41	14.11	14.39	15.77	15.11
Toplam									
Ortalama	74.32	61.21	52.12	50.61	48.41	41.59	46.59	35.98	39.62
Sayı (n)	66	66	66	66	66	66	66	66	66
Std.									
Deviasyon	18.01	17.61	21.57	26.23	31.15	13.13	19.12	17.26	18.53

Tablo 4.3.2 Grupların zamana göre anksiyete değerlerinin karşılaştırılması

Zaman	P değeri	Zaman	P değeri
PRE 0	.004	POST 15	.001
PRE 10	.000	POST 30	.000
PRE 30	.000	POST 60	.000
PRE 60	.000	POST 90	.000
PRE 90	.000		

Ancak gruplar tek tek birbirleriyle karşılaştırıldığında premedikasyondan önce melatonin ve midazolam grubu arasında anksiyete skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (**Tablo 4.3.3**).

Premedikasyondan 10 dk. sonra midazolam grubu melatonin ve plasebo grupları ile karşılaştırıldığında anksiyete skorları açısından anlamlı bir fark bulunamazken ($p>0.05$), aynı saatte melatonin grubu ile plasebo grubu arasında anksiyete skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p<0.05$).

Premedikasyondan 30, 60, 90 dk. sonra midazolam ve melatonin grupları arasında anksiyete skorları açısından anlamlı fark bulunamazken ($p<0.05$), plasebo grubu ile melatonin ve midazolam grupları arasında anksiyete skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Postoperatif 15. dk.da gruplar arasında anksiyete skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p>0.05$). Postoperatif 30.dk.da melatonin grubu ile midazolam ve plasebo grupları arasında anksiyete değerleri açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark varken($p<0.05$), plasebo ve midazolam grupları arasında anksiyete değerleri bakımından bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Postoperatif 60. ve 90. dk.larda üç grup arasında anksiyete değerleri açısından anlamlı fark saptandı($p<0.05$)

Tablo 4.3.3 Operasyon öncesi anksiyete değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

Bağımlı değişken			P değeri
PRE0	Midazolam	Melatonin	.865
		Plasebo	.008
	Melatonin	Midazolam	.865
		Plasebo	.032
	Plasebo	Midazolam	.008
		Melatonin	.032
PRE10	Midazolam	Melatonin	.056
		Plasebo	.035
	Melatonin	Midazolam	.056
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.035
		Melatonin	.000
PRE30	Midazolam	Melatonin	.915
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.915
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.000
PRE60	Midazolam	Melatonin	.649
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.649
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.000
PRE90	Midazolam	Melatonin	.539
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.539
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.000

Tablo 4.3.4 Operasyon sonrası anksiyete değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

Bağımlı değişken			P değeri
POST15	Midazolam	Melatonin	.009
		Plasebo	.982
	Melatonin	Midazolam	.009
		Plasebo	.005
	Plasebo	Midazolam	.982
		Melatonin	.005
POST30	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.371
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.371
		Melatonin	.000
POST60	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.001
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.001
		Melatonin	.000
POST90	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.001
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.001

4.4 Oryantasyon

Gruplar arasında oryantasyon skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak premedikasyondan 30 dk. sonra midazolam grubunda 15 hasta (%68.8) yer ve zaman oryantasyonuna sahipken, melatonin grubunda 21 (%95.45), plasebo grubunda 20(%90.90) hastanın yer ve zaman oryantasyonu vardı($p<0.05$). Postoperatif bütün gruplarda oryantasyon tam idi.

4.5 Ağrı

Postoperatif ağrı skorlarında ayılma odasında kalma süresince gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p>0.05$).

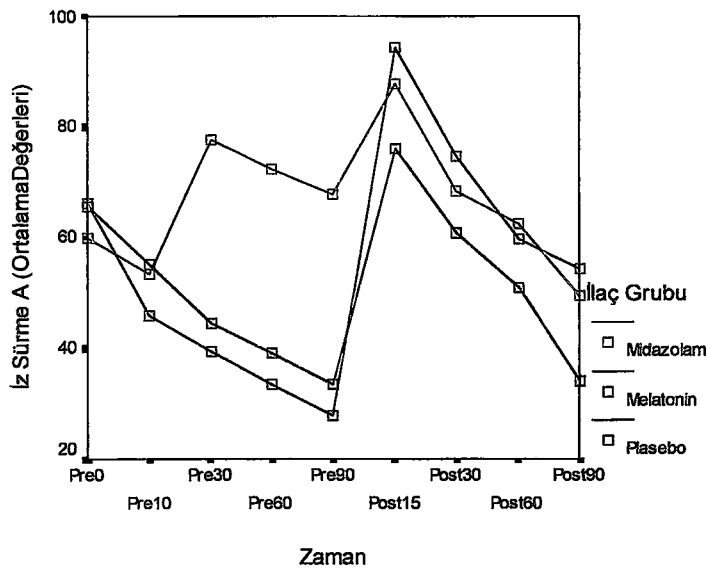
Tablo 4.5.1 Postoperatif dönemde ilaçların ağrı skoruna göre karşılaştırılması

			P değeri
POST15	Midazolam	Melatonin	1.000
		Plasebo	1.000
	Melatonin	Midazolam	1.000
		Plasebo	1.000
	Plasebo	Midazolam	1.000
		Melatonin	1.000
POST30	Midazolam	Melatonin	.910
		Plasebo	.810
	Melatonin	Midazolam	.910
		Plasebo	.558
	Plasebo	Midazolam	.810
		Melatonin	.558
POST60	Midazolam	Melatonin	.923
		Plasebo	1.000
	Melatonin	Midazolam	.923
		Plasebo	.923
	Plasebo	Midazolam	1.000
		Melatonin	.923
POST90	Midazolam	Melatonin	.690
		Plasebo	.325
	Melatonin	Midazolam	.690
		Plasebo	.067
	Plasebo	Midazolam	.325
		Melatonin	.067

4.6 İZ SÜRME A VE B TESTLERİ

Psikomotor aktiviteyi ölçmek için hastalara uygulanan İz sürme A ve B testlerinde ilaç gruplarının zamana göre *İz sürme A testi* ortalama değerleri ve standart deviasyonları **Tablo 4.6.1** da, *İz sürme B testi* ortalama değerleri ve standart deviasyonları ise **Tablo 4.6.2** da verilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde üç grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Premedikasyondan önce melatonin ve plasebo grupları arasında fark yoktu ($p>0.05$) (**Grafik 4.6.1**). Premedikasyonu takiben 30.,60.,90. dk.larda midazoliyam grubunda testleri uygulamadaki süre belirgin olarak artarken, melatonin ve plasebo gruplarında bu süre azaldı. İstatistiksel olarak üç grup arasında İz sürme A ve B testlerini uygulama sürelerinde anlamlı fark bulundu($p<0.05$). Postoperatif 60. ve 90. dk.larda melatonin ve plasebo grupları arasında testleri uygulama süresi bakımından anlamlı bir fark izlenmedi($p>0.05$).



Grafik 4.6.1 İlaç gruplarının zamana göre İz Sürme A testi ortalama değerleri

Tablo 4.6.1 İlaç gruplarının zamana göre İz sürme A testi ortalama değerleri ve standart deviasyonları

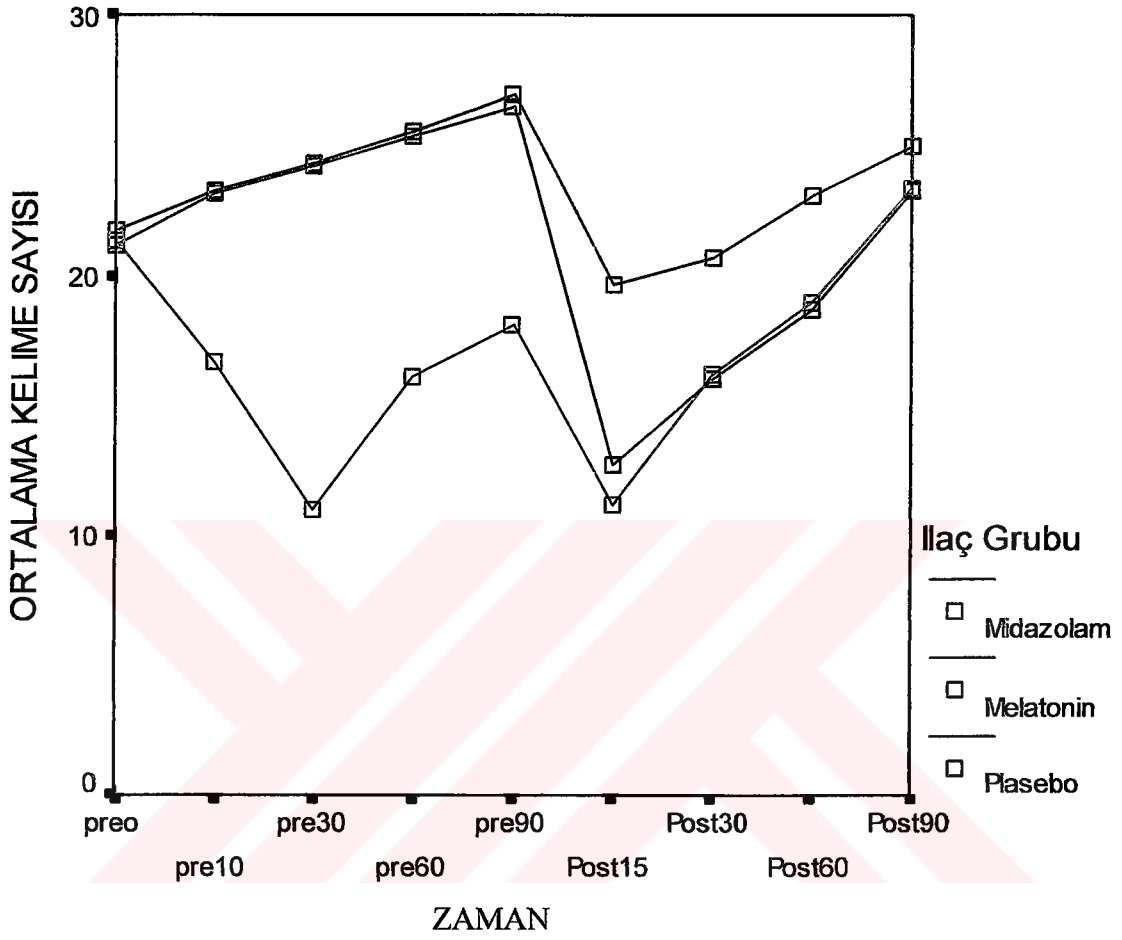
	PRE0	PRE10	PRE30	PRE60	PRE90	POST15	POST30	POST60	POST90
Midazolam Ortalama	59.95	53.59	77.73	72.32	67.86	87.86	68.59	62.55	49.68
Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std. Deviasyon	6.82	6.72	7.58	7.67	7.62	7.26	7.39	6.71	6.94
Melatonin Ortalama	66.18	45.86	39.32	33.64	27.91	94.50	74.73	59.73	54.36
Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std. Deviasyon	4.27	4.42	3.55	3.09	3.10	3.38	3.71	3.84	4.05
Plasebo Ortalama	65.55	55.27	44.41	39.18	33.64	76.18	60.95	50.91	33.95
Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std. Deviasyon	4.30	4.32	3.57	3.58	3.36	4.58	4.65	4.57	3.06
Toplam Ortalama	63.89	51.58	53.82	48.38	43.14	86.18	68.09	57.73	46.00
Sayı	66	66	66	66	66	66	66	66	66
Std. Deviasyon	5.90	6.63	17.93	17.96	18.48	9.26	7.83	7.14	10.06

Tablo 4.6.2 İlaç gruplarının zamana göre İz sürme B testi ortalama değerleri ve standart deviasyonları

GRUP	PRE0	PRE10	PRE30	PRE60	PRE90	POST15	POST30	POST60	POST90
Midazolam									
Ortalama	70.14	63.77	87.36	82.59	77.86	98.05	78.82	72.50	60.41
Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std.									
Deviasyon	6.76	6.84	7.83	7.81	7.54	7.20	7.33	7.65	6.95
Melatonin									
Ortalama	76.18	56.05	49.55	43.82	37.82	104.55	84.64	70.18	64.73
Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std.									
Deviasyon	4.15	4.46	3.61	3.22	2.92	3.40	3.65	3.91	4.08
Plasebo									
Ortalama	75.55	65.27	54.55	49.36	43.77	86.36	70.23	60.82	44.23
Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std.									
Deviasyon	4.30	4.32	3.62	3.50	3.31	4.56	5.47	4.69	3.19
Toplam									
Ortalama	73.95	61.70	63.82	58.59	53.15	96.32	77.89	67.83	56.45
Sayı	66	66	66	66	66	66	66	66	66
Std.									
Deviasyon	5.81	6.64	17.72	18.02	18.46	9.20	8.18	7.54	10.17

4.7 SÖZEL AKICILIK TESTİ

İlaç gruplarının zaman içindeki sayabildikleri insan ismi ortalamaları ve standart deviasyon değerleri **Tablo 4.7.1**de verilmiştir. Preoperatif ve postoperatif dönemde grupların karşılaştırılmaları **Tablo 4.7.2 ve 4.7.3**'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir. Çalışma grubundaki hastalara uygulanan sözel akıcılık testinin 1 dk. içinde hastanın sayabildiği kadar insan ismi saymasını gerektiren ilk bölümünde, bazal ve postoperatif 90. dk değerleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p>0.05$). Midazolam grubunda premedikasyondan 30 dk. sonra melatonin ve plasebo grupları ile karşılaştırıldığında sözel akıcılık testi değerlerinde belirgin azalma görüldü (**Grafik 4.7.1**). Premedikasyondan sonra 10., 30., 60., 90. dk.larda melatonin ve plasebo grubunun sözel akıcılık testi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken ($p>0.05$), midazolam grubu ile melatonin ve plasebo grupları arasında sözel akıcılık testi değerleri açısından anlamlı fark bulundu($p<0.05$). Postoperatif 15.,30.,60. dk.da midazolam ve melatonin grupları arasında sözel akıcılık testi değerleri açısından anlamlı fark bulunamazken, plasebo grubu ile melatonin ve midazolam grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0.05$). Postoperatif 90. dk.da üç grup arasında sözel akıcılık testi değerleri açısından fark yoktu ($p>0.05$).



Grafik 4.7.1 Sözel akıcılık testinde zaman içinde ilaç gruplarına göre sayabildikleri ortalama insan ismi sayısı

Tablo 4.7.1 İlaç gruplarının zaman içindeki sayabildikleri insan ismi ortalamaları ve standart deviasyon değerleri

	PRE0	PRE10	PRE30	PRE60	PRE90	POST15	POST30	POST60	POST90
Midazolam	21.32	16.68	11.05	16.18	18.14	11.23	16.27	18.95	23.36
Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std.									
Deviasyon	2.95	2.83	2.34	2.40	2.53	2.16	1.93	2.52	2.74
Melatonin	21.14	23.18	24.23	25.36	26.45	12.73	16.05	18.68	23.27
Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std.									
Deviasyon	2.12	2.08	1.82	1.68	1.57	1.35	1.13	1.89	2.41
Plasebo	21.73	23.23	24.32	25.55	27.00	19.68	20.68	23.09	24.95
Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Std.									
Deviasyon	3.41	2.94	2.73	2.52	1.93	3.17	3.17	3.46	3.23
Toplam	21.39	21.03	19.86	22.36	23.86	14.55	17.67	20.24	23.86
Sayı	66	66	66	66	66	66	66	66	66
Std.									
Deviasyon	2.84	4.05	6.69	4.92	4.56	4.37	3.08	3.35	2.88

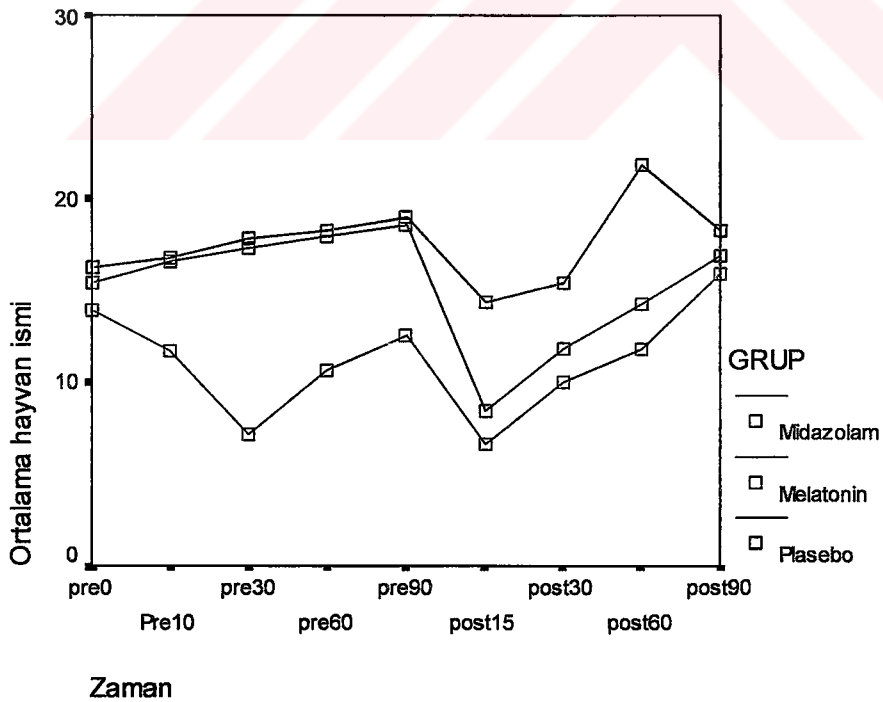
Tablo 4.7.2 Preoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması (İnsan İsmi)

			P değeri
PRE0	Midazolam	Melatonin	.978
		Plasebo	.895
	Melatonin	Midazolam	.978
		Plasebo	.794
	Plasebo	Midazolam	.895
		Melatonin	.794
PRE10	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.998
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.998
PRE30	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.992
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.992
PRE60	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.964
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.964
PRE90	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.678
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.678

Tablo 4.7.3 Postoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması**(İnsan ismi)**

			P değeri
POST15	Midazolam	Melatonin	.114
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.114
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.000
POST30	Midazolam	Melatonin	.945
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.945
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.000
POST60	Midazolam	Melatonin	.95
		Plasebo	.00
	Melatonin	Midazolam	.95
		Plasebo	.00
	Plasebo	Midazolam	.00
		Melatonin	.00
POST90	Midazolam	Melatonin	.99
		Plasebo	.18
	Melatonin	Midazolam	.99
		Plasebo	.15
	Plasebo	Midazolam	.18
		Melatonin	.15

İlaç gruplarının zaman içinde sayabildikleri hayvan ismi ortalamaları ve standart deviasyon değerleri **Tablo 4.7.4** de verilmiştir. Çalışma hastalarına uygulanan sözel akıcılık testinin 1 dk.'a içinde hastanın sayabildiği kadar hayvan ismi saymasını gerektiren 2. kısmında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0.05$)(**Grafik 4.7.2**). Bu testle ilgili olarak postoperatif 15. ve 60.dk.larda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken($p<0.05$), postoperatif 30.dk.da melatonin ve midazolam grupları arasında fark bulunamadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.7.5 ve 4.7.6**). Postoperatif 90. dk.da melatonin grubu ile midazolam ve plasebo grupları arasında sözel akıcılık testinin 2. kısmının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken($P>0.05$), midazolam ve plasebo grupları arasında test değerleri açısından anlamlı fark vardı ($p<0.05$).



Grafik 4.7.2 Sözel akıcılık testinde zaman içinde ilaç gruplarına göre sayabildikleri ortalama hayvan ismi sayısı

Tablo 4.7.4 İlaç gruplarının zaman içindeki sayabildikleri hayvan ismi ortalamaları ve standart deviasyon değerleri

SAYI		PRE0	PRE10	PRE30	PRE60	PRE90	POST15	POST30	POST60	POST90
Midazolam	Ortalama	13.95	11.77	7.14	10.68	12.55	6.64	10.05	11.82	16.00
	Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
	Std. Deviasyon	1.13	1.11	1.13	1.04	1.01	.95	.84	2.20	.87
Melatonin	Ortalama	15.41	16.55	17.32	17.95	18.64	8.50	11.82	14.27	16.91
	Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
	Std. Deviasyon	1.89	1.97	1.96	1.84	1.79	1.10	1.87	2.29	1.93
Plasebo	Ortalama	16.32	16.77	17.86	18.32	19.05	14.41	15.41	17.27	18.27
	Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
	Std. Deviasyon	2.93	3.35	3.14	3.33	3.06	2.67	2.70	2.75	2.93
Toplam	Ortalama	15.23	15.03	14.11	15.65	16.74	9.85	12.42	14.45	17.06
	Sayı	66	66	66	66	66	66	66	66	66
	Std. Deviasyon	2.31	3.27	5.44	4.19	3.66	3.76	2.96	3.28	2.26

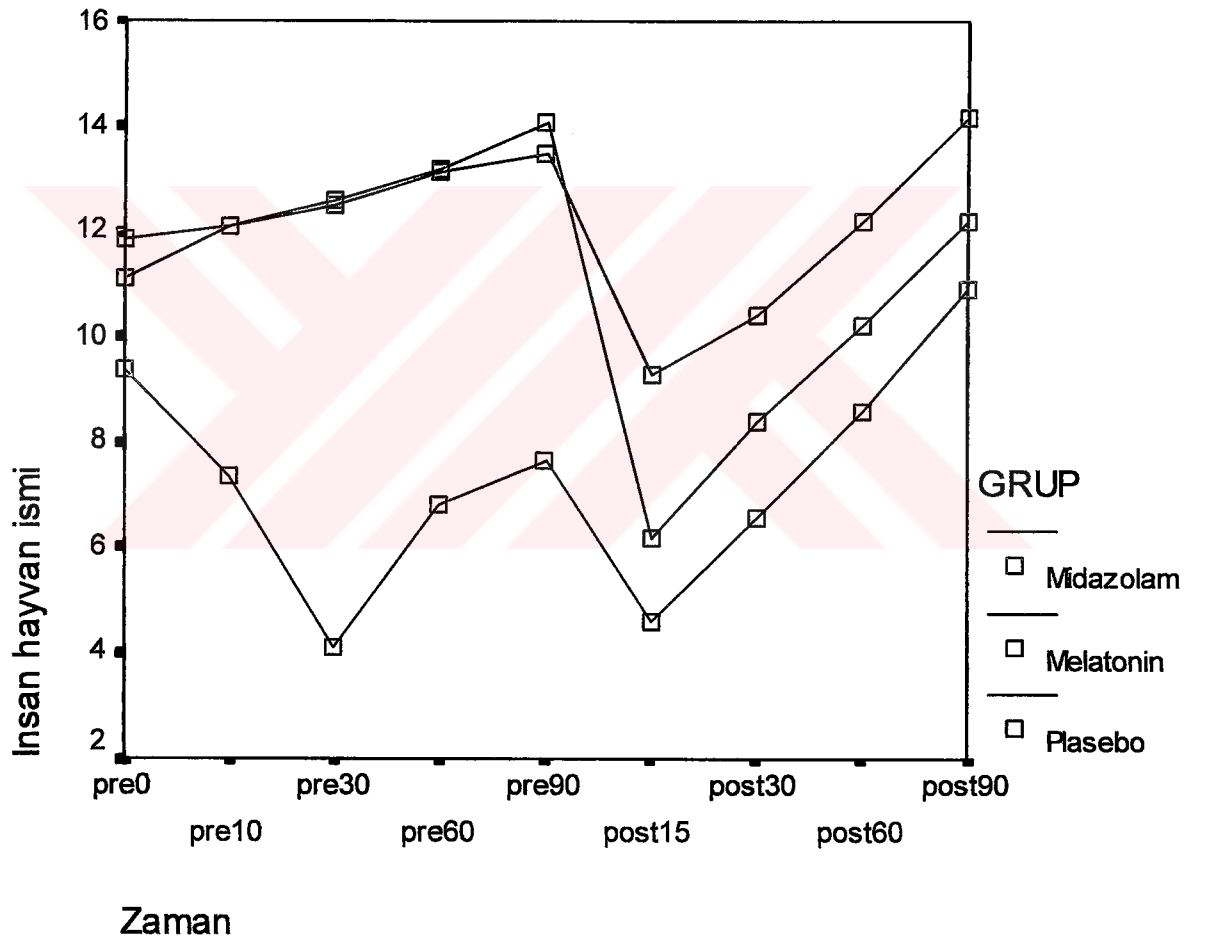
Tablo 4.7.5 Preoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması**(hayvan ismi)**

			P değeri
PRE0	Midazolam	Melatonin	.083
		Plasebo	.002
	Melatonin	Midazolam	.083
		Plasebo	.369
	Plasebo	Midazolam	.002
		Melatonin	.369
PRE10	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.949
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.949
PRE30	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.721
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.721
PRE60	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.869
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.869
PRE90	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.817
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.817

Tablo 4.7.6 Postoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması**(hayvan ismi)**

			P değeri
POST15	Midazolam	Melatonin	.003
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.003
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.000
POST30	Midazolam	Melatonin	.015
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.015
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.000
POST60	Midazolam	Melatonin	.006
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.006
		Plasebo	.001
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.001
POST90	Midazolam	Melatonin	.358
		Plasebo	.003
	Melatonin	Midazolam	.358
		Plasebo	.104
	Plasebo	Midazolam	.003

Sözel akıcılık testinin 3. kısmı olan 1dk içinde hastaların sayabildikleri kadar sırasıyla bir hayvan bir insan ismi saymasını gerektiren son bölümünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p<0.05$) (**Grafik 4.7.3**). İlaç gruplarının zaman içindeki sayabildikleri insan-hayvan ismi ortalamaları ve standart deviasyon değerleri **Tablo 4.7.7** de ve karşılaştırılmalı analiz sonuçları **Tablo 4.7.8 ve 4.7.9** da verilmiştir.



Grafik 4.7.3 Sözel akıcılık testinde zaman içinde ilaç gruplarına göre sayabildikleri ortalama insan-hayvan ismi sayısı

Tablo 4.7.7 İlaç gruplarının zaman içindeki sayabildikleri insan-hayvan ismi ortalamaları ve standart deviasyonları

Sayı		PRE0	PRE10	PRE30	PRE60	PRE90	POST15	POST30	POST60	POST90
Midazolam	Ortalama	9.41	7.36	4.14	6.82	7.68	4.59	6.59	8.59	10.91
	Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
	Std. Deviasyon	1.01	1.00	1.04	.91	1.64	1.18	1.18	1.74	2.33
Melatonin	Ortalama	11.14	12.09	12.59	13.18	14.09	6.18	8.41	10.23	12.23
	Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
	Std. Deviasyon	2.08	2.09	2.17	2.13	1.97	.73	1.05	2.18	1.66
Plasebo	Ortalama	11.86	12.09	12.50	13.14	13.50	9.32	10.41	12.23	14.18
	Sayı	22	22	22	22	22	22	22	22	22
	Std. Deviasyon	1.81	2.00	1.74	1.86	1.63	1.39	1.59	1.60	1.59
Toplam	Ortalama	10.80	10.52	9.74	11.05	11.76	6.70	8.47	10.35	12.44
	Sayı	66	66	66	66	66	66	66	66	66
	Std. Deviasyon	1.96	2.84	4.34	3.45	3.39	2.27	2.02	2.36	2.30

Tablo 4.7.8 Preoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması**(insan- hayvan ismi)**

			P değeri
PRE0	Midazolam	Melatonin	.005
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.005
		Plasebo	.368
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.368
PRE10	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	1.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	1.000
PRE30	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.985
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.985
PRE60	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.996
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.996
PRE90	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.539
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.539

**Tablo 4.7.9 Postoperatif dönemde ilaç gruplarının karşılaştırılması
(insan- hayvan ismi)**

			P değeri
POST15	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.000
POST30	Midazolam	Melatonin	.000
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.000
		Plasebo	.000
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.000
POST60	Midazolam	Melatonin	.018
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.018
		Plasebo	.003
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.003
POST90	Midazolam	Melatonin	.077
		Plasebo	.000
	Melatonin	Midazolam	.077
		Plasebo	.005
	Plasebo	Midazolam	.000
		Melatonin	.005

Premedikasyondan önce, 10., 30., 60., 90. dk.larda melatonin ve plasebo grubunda anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak midazolam ve plasebo grupları arasında sözel akıcılık testinin 3. bölüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Postoperatif 15. ve 30. dk.larda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Postoperatif 60. ve 90. dk.larda midazolam ve melatonin grupları arasında test değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

4.8 Ağrının değerlendirilmesi

Hastaların operasyondan sonra ayılma odasında değerlendirilen ağrı VAS değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Postoperatif 15. dk. $p=1,000$

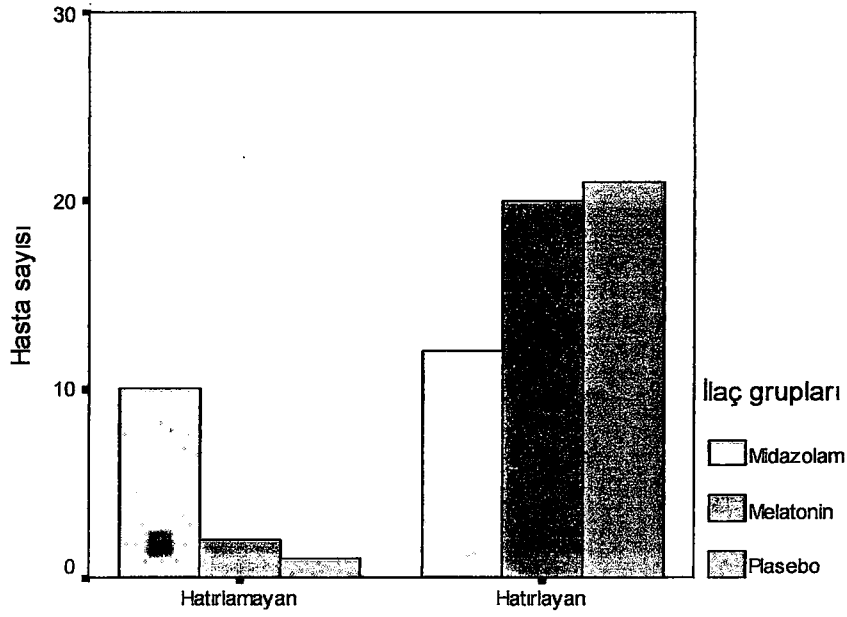
Postoperatif 30. dk. $p=0,558$

Postoperatif 60 dk. $p=0,923$

Postoperatif 90. dk. $p=0,670$

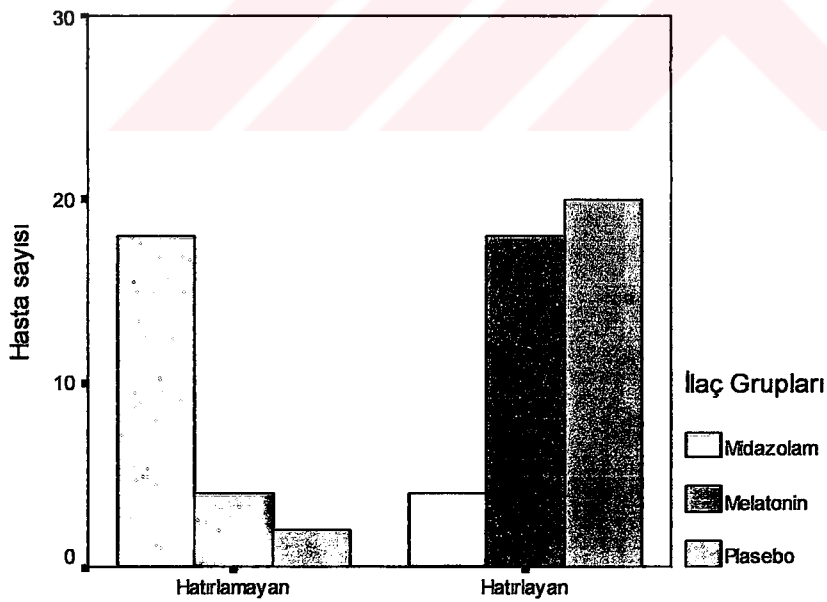
4.9 Amnezinin değerlendirilmesi

Amnezi ile ilgili ölçümlerde, çalışmaya katılan hastaların hepsi premedikasyondan önce gösterilen 2 çizgi diagramını hatırladı (%100). Premedikasyon verildikten sonra "operasyon odasını ve iv kateter takılmasını hatırlamada" her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$) (Grafik 4.9.1 ve 4.9.2).



IV kateter uygulanması

Grafik 4.9.1 Hasta gruplarının iv kateter uygulamasını hatırlamalarına göre dağılımları



Operasyon odasına giriş

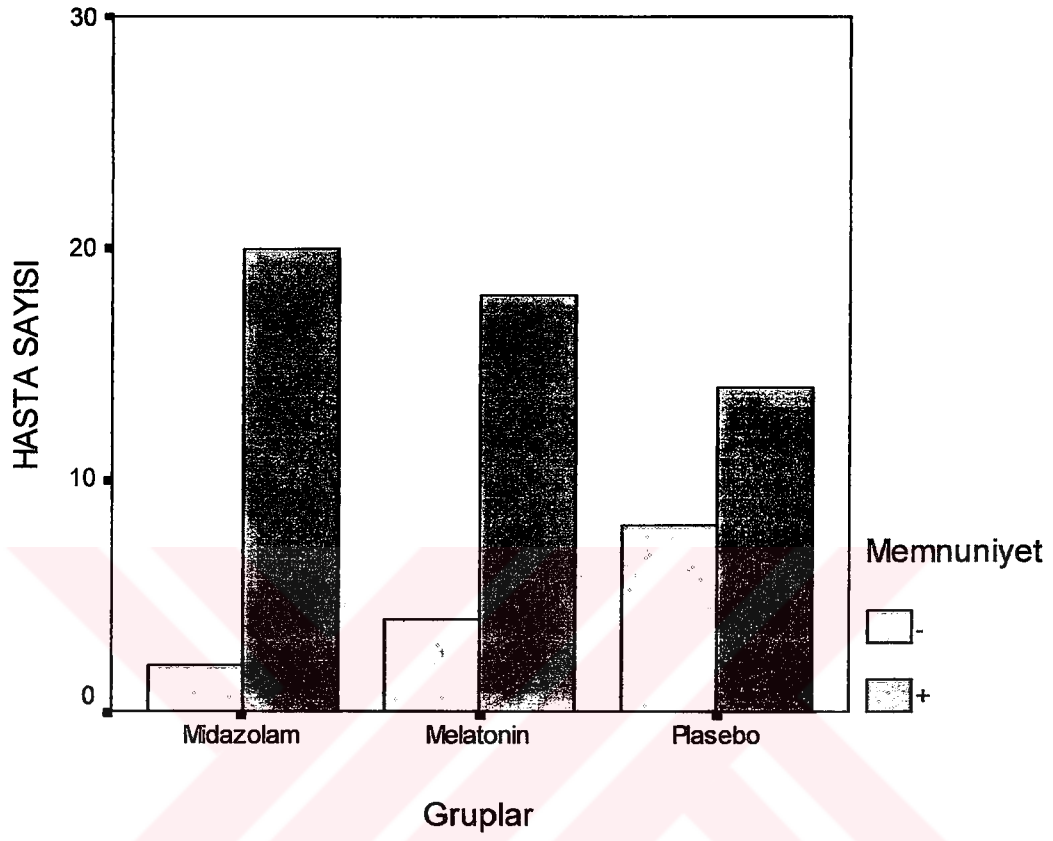
Grafik 4.9.2 Hasta gruplarının operasyon odasını hatırlamalarına göre dağılımları

4.10 Memnuniyet değerlendirilmesi

Postoperatif 2. gün hastaların verilen premedikasyondan memnuniyetleri sorgulandığında midazolam grubunda 20 hasta, melatonin grubunda 18 hasta, plasebo grubunda 14 hasta verilen premedikasyondan memnuniyetini belirtti (Tablo 4.10.1 ve grafik 4.10.1). Midazolam ve melatonin gruplarındaki tüm hastalar bir daha operasyon geçirmeleri durumunda aynı premedikasyonu tercih edeceklerini ifade ederken, plasebo grubundaki hastaların 13 tanesi başka bir premedikasyonu tercih edeceğini belirtti.

Tablo 4.10.1 Hastaların gruplara göre memnuniyeti

		MEMNUNİYET		Toplam
		-	+	
Midazolam	Sayı	2	20	22
	%	14.3%	38.5%	33.3%
Melatonin	Sayı	4	18	22
	%	28.6%	34.6%	33.3%
Plasebo	Sayı	8	14	22
	%	57.1%	26.9%	33.3%
	Sayı	14	52	66
	%	100.0%	100.0%	100.0%



Grafik 4.10.1 Gruplara göre memnuniyet dağılımı

5. TARTIŞMA

Preoperatif medikasyon, hastaların psikolojik ve farmakolojik olarak cerrahi girişimlere hazırlanmasını içerir. Hastaların preoperatif döneme korkudan uzak, sedatize ve tümüyle koopere durumda girmelerini sağlamak, hasta memnuniyeti açısından önemlidir (11-14).

Hasta memnuniyeti,sağlık hizmetlerinin kalitesini belirleyen önemli bir parametre olmakla birlikte, hastalara ait pekçok duygusal ve bilinçsel mekanizmanın harekete geçmesiyle oluştuğu için ölçülmesi güçtür. Hasta memnuniyetinde, preoperatif medikasyon da önemli rol oynar. Melatonin de bu alanda yeni yer alan ajanlardandır.

Bilindiği gibi melatoninin anestezide kullanımına ilişkin çalışmalar kısıtlıdır(6,7). 20 yıl önce melatoninle ilgili çok az klinik çalışma varken, günümüzde bu çalışmaların sayısı artmıştır. Naguib ve arkadaşlarının(6,7) yaptığı benzer çalışmalar melatoninin premedikasyonda etkin olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda, premedikasyon amacıyla sublingual yolla verilen 5 mg melatonin (3 ml salin eriyik içinde),15 mg midazolam ve 3 ml plasebonun sedatif, anksiyolitik ve amnestik etkileri araştırıldı.

Slotten ve Krekling yaptıkları çalışmada melatoninin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi olup olmadığını araştırmışlar ve bizim çalışmamızla uyumlu olarak, serum melatoninin en yüksek olduğu dönemde hastaların performansındaki hız ve ölçümlerindeki doğruluk oranının etkilenmediğini belirtmişlerdir (39).

Naguib ve arkadaşlarının yaptıkları benzer iki çalışmada ise sublingual melatonin ile yapılan cerrahi öncesi premedikasyonda, hastaların psikomotor ve kognitif testlerinde bozulma olmaksızın, yeterli sedasyon ve anksiyoliz sağlandığı belirtilmiştir (6,7). Çalışmamızın sonuçları da bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Çalışmamızda premedikasyon olarak 5 mg melatonin ve 15 mg midazolam verilen hastaların anksiyete derecelerinde, plasebo grubuna göre belirgin azalma, sedasyon derecelerinde ise belirgin artma olduğu saptandı. Bununla birlikte, preoperatif dönemde sadece midazolam premedikasyonu alan hasta grubundaki psikomotor becerilerde belirgin bozulma görülürken, melatonin premedikasyonu alan hasta grubunda testlerde bozulma gözlenmedi. Lieberman ve arkadaşlarının 1984 yılında melatoninin insan ruh hali ve performansı üzerine yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak, melatoninin farmakolojik dozlarda, oral yolla kullanımında, kısa ancak belirgin sedasyon benzeri etkileri olduğu, basit motor performans testleri ile hafıza ve vizüel duyarlılık testlerinin bozulmadığı gösterilmiştir(40).

Naguib ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı benzer çalışmada da (6,7) melatonin ve midazolamın psikomotor beceriler üzerine etkileri bizim çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda operasyondan sonra, midazolam premedikasyonu alan hastalarda 10., 30., 60. dk.larda , melatonin grubunda ise 90. dk.da sedasyon skorlarında artma olduğu, iz sürme A ve B testlerinde ise midazolam grubunda preoperatif 30. dk.da en belirgin olmak üzere, melatonin ve plasebo gruplarına göre bozulma olduğu gözlemlendi.

Sözel akıcılık testlerinde ise postoperatif 15.,30.,60. dk.larda melatonin ve midazolam gruplarında plasebo grubuna göre performansta bozulma vardı.

Operasyondan önce sözel akıcılık ve iz sürme A ve B testlerinde melatonin ve plasebo gruplarında ilaçlar verildikten sonra ,Naguib ve ark. larının çalışmalarıyla benzer olarak iyileşme gözlemlendi (6,7). Bu sonuç gruplarda öğrenme yetisinin iyileştiğini gösteren önemli bir bulgudur. Midazolam premedikasyonu alan hastalarda ise iz sürme A ve B ve sözel akıcılık testlerinde bazal değerlere oranla belirgin olarak bozulma gözlemlendi. Richardson ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları midazolam premedikasyonu ile ilgili çalışmalarında (41), Ghoneim ve arkadaşlarının ise 1993 yılında midazolam ve flumazenilin insan hafızası ve anlayışı üzerine yaptıkları çalışmaların da (42) midazolam premedikasyonunun psikomotor beceriler üzerine etkileri ile ilgili sonuçları çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Lieberman ve arkadaşlarının 1984 yılında gönüllüler üzerinde yüksek doz oral melatonin vererek yapmış olduğu çalışma (40), melatoninin motor performansı ve hafıza testlerini olumsuz etkilemediğini çalışmamızla uyumlu olarak göstermiştir.

Çalışmamızda sublingual midazolam ile premedikasyonu takiben bu ilacın indüklediği sedasyonun zirve etkisi 30. ve 60. dk.larda gözlemlendi. Naguib ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmalarda(6,7), Lim ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları midazolamın premedikasyonda sublingual yolla

kullanılıminın oral yolla kullanımından daha etkili olduğunu gösteren çalışmada da aynı sonuçlar görülmüştür (18).

Çalışmamızda melatonin grubunda ilacın sublingual olarak veriliminden sonra ilacın zirve etkisinin görülmesinin midazolam grubu ile karşılaştırıldığında geciktiği izlendi. Premedikasyonun 30. ve 60. dk.larında midazolam grubunda melatonin grubu ile karşılaştırıldığında sedasyon derecelerinde belirgin bir artış görüldü. Naguib ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da operasyondan önce midazolam premedikasyonunu takiben görülen belirgin sedasyon dereceleri, iz sürme A ve B, sözel akıcılık testlerindeki bozulmalara rağmen, operasyondan sonra midazolam ve melatonin grupları arasında sedasyon dereceleri bakımından belirgin fark bulunamadı (6,7). Richardson ve arkadaşlarının 1997 yılında (41), Shafer ve arkadaşlarının ise 1989 yılında (8) yaptıkları çalışmalarda midazolam ile yapılan premedikasyonların preoperatif anksiyoliz, sedasyon ve psikomotor becerilerde bozulmayla beraber, ayaktan cerrahilerde ayılma kalitesini veya taburculuk zamanını etkilemediğini bizim çalışmamızla uyumlu olarak göstermişlerdir. Çalışmamızda plasebo grubunun iz sürme A ve B testlerindeki performansı postoperatif 15.,30.,60.,90. dk.larda diğer iki grupta karşılaştırıldığında daha iyi idi.

Plasebo grubunun sözel akıcılık testindeki performansı postoperatif 15.,30.,60. dk.larda diğer iki gruptan iyi idi. Ancak 90.dk.da gruplar arasında fark görülmedi. Postoperatif dönemde tüm zamanlarda melatonin ve midazolam grupları arasında sözel akıcılık test performansı yönünden belirgin fark bulunamadı.

Postoperatif ağrı derecelerinde de tüm zamanlarda üç grup arasında anlamlı fark izlenmedi, amnezi değerlendirilmesinde üç grup arasında anlamlı fark bulunamazken, amnezi midazolam grubunda belirgindi. Naguib ve ark.nın yaptıkları benzer çalışma sonuçları çalışmamızla uyumlu bulunmuştur(6,7).

Benzodiazepinlerin erişkinler üzerindeki amnestik etkilerine ilişkin pek çok çalışma vardır. Ghoneim ve arkadaşları, benzodiazepinler ve insan hafızasını irdelemişler ve benzodiazepinlerin daha önceden depolanmış bilgileri hatırlama ve geri getirme yetilerini bozmadan , yeni bilgileri edinmeyi bozduğunu belirtmişlerdir(16,42).

Çalışmamızda midazolam ve melatonin gruplarında premedikasyondan memnuniyet sırasıyla %90.9 ve %81.8 iken plasebo grubunda %63.6 bulundu. Naguib ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada midazolam, melatonin ve plasebo premedikasyonlarından memnuniyet sırasıyla %92,%88 ve %68 idi. Naguib ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da midazolam ve melatonin grupları bir operasyon daha geçirecek olsalar aynı premedikasyonu tercih edeceklerini belirttiler.Plasebo grubunda bizim çalışmamızda %59.09 hasta başka bir premedikasyonu tercih ederken Naguib ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da %56 hasta başka premedikasyonu tercih etmişlerdi(6,7).

Premedikasyon amacıyla sublingual olarak midazolam ve melatonin vererek yürüttüğümüz çalışmamızda her iki grupta da sedasyon,anksiyoliz hastalarca tatminkar bulurken, amnezinin midazolam grubunda belirgin

olduğu bununla beraber melatoninin midazolamin aksine psikomotor becerileri bozmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak kognitif ve psikomotor fonksiyonların bozulmasının hayati önem taşıdığı günübirlik cerrahilerde melatoninin premedikasyon için iyi bir seçenek olduğu kanısına varıldı.



6. SONUÇLAR

Erişkin hastaların premedikasyonu için kullanılan midazolam, melatonin ve plasebonun kognitif fonksiyonlar, sedasyon, anksiyete, ağrı ve amnezi üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları şöyle sıralayabiliriz;

Sedasyon: Premedikasyondan sonra midazolam ve melatonin grubunda sedasyon belirgindi. Midazolam grubunda preoperatif sedasyon 30. ve 60. dk.larda, melatonin grubunda ise 90. dk.da en belirgin idi. Postoperatif dönemde üç grup arasında sedasyon değerleri açısından fark bulunamadı.

Anksiyete: Premedikasyondan sonra melatonin ve midazolam gruplarında anksiyete skorlarında belirgin azalma görüldü. Postoperatif üç grup arasında anksiyete skorları açısından fark bulunamadı.

Oryantasyon: Premedikasyonu takiben midazolam grubunda oryantasyon skorlarında bozulma görüldü. Postoperatif dönemde bütün hastaların oryantasyonu tam bulundu.

Ağrı: Postoperatif ağrı skorlarında hastalar arasında fark bulunamadı.

Psikomotor beceri değerlendirilmesi:

İz sürme A ve B testleri: Midazolam grubunda premedikasyondan sonra iz sürme A ve B testlerinde belirgin bozulma gözlenirken, melatonin ve plasebo gruplarında test skorlarında iyileşme bulundu. Postoperatif dönemde üç grup arasında fark bulunamadı.

Sözel akıcılık testi: Midazolam grubunda sözel akıcılık testinde belirgin bozulma gözlenirken, postoperatif dönemde üç grup arasında fark bulunamadı.

Hasta memnuniyeti: Midazolam ve melatonin gruplarında hasta memnuniyeti tatminkar bulundu.



7. KAYNAKLAR

1. Wetterberg L, Melatonin and clinical application. *Reprod.Nutr.Dev.* 1990;39:367-382.
2. Lissoni P, Barni S, Crispino S, Tancini G, Frascini F. Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 789-95.
3. Pierpaoli W, Maestroni GJM. Melatonin: A principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: Its anti-aging effects. *Immunol Lett* 1987;16(3-4): 355-61.
4. Cramer H, Rudolph J, Consbruch V, Kendel K. On the effects of melatonin on sleep and behaviour in man. *Psychopharmacology* 1974; 11: 187-91.
5. Wurtman RJ, Zhdanova IV. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet* 1995; 346: 1491-2.
6. Naguib M, Samarkandi AH. Premedication with melatonin: A double-blinded placebo-controlled comparison with midazolam. *Br J Anaesth* 1999; 82: 875-80.
7. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: A double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2000; 91: 473-9.
8. Shafer A, White PF, Ugruhar ML, Doze VA. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989;71: 495-501.
9. Karl HW, Rosenberger JL, Larach MG, Ruffle JM. Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric

- patients. Comparison of the nasal and the sublingual route. *Anesthesiology* 1993; 78:885-91
10. Kontinen VK, Maunuksela E-L, Sarvela J. Premedication with sublingual triazolam compared with oral diazepam. *Can J Anaesth* 1993; 40: 829-34
11. Adams AK. Psychological preparation and premedication. In: *General Anaesthesia*, Gray TC, Nunn JF, Utting JE(eds), 4 th ed, Butterworths, London, 1980,pp 909-921
12. Fischer SP. Development and effectiveness of an anesthesia preoperative evaluation clinic in a teaching hospital. *Anaesthesiology*. 1996; 85:196
13. Egbert LD, Battit GE, Turndorf H et al. The value of preoperatif visit by an anesthetist. *Jama*, 1963; 185:553
14. Leigh JM, Walker J, Janaganathan P. Effect of preoperative visit on anxiety. *Br Med J*, 1997;2 :987
15. Smith TC, Cooperman LH, Wollman H. Preanesthetic medication. In: *The Farmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed, Gilman AG, Goodman LS. Gilman A(eds), Macmillin Pub Co Inc, NY 1980, pp 269-271
16. Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory: A rievew. *Anesthesiology* 1990; 72: 926-38
17. Rita L, Seleny FL, Mazurek A et al. Intramuscular midazolam for pediatric preanesthetic medication: a double blind controlled study with morphine. *Anesthesiology*, 1985; 63: 528

18. Lim TW, Thomas E, Choo SM. Premedication with midazolam is more effective by the sublingual than oral route. *Can J Anaesth*, 1997;44: 723-6
19. Weaver DR, Stehle JH, Stopa EG, Reppert SM. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: Implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 295-301
20. Tamarkin L, Baird CJ, Almeida OF. Melatonin: a coordinating signal for mammalian reproduction? *Science* 1985;227:714-20
21. Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B, Menendez –Pelaez A, Chen LD, Saarela S. Melatonin as a free radical scavenger: implications for aging and age-related diseases. *Ann NY Acad Sci* 1994;719: 1-12
22. Stankov B, Fraschini F, Reiter RJ. Melatonin binding sites in the CNS . *Brain Res Brain Rev* 1991; 16: 245-56
23. Touitou Y., Melatonin: hormon and medication. *C.r. Seances Soc. Biol.Fil.* 1998;192:643-657
24. Arendt J, Complex effects of melatonin. *Therapy* 1998; 53:479-488
25. Kales A, Kales JD, Scharf MB, Tan TL. Hypnotics and altered sleep-dream patterns: all night EEG studies of chloral hydrate, flurazepam and methaqualone. *Arch Gen Pschiatry* 1970;23:219-25
26. Dement WC, Zarcone VP, Haddes E, Smythe H, Carskadon M. Sleep laboratory and cilnical studies with flurazepam. In: Garrattini S, Mussinin E, Randall LO, eds. *The benzodiazepins*. NY raven Press, 1973;599-611

27. Frederickson PA, Krueger BR. Insomnia associated with specific polysomnographic findings. IN: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practise of Sleep Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 484-5
28. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, et al . Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. Clin Pharmacol Ther 1995,57: 552-8
29. Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. BMJ 1989;298:705-7
30. Arendt J. Melatonin. Clin Endocrinol 1988; 29: 205-29
31. Dawson D, Encel N. Melatonin and sleep in humans. J Pineal Res 1993; 15: 1-12
32. Lezak MD 1995 Neuropsychological Assessment 3 rd. ed. NY :Oxford Uni Press
33. Spreen O and Strauss E 1998 : A Compedium of Neuropsychological Tsets: Admistration, Norms and Commentary. 2 nd ed. NY: Oxford Uni Press
34. Cella DF, Perry SW: Realibility and Concurrent Validity of Three Visual Analogue Mood Scales. Psychological Reports 1986;59:827-833
35. Phillips L 1997 Do Frontal tests measure executive function? Issues of Assessment and evidence from fluency tsets. In: p.rabbit ed. Methadology of frontal and executive function pp.191-210 East Sussex. Psychology Press

36. Tumaç A 1997 Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. Yüksek lisans tezi , İstanbul üniversitesi.
37. Luria,R. E. 1975 The validity and reability of the visual analogue mood scale. *Journal of Psychiatric Research*, 51- 57
38. Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I, Demir B, Savaşır I, 1994 Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi ; bir standardizasyon çalışması. 15. Ulusal Nöroloji Kongresi.
39. Slotten H. A., Krenkling S. Does melatonin have an effect on cognitive performance? . *Psychoneuroendocrinology* , 1996; 21: 673-80
40. Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield g, Lynch HJ, wurtman RJ. Effects of melatonin on human mood and performans. *Brain Res* 1984; 323: 201-7
41. Richardson MG, Christopher LW, Asadullah H. Midazolam premedication increases sedation but not prolong discharge times after brief outpatient general anesthesia for laparoscopic tubal sterilization. *Anesth Analg* 1997; 85: 301-5
42. Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory. A review. *Anesthesiology* 1990; 72: 926-38

8. EKLER

1. İz sürme testi A formu
2. İz sürme testi B formu
3. Sözel akıcılık testi
4. VAS



5

17

21

20

19

16

18

4

22

5

13

6

Başla

24

7

1

14

8

10

2

3

9

Bitir

25

12

11

23

Bitir

13

10

8

9

1

D

B

4

3

Başla

7

1

H

5

12

G

C

A

J

L

2

6

M

F

K

11

Ek 5-SÖZEL AKICILIK TESTİ:

1-Şimdi size bir dakika süre vereceğim. Bu süre içerisinde bana mümkün olduğu kadar çok sayıda insan ismi saymanızı istiyorum.

Hazır mısınız? Başlayın.

Puan

Tekrar hatası

2-Şimdi gene bir dakika süre vereceğim. Bu defa sayabildiğiniz kadar çok hayvan türü saymanızı istiyorum.

Hazır mısınız? Başlayın.

Puan

Tekrar hatası

3-Gene bir dakika süreniz var. Bu sefer gene mümkün olduğu kadar çok sayıda, bir insan adı-bir hayvan türü-bir insan adı-bir hayvan türü saymanızı istiyorum.

Hazır mısınız? Başlayın.

Alternatif Puanı

Tekrar hatası

Alternatif Hatası

QUADRUPLE VISUAL ANALOGUE SCALE

Patient Name _____

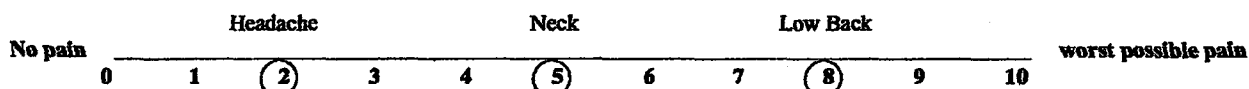
Date _____

Please read carefully:

Instructions: Please circle the number that best describes the question being asked.

Note: If you have more than one complaint, please answer each question for each individual complaint and indicate the score for each complaint. Please indicate your pain level right now, average pain, and pain at its best and worst.

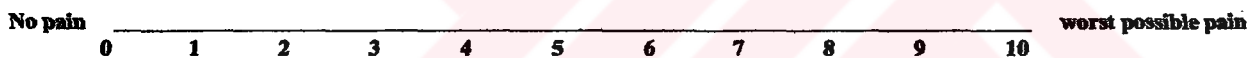
Example:



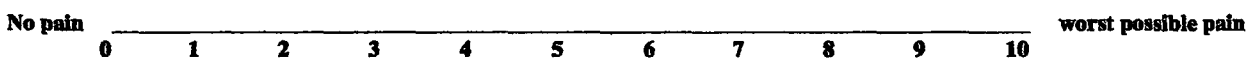
1 – What is your pain RIGHT NOW?



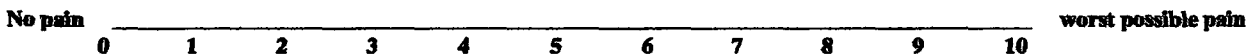
2 – What is your TYPICAL or AVERAGE pain?



3 – What is your pain level AT ITS BEST (How close to "0" does your pain get at its best)?



4 – What is your pain level AT ITS WORST (How close to "10" does your pain get at its worst)?



OTHER COMMENTS:

Examiner _____

Reprinted from *Spine*, 18, Von Korff M, Deyo RA, Cherkin D, Barlow SF, Back pain in primary care: Outcomes at 1 year, 855-862, 1993, with permission from Elsevier Science.