

278940

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**İntravenöz Diazepamla Sağlanan Premedikasyonun
Dişhekimliği Cerrahisi Açısından Fizik ve Psişik Etkilerinin
Nembutal ile Kıyaslamalı İncelenmesi**

Cerrahi (Diş) Programı

Doktora Tezi

Dr. Muzaffer Tuncer

Ankara 1975

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

İNTRAVENÖZ DİAZEPAMLA SAĞLANAN PREMEDİKASYONUN
DİŞHEKİMLİĞİ CERRAHİSİ AÇISINDAN FİZİK VE PSİŞİK ETKİLERİNİN
NEMBUTAL İLE KİYASLAMALI İNCELENMESİ

CERRAHİ (DİŞ) PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Dr. Muzaffer TUNCER

Rehber Öğretim Üyesi : Doç. Dr. Engin USMEN

ANKARA 1975

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1 - 6
2. MATERYEL VE METOD	7 - 14
3. BULGULAR	15 - 20
4. TARTIŞMA	21 - 28
5. SONUÇ	29 - 30
6. ÖZET	31 - 32
7. KAYNAKLAR	33 - 36

GİRİŞ

Günümüzde tıp alanında yeni aşamalar yapılarak çeşitli buluşlar tatbik sahasına konulmaktadır. Her yeni buluş bize kolaylıklar sağlarken bazı problemleride beraberinde getirmektedir. Geçmişte diş hekimliğinde hastalara basit cihazlar yardımıyla ve anestezi uygulamadan cerrahi müdahale yapılırdı. Daha sonraları lokal anestezinin uygulanması, modern diş hekimliği aletleri, son teknikler, hastalara büyük kolaylıklar sağlamasına rağmen korku ve endişelerini yenememiştir. Böylece ameliyatta hasta, hekim ve operasyon için en iyi şartların nasıl sağlanabileceği sorunu doğmuştur. Bu konuda yapılan araştırmalar hastaların ameliyattan önce psişik ve farmokolojik yönden desteklenmelerinin gerekliliğini ortaya çıkartmıştır. Sedatif ve amnezik etkileri olan yeni ilaçların bulunmasıyla da diş hekimliği cerrahisinde lokal anesteziyi tamamlayıcı olarak ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında premedikasyon gün geçtikçe daha geniş kullanılma sahası bulunmuştur. Böylece her ameliyattan önce hastaların mental, psişik ve fiziksel durumları incelenerek yapılan hazırlıklar premedikasyon olarak tanımlanmıştır.

Bugün hastaların fiziki durumlarının olduğu kadar psişik durumlarında anlaşılması ve desteklenmesi gerekmektedir. Yapılan karşılıklı görüşmeler hastanın ameliyat ve anestezi için duyduğu korku ve endişelerin giderilmesine kısmen yardımcı olmaktadır. Bundan sonra yapılacak uygun bir farmokolojik premedikasyon ile fiziksel sedasyon sağlanarak, refleks ve

matabolizma kontrol altına alınıp, salivasyon azaltılabilmekte, anestezi ve ameliyat esnasında meydana gelebilecek komplikasyonlar önlenmektedir.

Goth, Monheim, Zeybek premedikasyonda kullanılan ilaçları üç grupta toplamışlardır :

1. Narkotikler : Morfin, Kodein ve Dolantin gibi sentetik, morfin benzeri ilaçlar.
2. Sedatifler : a. Barbitürat gurubu : Nembutal, Sekonal gibi;
b. Barbitürat olmıyan sedatif ve trankilizanlar:
Largaktıl, Fenargan, Haleperidol, Diazepam.
3. Antikolinergic ilaçlar : Atropin, Scopolamin. Salivasyonu ve solunum yolları sekresyonunu azaltarak anestezi ile ameliyat sırasında karotid sinüs üzerindeki maniplasyonlarla doğabilecek vagal sitümulusu önlemek bakımından premedikasyonun en önemli ilaçlarından⁽¹⁴⁻²²⁻³⁷⁾.

Premedikasyon için ilk kullanılan ilaçlardan olan morfin, fenantren gurubu afyon alkaloidlerinden elde edilen önemli narkotiklerden birisidir. 1803 yılında Serturner tarafından izole edilen morfin çeşitli amaçlar için tıpta kullanılmış, bu arada premedikasyon yönünden sedatif ve amnezik etkilerinden faydalanılmıştır ⁽²²⁾. Tam formülü 1952 de belirtilmiş ve sentez edilmiştir. Bugün diğer amaçlar için kullanılmasına rağmen premedikasyon ajanı olarak yan etkilerinin çokluğu ve bulunan ilaçların bu sahada daha etkin olmaları terk edilmesine sebep olmuştur ⁽¹⁴⁾.

Barbitürat gurubu premedikantların ilki olan Barbital Fischer ve Von Meng tarafından 1903 yılında bulunmuştur. Fenobarbitalin hazırlanması ise Harling tarafından 1911 yılında gerçekleştirilmiştir.

Bugüne kadar aynı kökenli 2500'ün üzerinde preparat sentez edilmiştir (14,22). 1925 yılında Tatum ve arkadaşları ilk defa, lokal anestezi ajanının uygulanmasını takiben ortaya çıkabilecek konvülsiyonları önlemek için, barbitüratların kullanılmasını tavsiye etmişlerdir. Bu görüş halen bazı kişilerce kabul edilmekte ise de karşı çıkanlarda az değildir.

Moore, barbitüratların bazı vakalarda uygun sedasyonu sağlamasına rağmen, bir kısmında huzursuzluk ve kontrolde güçlük doğurduğuna inanmaktadır (1). Barbitüratların sistemik ve toksik reaksiyonlarına karşı antidot olarak oksijen verilmesini Moore, Bridenbaugh, Daos ve arkadaşları tavsiye etmişlerdir (1).

Bundan başka premedikasyonda antikolinergik olarak kullanılan Atropin 1809'da Vauquelin, Scopolamin ise 1888'de E. Schmitt tarafından bulunmuştur (22).

Bizim konumuz olan diazepam ilk defa 1933 yılında sentez edilmiş, 1950'lerde Sternbach ve arkadaşları tarafından etki ve reaksiyonları araştırılmıştır (25). İlk kez insanlar üzerindeki hipnoz ve antianksiyete etkisini Randall ve arkadaşları saptamışlardır. 1963'de Cook ve Kellehern'in çalışmaları diazepamın tedavi sahasına girmesinde büyük rol oynamıştır (26). 1965 yılında Tornetta, Brandt 1966 yılında Cormier ve arkadaşları diazepamı premedikasyon ajanı olarak kullanmışlar, böylece emosyonel stres ve anksiyete tedavisinde diazepam güvenilir bir ajan olmuştur (37).

Dış hekimliğinde diazepam 1964'den beri kullanılmaktadır. Önceleri ağız yoluyla ve 1967'den sonra da intravenöz olarak tatbik edilmiştir.

1967 de Poswillo küçük ağız ameliyatlarına havi elli vakada bu maddenin etkilerini araştırmıştır ⁽¹⁷⁾. 1965 de Peabody diş tedavisinden önce çocukları premedike etmede ağız yoluyla verilen diazepamın sakinleştirici etkilerini belirtmiştir.

1968 de Brown, Mein ve Lawson, 1969 da O'Neil ve Verril, 1971 de Healy ve Hamilton tarafından diazepam intravenöz sedasyon için kullanılmıştır ⁽¹⁰⁾.

Diş hekimliğinde herhangi bir hastaya uygulanacak tedavi yönteminin saptanmasında, uygulanmasında ve istenilen sonuca varılmada en büyük etkenlerden birisi hiç şüphesiz hasta hekim işbirliğidir. Bu işbirliğinin en iyi şekilde sağlanması hastanın sıhhatli bir psikolojik durum içinde bulunmasına bağlıdır. Nevarki diş hekimine müracaat eden hasta genellikle büyük bir korku içindedir. Hastanın diş tedavisine ve hekimin kullandığı aletlere olan yabancılığı, enjeksiyon, çekim ve tur motoruna olan korkusu, hastada endişe ve psişik stres doğuran başlıca nedenler olmaktadır. Bu durum hekim hasta ilişkisini büyük derecede etkilemekte ve bunun sonucu olarak gereken tedaviyi uygulamada güçlükler ortaya çıkmaktadır. Örneğin hastanın ağzını yeterince açmaması, korkması, hekimin elini tutması v.s. gibi durumlar hekimi acele etmeye sürüklemekte ve yapılan işlemin kalitesi de düşebilmektedir. En basitinden, belkide kırılmadan çıkabilecek bir dişin kırılmasına yol açmaktadır. Sonuç olarak ruhi stres içindeki bir hasta hem kendisine zarar vermekte hem de hekime güçlük çıkartmaktadır.

Diş hekimliği gerek bilgi ve gerekse teknik yönden uzun süreden beri gelişmekte olup, gün geçtikçe de yeni aşamalar kaydedilmektedir. Bu günkü araştırmalarda ana gaye, hastaların ağız ve diş sağlığı yönünden en iyiye ulaşmalarını ve tedavileri esnasında minimum acı çekmelerini temin etmektedir. Örneğin eskiden kullanılan dakikada ondörtbin devirli turların yerini alan beşyüzbin devirli aerotorlerle kavite ve diş preparasyonları çok kısa bir sürede ve en az acı verecek şekilde yapılabilir hale gelmiştir.

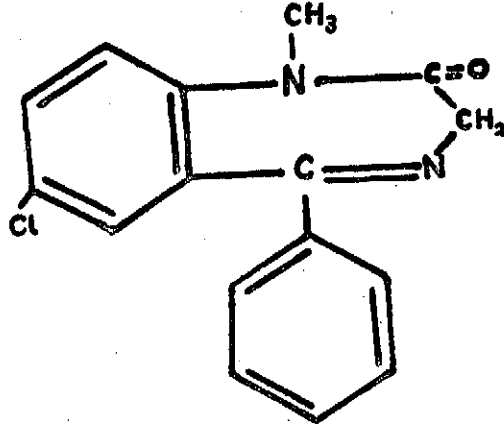
Bütün bu gelişmelere rağmen hastaların bir diş hekimine giderken duydukları korkuda hiç bir azalma olmamaktadır. Zira görmediği bilmediği çeşitli aletlerle karşılaşmakta, yalnızca diş çekimini düşünürken bile sinirleri bozulmaktadır. Bu sorunu halletmek için ağız içi cerrahi müdahalelerinde genel anestezi tatbiki akla gelebilir, ancak bu da bir çok rizikoları olan, özel cihazlar ve yardımcılara ihtiyaç gösteren ve dolayısıyla pratik olmayan bir metottur. İşte bu nedenlerden ötürü hastalardaki stresi yenmek için günümüz diş hekimliğinde premedikasyon adı altında toplanabilecek bir seri işlemlere lüzum görülmüştür. Bu yöntemde hastalara sedatif ve amnezik etkisi olan bazı ilaçların tatbiki bahis konusudur. Hastaların huzurlu ve rahat olması cerraha büyük çalışma kolaylığı sağladıktan başka, ameliyatın sonucunu da olumlu yönde etkilemektedir. Rahat bir operasyon geçiren hastanın hekime güveni artmakta ve gerektiğinde ikinci bir operasyon için korkmadan gelebilmektedir. Lokal anestezi altında uygulanan diş hekimliği cerrahisinde başarı doğrudan doğruya hasta ile olan işbirliğinin derecesine bağlıdır. Bu uyuşmada en büyük rolü premedikasyon oynar.

Kanaatimize göre bu gün diş hekimliği cerrahisinde kullanılan premedikasyon materyalleri ; gerek bu maddelerin pratik çalışma kolaylıkları, gerek teminlerindeki kolaylıklar ve glklr, gerekse klinik yönden hangisinin ne derece yeterli ve faydalı olduğu hakkındaki görüşler tam bir kesinliğe ulaşmış değildir. Bu noktadan hareketle premedikasyon ajanlarından biri olan diazepamın, nembutale nazaran diş hekimliği cerrahisinde hasta hekim dayanışmasında ne derece etkili olduğunu, klinik çalışmalarla ve fizik bulgulardan istifade ederek incelemeye ve açıklığa kavuşturmaya çalıştık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmalarımızda materyel olarak diazepam (Valium) kullanılmıştır.

Diazepam benzodiazepin gurubundan trankilizan bir ilaçtır. Kasların reaksiyon ve tonusunu azaltma özelliğine sahip, kolay absorbe edilen bir maddedir. Renksiz kristaller halinde, molekül ağırlığı 248, 74, pH, 6.3-6.6 ve açık formülü aşağıda görüldüğü gibidir.



7 Clora - 1, 3 Dihydro - 1 - Methyl - 5 - Phenyl - 2H.4

Benzodiazepin - One

Diazepam etki bakımından chlordiazepoksid'e (Librium) çok benzemektedir. Fakat trankilizan etkisi yönünden beş misli daha kuvvetlidir. Valiumun trankilizan etkisi genellikle sedasyon ve ataksi meydana getirmeyen dozlarda görülmüştür ki bu yönüyle fenothiazinler, barbitüratlar, rezepin ve meprobamat türü ilaçlardan ayrıcalık gösterir. Aynı zamanda intravenöz diazepam alan hastalarda yüksek oranda amnezi görülür, bu şuur kaybı ilgili değildir.

Klinik Etkileri :

Valiumun en belirgin klinik etkisi özellikle romatizma ve eklem bozukluğu olan hastalarda tipik olan kas gerilimi ile emosyonel durumların giderilmesi, yorgunluk ve kavrayış gücünün belirli ölçüde azaltılmasıdır. Uyandığında yorgunluk ve halsizliğe yol açmayan ve hipnotik olmayan istirahat ettirici bir uyku sağlamaktadır. İskelet kası üzerindeki belirgin gevşetici etkisi, kas sertliğini ve gerginliğini çözmektedir. Valium böylece anksiyete-ağrı kapalı sistemini bozmaktadır.

Doğumdan birbuçuk saat önce anneye yapılan 10 - 20 mg intramüsküler diazepam bebek kanında tesbit edilebilmektedir. Valium alan normal sıçanların çiftleşmeleri, hamilelik ve doğumları normal olmuş, herhangi bir bozukluk görülmemiştir.

Sinir Sistemine Etkisi :

Farmakolojik, biokimyasal, toksikolojik çalışmaların toplu sonucu valiumun esas etkisinin santral sinir sistemi üzerine olduğunu göstermiştir. Düşük dozlarda limbik sistemi etkilemekteyken, kortikal merkezlerin cevabı için daha yüksek bir seviye gerekmektedir. Kedilere implante edilen elektrotlarla yapılan nörofizyolojik çalışmaların EEG kayıtlarında limbik sistem üzerine etkisi bariz olarak gösterilmiştir. Limbik sistem emosyonel davranışlar üzerinde aktif rol oynamaktadır. Valiumun anksiyete ve diğer ruhsal bozukluklardaki müsbet etkisi limbik sisteme olan tesirine bağlanmaktadır.

Diazepam spinal internöronal iletimi bloke eder. Buna dayanarak klinik antikonvulsif etkisi izah edilebilir.

Nöronal bütünlüğü bozması ile santral sinir sisteminin fonksiyon gören merkezleri arasındaki iletimi yavaşlatarak amnezik fazı ortaya çıkarmaktadır. Serebral kortekse etkisinin önemsiz derecede olması valiumun anksiyolitik tesirini his kaybı meydana getirmeksizin sağlıyabileceğini göstermektedir.

Spinal refleksleri inhibe eden diazepamın bu etkisi strikinin ile ortadan kaldırılabılır.

Kardiyo vasküler sisteme etkileri :

Bütün klinik çalışmalar sedasyon için kullanılan dozlarda kardiyak fonksiyonda depresyon olarak kabul edilemeyecek küçük değişiklikler olduğunu göstermiştir. Hastalar üzerinde sistolik basınçta hafif bir azalmanın yanı sıra kedilerde P ve T dalgaları üzerinde geçici, önemsiz etkileri belirtilmiştir.

Solunum sistemine etkisi :

Hunter, santral respiratuar depresyon yapmadığını, sadece solunum hacmini azalttığını belirtmiştir. İntravenöz 5 mg/kg gibi konvulsif bir dozun respiratuar sistemi etkilemediği gösterilmiştir. Keilty, Blackwood 1969, Healy, Robinson ve Vickers 1970 yılındaki çalışmalarında intravenöz diazepam enjeksiyonuna bağlı arteriel O₂ geriliminde belirli bir düşme saptamamışlardır. Diazepam verilmesiyle solunumda CO₂ ye cevap azalmaz. Bununla beraber merkezi depresan ilaçlarla gözle görülür sinerjizm rapor edilmiştir. Kullanılırken bu etkileri dikkate alınmalıdır.

Diğer Etkileri :

Altı aydan uzun bir süre yüksek doz valium verilen köpeklerde, ağırılık, kan tablosu, karaciğer böbrek testleri ve organik yapılarda değişiklik olmamıştır.

Endokrin fonksiyonları etkilemez ve iştah açıcı etkisi vardır.

Diazepam kan şekeri seviyesini verildikten 15 dakika sonra yükseltir, ancak bu artış kısa sürelidir.

Diazepamın salgılamayı azaltıcı ve gözde az miktarda pitozis meydana getirme özelliği vardır.

Endikasyonları :

- Trankilizan olarak premedikasyonda
- Kardiyak aritmide
- Tetanoz tedavisinde
- Musküler spazmda
- Nonartiküler romatizmada
- Fraktürlerde
- Romatoid, travmatik ve dejeneratif artiritlerde
- Romatoid, osteokondrozis, osteoporozisde kullanılabilir.

Kontrendikasyonları :

- Şok, komada
- Miastenya gravisde
- Glokomda
- Yaşlı ve debil hastalarda
- Dalgın uyku halinde ve ataksik şahıslarda kullanılmaz.

Yan Tesirleri :

Diazepamın en önemli yan tesiri, az miktarda hipotansiyon ve solunum depresyonudur. Tedavide aşırı dozlar kullanıldığında sedasyon, uyku ve zayıflık hali ortaya çıkmakta, dozun ayarlanması ile bir hafta zarfında normale dönmektedir.

Metabolizması :

Diazepamın metabolik yönden araştırılması insanlar üzerinde yapılmış ve bağırsaklardan hızla emildiği saptanmıştır. Ağız yoluyla alındığında 8 saat sonra en yüksek plazma seviyesine ulaşır. İntramüsküler enjeksiyondan sonra gittikçe artan psiko sedatif etki ortaya çıkar. İlk altmış dakika içinde uyusukluk ve uyku hali olur, 24 saat sonra kan konsantrasyonu % 50 ye düşer. Tek doz verildiğinde kan seviyesinde düşme iki safhada olur ve çabuk atılan kısmının yarı ömrü 7 - 10 saattir. Kalan miktarının yarı ömrü ise 2 - 8 gündür. Metabolitlerin % 70'i idrarla (N-Demethyl, Hydroxylat, Oxazepam), geri kalan % 30 u feçes ile dışarı atılır. Bu süre iki hafta civarındadır.

Çalışmalarımız cerrahi müdahale gereken 30 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar 15 - 35 yaş gurupları arasında seçildi. Birinci gurubu teşkil eden ve yaş ortalaması 21,6 olan 15 hastaya premedikan ajan olarak deney materyelimiz diazepam (valium) ve yardımcı olarak atropin verildi. Yaş ortalaması 22,9 olan ikinci guruba ise halen kliniğimizde kullanılan nembu-tal ve atropin verilerek diazepam ile mukayeseli incelemeleri yapıldı.

Seçilen hastaların sistemik muayeneleri yapılarak önce aşağıdaki gerekli bilgiler araştırıldı ;

- Şu anda doktor kontrolündemisiniz ? Ne yönden ?
- Herhangi bir ilaç kullanıyorsunuz ?
- Uyku ilacı veya buna benzer ilaç alıyorsunuz ?
- İlaç veya yiyeceklere allerjiniz varmı ?
- Astım veya nefes darlığı şikayetiniz varmı ?

- Şeker hastalığınız varmı?
- Daha önce ağız veya çeneye ilgili önemli bir ameliyat veya müdahale geçirdinizmi?
- Kanama probleminiz varmı?
- Hamilelik varmı? Süresi?

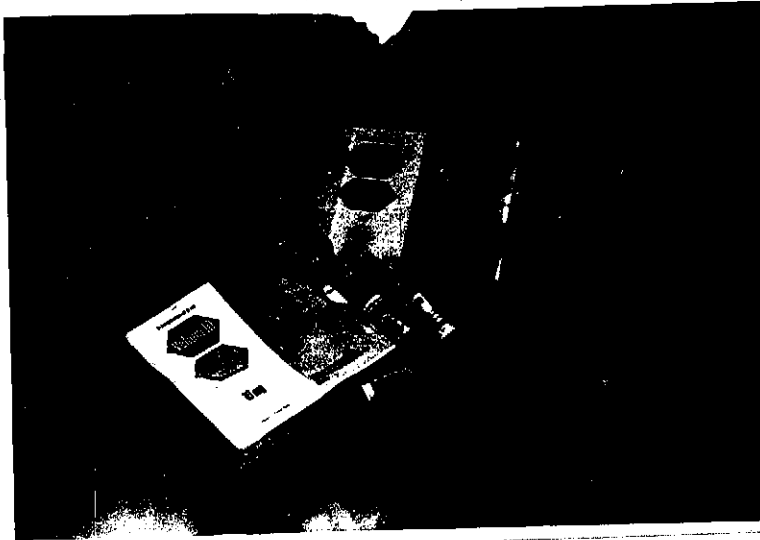
Hastaların cins, aldığı ilaçlar ve yapılan ameliyatların dağılımı tablo I de gösterilmiştir.

Cerrahi Çek. Apikal Rez. Diğerleri

DIAZEPAM	♀	4	4	-
	♂	3	2	Fistül Yolu FolikülerK.
NEMBUTAL	♀	3	6	-
	♂	4	1	Flap Op.

TABLO I

Araştırmamızda bir mililitresi 5 mg diazepam (Valium) ihtiva eden 2 ml lik ampuller kullanıldı. (Resim I)



Resim I

Hastalarımız ameliyat için geldikleri zaman ateş, nabız, tansiyon ve solunum değerleri ölçüldükten sonra ameliyat salonuna alındılar. Maksimum solunum yapabilecekleri yatay pozisyona getirilerek deney gurubunda % 5 lik dekstroz solusyonu intravenöz takıldı. Daha sonra hastalara uygun saha temizliğinden sonra steril kompreslerle örtme işlemi, mayi takılan kol açık bırakılacak şekilde yapıldı.

Steril 5 ml lik enjektöre 20 mg (2 ml lik iki ampul) diazepam ve 2 ml lik diğer bir enjektöre 0.5 mg atropin alındı. Atropinin kullanılma gayesi salivasyonu azaltarak kuru bir çalışma ortamı yaratmak içindi.

Diazepam hastanın gözleri kısmi olarak kapanana, konuşması peltekleşene kadar 5 mg/dakika hızında intravenöz mayiden verildi. Hastalarda bu seviye elde edildikten sonra aynı yoldan Atropin de verilip fazla irrite etmeden % 2 Adrenalin, % 3 Hostokain ihtiva eden lokal anestezi uygulandı. Lokal anesteziğin tesir süresi beklenilerek ameliyata başlandı. Ameliyathanede bir asistan ve hastanın ameliyat boyunca her beş dakikada bir alınan nabız, solunum, tansiyonunu takip edecek diğer bir yardımcı mevcuttu. Meydana gelebilecek acil durumlarda hastanın solunum ve kardiyak problemlerine yardımcı olabilecek araç ve gereçler bulunduruldu.

Ameliyatın uzun sürdüğü vakalarda 45 - 50.dakikada premedikasyonun devamı için ilk dozun yarısı kadar diazepam intravenöz verildi.

Ameliyat süresince hastalar konuşturularak uyanık kalmalarına dikkat edildi.

Kontrol gurubunda bulunan hastalara ise 100 mg nembotal ve 0.5 mg atropin intramüsküler yapılarak 20 dakika sonra bu hastalar ameliyata alındılar. Nabız, solunum ve tansiyon değerleri deney gurubunda olduğu gibi beş dakikada bir kaydedildi.

Ameliyattan sonra hastalar bir saatliğine takip odasına alındılar. Nabız, solunum, tansiyon 15 dakikada bir alınarak değerlendirildi. Her iki gurupta da ameliyat süresince ve sonrası apne, laringospazm, öksürük, hıçkırık, eritem, ürtiker, baş ağrısı, ağrı, bulantı, kusma, baş dönmesi, titreme, ajitasyon olup olmadığı takip edildi. Ameliyattan sonra hastaların fikirleri alınarak cerrahın gözlemleri ile birleştirildi ve ameliyat sonrası durum hakkında değerlendirmeler yapıldı.

Kullandığımız ajanın psişik sedasyon ve refleksler üzerine olan etkisi operasyondan sonra da bir süre devam ettiğinden hastaların emniyeti için ;

- Ameliyata bir refakatçi ile gelmeleri,
- Ameliyat sonrası mekanik bir alet kullanmamaları,
- Alkol almamaları temin edildi.

BULGULAR

Diazepam alan hastalarda intravenöz verilim başladıktan 30 - 90 saniye sonra göz kapaklarının kapanması, konuşmada pelteklik ve genel bir rahatlama gözlenmiştir. Önceden saptanan bulguları sağlayan doz her hastada değişmiştir. Yapılan dozaj hesaplamalarında en az 0.23 mg/kg, en çok 0.37 mg/kg, ortalama 0.28 mg/kg dozaj gerekliliği bulundu. 21 yaşında hipertroidizmi olan bir kadın hastada ameliyat süresinin kısa olmasına rağmen ortalamadan yüksek bir dozda (0.31 mg/kg) sedasyon sağlanabilmektedir.

Valium verilen hastalar kontrol gurubu ile kıyaslandığında daha az anesteziik solusyonla yeterli blokaj elde edildiği gözlenmiştir.

Premedikasyondan sonra ortalama ameliyat süresi olan 50 dakika içindeki periferik kan basıncı değerleri grafik I ve II de görülmektedir.

Deney ve kontrol guruplarında ameliyatın seyri esnasında nabızda minimal değişiklikler gözlendi, fakat genel olarak valium alan hastalarda daha yüksek değerler saptanmıştır. (Grafik III)

Teneffüs sayısı üzerinde yaptığımız gözlemlerde bariz bir fark görülemedi. (Grafik IV)

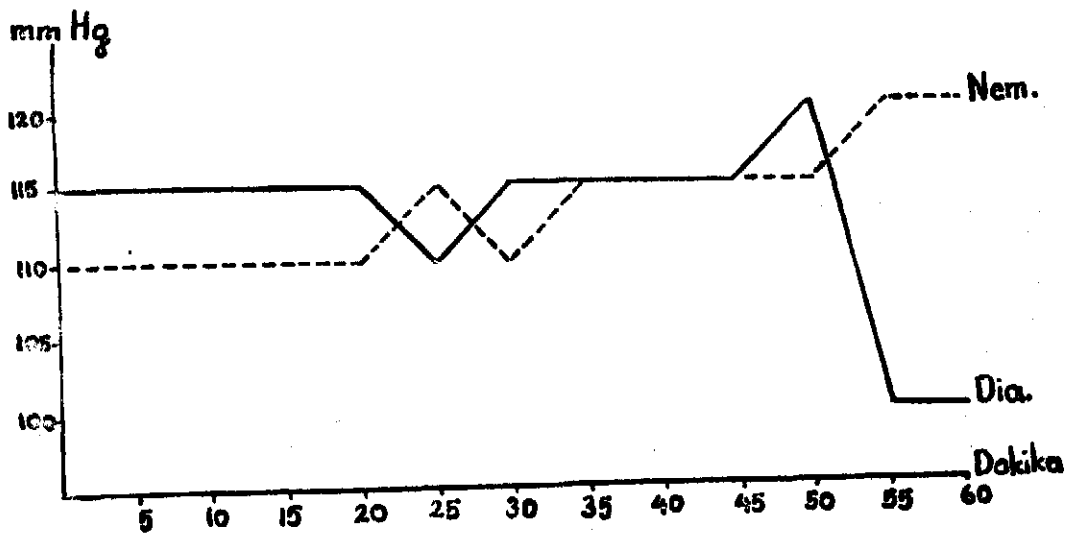
Deney ve kontrol guruplarında ameliyat esnasında, ameliyat sonrası bulgular tablo II - III de gösterilmiştir.

Ameliyat sırasında deney ve kontrol guruplarımızın gösterdiği semptomlar arasında belirgin bir özellik olmamasına rağmen ameliyat sonrası kontrol gurubumuzdan on hastaya karşılık, deney gurubumuzdan üç hasta ağrıdan şikayetçi olmuşlardır.

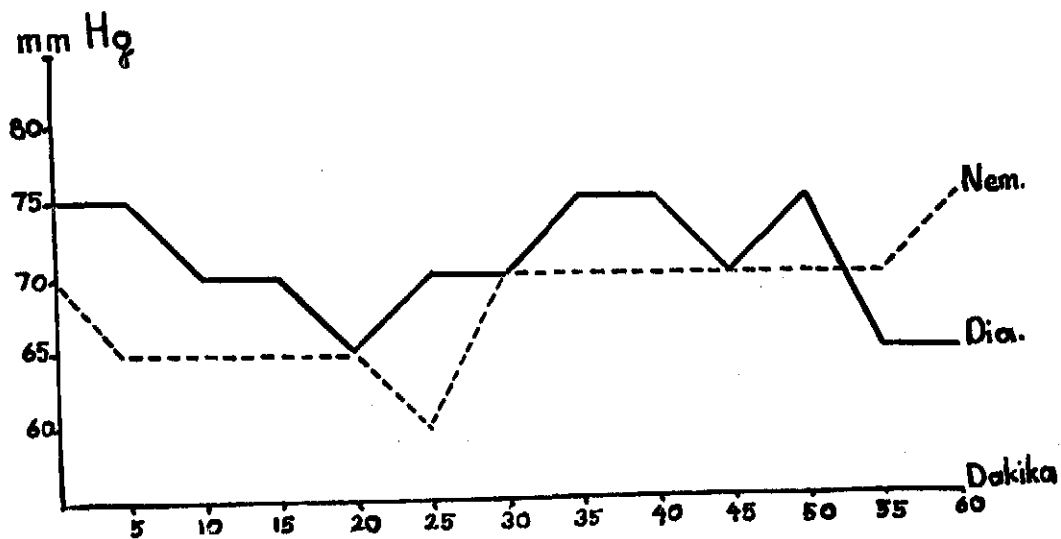
Ameliyattan sonra bir saat içinde nabız, solunum ve tansiyon takibinde deney gurubu kalp atım hızında taşikardiden normale dönüş bariz olarak gözlenmiştir. (Tablo IV)

Deney gurubumuzdaki hastaların ameliyat sırasındaki ağrı uyandıracak işlemlere verdiği subjektif cevaplara, cerraha sağladığı çalışma ortamına ve ameliyat sonrası fikirlerine göre bir sıralama yapıldığında onbir iyi, üç orta, bir kötü sonuç tayin edilmiştir. İyi sonuç aldığımız hastalar operasyon esnasında uykuda gibi görünmelerine rağmen, sorulan sorulara açık ve doğru cevaplar vermişlerdir. Kontrol gurubumuzda ise vakaların değerlendirilmesi beş iyi, altı orta, üç kötü olarak tanımlanmıştır.

Diazepam'ın premedikasyon için emniyet sınırı 50 dakika olarak saptanmıştır.



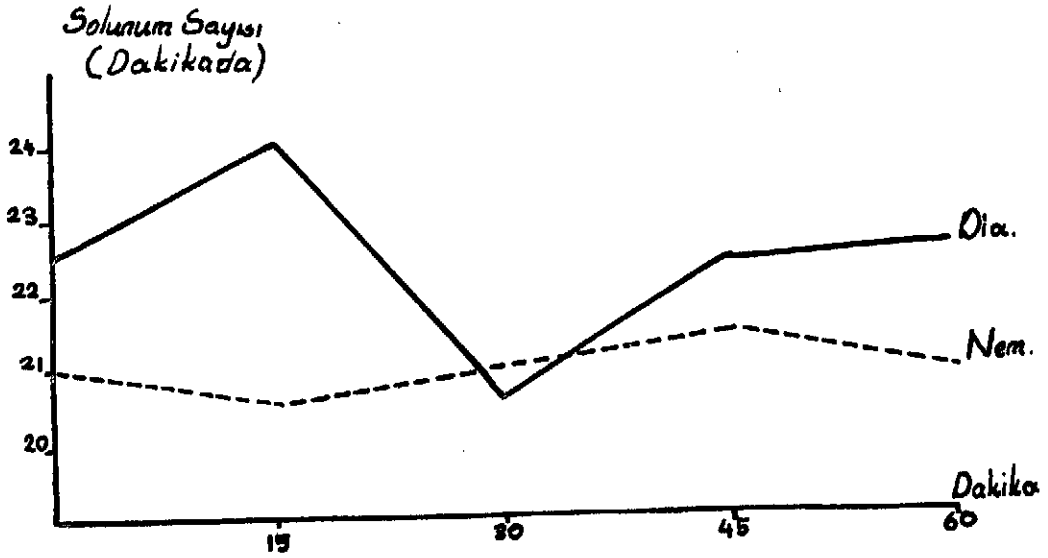
GRAFİK I



GRAFİK II



GRAFİK III



GRAFİK IV

ajan yan etkileri	DIAZEPAM	NEMBUTAL
Baş dönmesi	1	1
Bulantı	0	2
Ağrı	2	3
Solunum Depresyonu	0	0
Siyanoz	1	1
Titreme	1	2
Kasılma	1	0

TABLO II

ajan yan etkileri	DIAZEPAM	NEMBUTAL
Baş dönmesi	2	0
Bulantı	0	0
Ağrı	3	10
Solunum Depresyonu	0	0
Siyanoz	0	0
Titreme	0	0
Kasılma	0	0
Halsizlik	3	0

TABLO III

		15'	30'	45'	60'	
NABIZ	Deney	90	77	77	74	
	Kontrol	82	78	80	79	
SOLUNUM	Deney	21	21	20	20	
	Kontrol	21	24	20	20	
TANSİYON	Sistolik	Deney	120	120	120	115
		Kontrol	115	115	115	110
	Diastolik	Deney	80	75	80	70
		Kontrol	70	70	75	70

TABLO IV

TARTIŞMA

Bugün diş hekimliği alanında yapılan çalışmalarda bir çok yeni aletleri, lokal anestejik maddeleri hekimin hizmetine sunan araştırmacılar, hastaların bu aletlere, yapılacak enjeksiyona ve işlemlere olan korkularını yenememişlerdir. Hastaların çoğu ařırđ Őikayetlerine rağmen bu korkuları yüzünden diş hekimine ya müracaat etmemekte veya müdahalenin gerekliliği anlatılmasına rağmen tedaviyi zor kabul etmektedirler. Bu tip hastalarda, hem hastaya hem hekime yardımcı olmak amacı ile gerek pisişik gerek fizik premedikasyon için birçok yöntemler denenmiş, en iyi ve en uygun olan materyal araştırılmıştır.

Schuhardt 'a göre diş hekimliğinde ayaktan tedavi edilecek hastalarda, seçilecek premedikant maddelerin şu özelliklerinin olması gereklidir (32).

- a. abuk tesir göstermeli,
- b. Madde zararsız olmalı, ameliyatta ve ameliyat sonrası yan etkisi olmamalı,
- c. Hastaya ameliyat öncesi detaylı bir muayene yapılmadan da uygulanabilmeli,
- d. Belirli bir zaman içinde tesirli olmalı, premedikasyonu tam sağlayabilmeli yani ;
 - Sedatif ve adele gevşetici etkisi olmalı,
 - Korku ve heyecanı gidermeli,

- Anesteziyi kolaşlaştırmalı,
- Kalp, dolaşım sistemi üzerindeki menfi etkilere mani olabilme-
lidir.

Araştırmamızda hastaların ameliyat öncesi psişik durumları incelenmiş, merak ve endişeleri konuşularak kısmen giderilmiş ve buna ilâveten diazepam fizik yoldan sedasyonu sağlayan ajan olarak kullanılıp solunum, dolaşım ve sedatif etkileri nembutal ile kıyaslamalı olarak incelenmiştir. Boyd, Chambıras, Dixon, Driscol, Ruskin, Webb'in diazepam ile yaptıkları çalışmalarından elde ettikleri olumlu neticeler bu ajanı tercih etmemize sebep olmuştur (4-9-10-11-29-35).

Main, Ruskin diazepamın intravenöz verilif süratinin, ilacın etkisini çabuklaştırmakla beraber yan tesirlerini arttıracığını belirterek tatbik hızını 2.5-5 mg/dakika olarak saptamışlardır (20-29). Litchfield ise diazepamın daha hızlı verildiğı hastalarda önemli bulguya rastlamadığını belirtmiştir (17). Çalışmalarımızda diazepam 5 mg/dakika intravenöz hızında kullanılmış ve olumsuz hiç bir bulguya rastlanmamıştır.

Deney gurubumuzda yeterli sedasyonu sağlamak için verilmesi gereken diazepamın dozajı 0.23 - 0.37 mg/kg arasında değışmekte olup ortalama 0.28 mg/kg olarak saptanmıştır. En düşük ve en yüksek doz alan hastaların dosyaları incelendiğı zaman bu durumu izah edecek belirgin bir özelliğe rastlanmamıştır. Brown ve Dundee vücut ağırlığına göre 0.6 - 0.8 mg/kg dozajında intravenöz diazepam tatbik edilen hastalarda dikkate değer bir yan etki belirtmemişlerdir (9).

Bu doz bizim bulgularımızın hayli üzerindedir ⁽⁹⁾. Dixon, Driscoll, Ruskin'in araştırmalarında ortalama total doz miktarı 10 - 30 mg arasında değişmekte olup, çalışmamızda 16 mg olarak bulunmuştur ⁽¹⁰⁻¹²⁻²⁹⁾. Yalnız hipertiroidizmi olan bir hastada ameliyat süresi kısa olmasına rağmen ortalamadan yüksek bir dozla (0,31 mg/kg) sedasyon sağlanabilmiştir. Bu duruma hastanın hipertiroidizmi ve buna bağlı olarak yüksek metabolizma ile dolaşım sistemi değişiklikleri arasındaki ilişkinin sebep olduğu tahmin edilmiştir.

Diazepam premedikasyon için hem oral hemde intramüsküler kullanılabilir. İntravenöz diazepamdan beklenen uyku hali, konuşma pelteklıği Chambiras'a göre ve araştırmamızdada olduğu gibi 30-90 saniye arasında meydana gelmekte ve ancak bu bulgular elde edildikten sonra ameliyata başlanabilmektedir ⁽⁹⁾. Halbuki kontrol gurubumuzda kullanılan nembotal'in solunum sistemine olan merkezi etkisinden ve anestezi dozuna latal doza tehlikeli bir şekilde yakın olmasından ötürü belirli bir dozda ve intramüsküler kullanılabilir, etkisinin oluşması için 20 dakika beklemek gerekmektedir. Hastalarda ajan verildikten sonra premedikasyonu elde edebilmek için gerekli zamanın diazepamda çok kısa olması hem hasta hem de hekim için önemli bir kazançtır.

Premedikasyonun etki süresi hastaların psişik durumuna, yaşına ve verilen ajanın doz miktarına bağlıdır. Bruce, Chambiras, Dixon, bu süreyi diazepamda en az 20, en çok 50, ortalama 30-45 dakika olarak belirtmişler ve kısa süreli ameliyatlarda daha başarılı olduğunu saptamışlardır ⁽⁷⁻⁹⁻¹⁰⁾. Çalışmamızda ilk dozla 50 dakikayı geçmeyen vakalarda premedikasyonu tam elde ettiğimiz için etkin süreyi 50 dakika

olarak sınırlandırabiliriz. Litchfield ameliyatın uzun sürdüğü durumlarda ikinci bir dozun verilmesinin gerektiğini özellikle belirtmiştir ⁽¹⁷⁾. Araştırmamızda uzun süren üç vakada ikinci doz kullanılmak zorunda kalınmış fakat herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Nembutal gurubunda elde edilen sedasyon derinliği daha az olmasına rağmen premedikasyon etkisi, en uzun süren ameliyatta dahi kaybolmamıştır. Bu bulgu diazepam karşı bir avantaj gibi görünmesine rağmen, ameliyat esnasında premedikasyondaki etkinliği ve premedikasyon için verilen doz miktarlarındaki emniyeti diazepamın daha emin ve kullanışlı olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Brown, Litchfield, Zeybek intravenöz diazepamın kullanımı esnasında ortaya çıkan ağrının giderilmesi için kübital fossa veya seyreltilmiş solusyon kullanılmasının gerektiğini ileri sürmüşlerdir ⁽⁵⁻¹⁷⁻³⁷⁾. Çalışmamızda ajanı mayi ile birlikte vermemize rağmen dört hastada kolda ağrı şikayeti olmuştur. Bunu diazepamın lokal etkisine bağlayarak bu vakalarda dakikada verilme hızı azaltılmış, ağrıya kısmen de olsa mani olunabilmiştir.

Brown, Chambiras, salivasyonu azaltarak rahat çalışma ortamı sağlayan atropin'in yan etkileri dolayısıyla dikkatle ve gerekli olduğu zaman kullanılmasını tavsiye etmektedirler ⁽⁵⁻⁹⁾. Deney ve kontrol gruplarımızda atropin alması sakıncalı hastalar olmadığı için diazepam ile kombine olarak verilebilmiştir.

Boyd, Brown, Chambrias, Dixon, Driscoll, Main, Ruskin Webb diazepamla çalışmalarında kan basıncında bariz bir değişiklik saptamalarına rağmen, ilk 20 dakika içinde en fazla 20 mm Hg lık bir düşme

rapor etmiş ve kardiyovasküler sistemde depresyona rastlamamışlardır. Bu bulgular herhangi bir intravenöz sedatif almayan hastalarla kıyaslanarak önemsiz kabul edilmiştir (4-5-9-10-12-20-29-35). Bizim çalışmamızda ilk 20 dakika içinde sistolik kan basıncında 5 mm Hg lık, diastolik kan basıncında ise 10 mm Hg lık gibi az bir düşme görülerek değerlendirilmemiştir. Kontrol gurubunda ise sistolik ve diastolik kan basınçları ilk 20 dakika diazepam gurubuna paralel seyrederken sonradan hafif yükselmeler kaydedilmiş ve bu değişmeler önemsiz olarak nitelendirilmiştir. Goth, Monheim nembutalin anestezi dozlarında vasomotor depresyon yaptığını belirtmişlerdir (14-22).

Hastaların ameliyat öncesi alınan nabızlarında strese ve korkuya bağlı olarak normale kıyasla yüksek değerler bulunmuştur. Deney gurubunda diazepam verildikten sonra kalp atım hızında önemsiz bir yükselme meydana gelmiş ve bu durum ameliyatın sonuna kadar küçük oynamalarla devam etmiştir. Bu oynamalara ameliyatın seyri esnasındaki müdahaleler bir etken olarak kabul edilmiştir. Ameliyatın bitimine 10 - 20 dakika kala nabız hızı normal değerlere yaklaşmıştır. Bu bulgular Dixon'un yaptığı benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir (10). Kontrol gurubumuzda ise ameliyat öncesi normalden yüksek bulunan nabız değerleri, intramüsküler enjeksiyondan sonra normal değerlere yaklaşmış, ameliyatın başlamasından sonra tekrar yükselmiş ve ameliyatın sonuna kadar hafif oynamalarla seyrettikten sonra normal değerlerine inmiştir. Kontrol gurubundaki en yüksek nabız değerleri deney gurubundaki en düşük nabız değerlerini aşmamaktadır. Buradan da diazepamın genellikle kalp atım hızını önemsiz sayılacak şekilde arttırdığı sonucuna ulaşılabilir.

Brown, Chambiras, Dixon, Driscoll, Foreman, Litchfield, Main, Ruskin, tarafından yapılan çalışmalarda düşük dozlarda diazepamın yan etkisinin ortaya çıkmadığı belirtilmektedir (5-9-10-12-13-17-20-29). Goth ve Monheim ise nembutalin hipnotik dozlarda solunum depresyonu yapmayıp, büyük dozlarda yaptığına işaret etmişlerdir (14-22). Deney ve kontrol guruplarımızda kullanılan ajanların farmakolojik eylemi olarak belirtilen solunum depresyonu, verdiğimiz doz aralıklarında hiç bir hastada görülmemiştir. Deney ve kontrol guruplarının solunum sayıları kıyaslandığında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Her iki gurupta da ameliyat süresi içinde apne, laringospazm, hıçkırık, öksürük ortaya çıkmamıştır. Yalnız, nembutalin intravenöz kullanılması halinde hıçkırık, öksürük ve laringospazm yaptığına Goth ve Monheim işaret etmişlerdir (14-22).

Ameliyat esnasındaki komplikasyonların dağılımı açısından her iki gurubun da belirgin bir bulgusu olmamasına rağmen deney gurubunda bir hastada kasılma ve kontrol gurubunda iki hastada bulantı hali gözlenmiştir. Deney gurubunda kasılma görülen hastanın özgeçmişinden, bu halin daha önceleri de mevcut olduğu öğrenilmiş, bu yüzden sebebi diazepamla bağlanmamıştır.

Ameliyat sonrası bulgularda ise ajanların komplikasyon açısından birbirlerine olan avantajları daha belirgin olmuştur. Diazepamda ameliyat sonrası iki hastada baş dönmesi, üç hastada halsizlik görülmesine rağmen ağrı açısından kontrol gurubuna nazaran bariz bir üstünlük tesbit edilmiştir. Nembutal uygulanan on hastada ağrı olmasına karşılık deney gurubumuzda üç hastada ağrı gözlenmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalardan anlaşıldığına göre barbitüratların analjezik etkisi yoktur. Ağrı eşliğini yükseltmezler, ağrı çeken bir hastaya barbitüratlar analjeziksiz verilecek olursa ajitasyon ve delirium gösterebilirler. Brown ve Bruce'ninde gözlediği gibi deney gurubumuzdaki çalışmalarımızda, ameliyat sonrası ağrı kesiciye gerek duyulmadığı müşahade edilmiş ve bununda hasta için önemli bir kazanç olduğu kanısına varılmış -
tır (5 - 7) .

Chambiras, Dixon, Litchfield, diazepamla intravenöz yaptıkları çalışmalarda damarlardaki iritasyona bağlı olarak trombofilebit'e işaret etmektedirler (9-10-17). Çalışmalarımızda trombofilebite rastlanmamıştır.

Deney gurubumuzdaki hastaların preoperatif heyecanı ve hatta bazılarının intravenöz mayiyi zor kabul etmiş olmalarına rağmen bir hasta hariç hepsi ameliyat süresince sakin ve uyuklu görünümde olup gözleri kapalı olduğu için olayların kısmen dışında kaldıkları ve buna bağlı olarakta meydana gelebilecek psikolojik uyarılardan uzak oldukları, kontrol gurubunda ise hastaların daha duyarlı, korkak ve ajite oldukları gözlenmiş, diazepamın üstünlüğü belirgin bir şekilde ortaya çıkmıştır. Ameliyat sonrası yaptığımız konuşmalarda hastalar, genellikle ameliyatın umduklarından kolay ve bizim tespit ettiğimiz sürelerden daha kısa olarak geçtiğini belirtmişlerdir. Ameliyat sırasında hastaların işlemlere verdiği subjektif cevaplara, cerraha sağladığı çalışma ortamı ve ameliyat sonrası fikirlere göre deney gurubunda elde edilen 3 orta, 1 kötü sonuca karşılık kontrol gurubunda 6 orta, 3 kötü sonuç bulunmuştur.

Deney gurubunda elde edilen orta ve kötü neticeler ameliyatın uzun sürdüğü vakalara aittir. Ameliyat süresi olarak bulunan 50 dakika içindeki vakalarda diazepam ile premedikasyon başarılı olmuştur.

Çalışmamızda premedikasyon materyeli olarak seçtiğimiz diazepam toplumumuzun ekonomik şartlarına uygun, ucuz ve temini kolay bir maddedir. Daha önceki çalışmalardan ve araştırma sonuçlarına göre her yaş gurubunda uygulanabilmektedir. Kullanılırken fazla yardımcı personele ve alete ihtiyaç göstermez.

Kanımızca araştırmamızdan elde edilen sonuçlar diazepamın ideal sayılabilecek bir premedikant maddesi olduğunu ve nembutale göre bariz bir üstünlük gösterdiğini ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Lokal anestezi ile yapılan cerrahi müdahalelerde hastanın rahatsızlığını ve huzursuzluğunu giderecek bir maddeye ihtiyaç vardır. Anksiyeteli hastalarda intravenöz sedasyon ile uygun operasyon şartlarının hazırlandığı denemelerde gösterilmiştir.

Hastanın emniyeti bakımından olduğu kadar sosyo ekonomik yönden basit cerrahi ameliyeler için lokal anesteziden önce intravenöz sedatif olarak diazepam tavsiye edilebilir.

Ağız cerrahisinde intravenöz sedasyonun üç tane belirgin avantajı görülmüştür.

1. Hastaya ve operatöre zaman kazandırması,
2. Stresi ve rahatsızlığı ortadan kaldırarak ameliyatın fazla hatırlanmaması,
3. Cerrahin çok daha rahat şartlarda çalışarak başarı nisbetinin artması.

Premedikasyon uygulanan hastalarda iyi bir uyum ve güven oluşmakta, çevreye daha iyi uyarak tedaviye kooperasyon artmaktadır. Lokomotor ve postural faaliyetler, diğer aktif ve pasif hareketler daha koordinasyonlu ve kolay olmaktadır.

Çalışmalarımızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre diazepam, nembutale göre belirgin bir olumluluk gösteren, dişhekimliği cerrahisinde hekim ve hastaya kolaylıklar sağlayabilecek ideale yakın bir premedikasyon maddesidir.

ÖZET

Günümüzde modern diş hekimliği aletleri, lokal anestezinin uygulanışı ve son teknikler, diş hekimliği cerrahisinde de büyük kolaylıklar sağlama-
sına rağmen hastaların korku ve endişelerini yenememiştir. Bu yüzden se-
datif ve amnezik etkileri olan ilaçların bulunması ile diş hekimliği cerra-
hisinde de lokal anesteziyi tamamlayıcı olarak premedikasyon gün geçtikçe
değer kazanmaktadır.

Araştırmamızda bu premedikasyon materyallerinden olan diazepam'ın
etkinliği Nembutal ile kıyaslamalı olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet ayırımına bakılmaksızın cerrahi müda-
hale gereken 30 hasta iki eşit guruba bölünerek, birinci gurup olarak belir-
lenen deney gurubuna gerekli premedikasyonu sağlamak için en az 0,23
mg/kg, en çok 0,37 mg/kg, ortalama 0,28 mg/kg intravenöz diazepam tat-
bik edilmiştir.

Kontrol gurubu olarak alınan ikinci guruba ise aynı gaye için 100 mg
nembutal verilmiştir.

Her iki gurubada salivasyonu azaltmak için atropin uygulanmıştır.

Her iki guruptaki hastaların solunum, nabız, tansiyon bulgularında kıyaslamalar yapılmış ve gerek bizim gerek hastaların subjektif fikirlerine dayanılarak psişik değerlendirmelerde ortaya çıkartılmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre Diazepam Nembutale göre üstün nitelikleri olan, diş hekimliği cerrahisinde hem hastaya hem hekime yardımcı olabilecek uygun bir premedikasyon maddesidir.

KAYNAKLAR

- 1 - Aldrete, A., Daniel, W Miami, Florida.: Evaluation of Premedicants as Protective Agents Against Convulsive (LD₅₀) Doses of Lokal Anesthetic Agents in Rats, Anesthesia and Analgesia, 50 : 127, 1971.
- 2 - Baird, E.S. and Hailey, D.M.: Plasma levels of diazepam and its major metabolite following intramuscular administration, Brith.J. Anesth., 45 : 546, 1973
- 3 - Bennett, C.R. : A clinical evaluation of fentanyl for out patient sedation in dentistry, Oral surg., 34 : 6, 1972.
- 4.- Body, J.D., Margaret, L.M. : Premedication in children A controlled clinical trial of oral triclofos and diazepam, Brith.J. Anesth., 45 : 501, 1973.
- 5 - Brown, P.R.H., Donaldson, B.D.: Intravenous sedation in dentistry: A Comparative study of diazepam and pentazocine, Dent.Pract. Dent.Rec., 21: 2-6, 1970.
- 6 - Brown, P.R.H., Lawson, M.: Diazepam in dentistry, Year book of dentistry, 437, 1970.
- 7 - Bruce, I.S. : Post operative use of diazepam, Report of the proceedings of a symposium held at the royal society of medicine London on 30 june 1967.
- 8 - Bush, H.G., Diazepam as a premedication in children, Report of the proceedings of a symposium held at the royal society of medicine London 30 june 1967.
- 9 - Chambras, P.G., : Sedation in dentistry : Intravenous diazepam, Aus.Dent. J., 17: 1, 1972.
- 10- Dixon, R.A., Day, P.S., Eccersley, P.S., Thornton, J.A. : Intravenous diazepam in dentistry : Monitoring results from a controlled clinical trial, Brith. J. Anaesth, 45 : 202, 1973.

- 11 - Dixon, R.A., Thornton, J.A.: Test of recovery from anaesthesia and sedation : Intravenous diazepam in dentistry
Brith.J.Anaesth., 45: 207, 1973.
- 12 - Driscoll, E.J., Zale, H.S.: Sedation with intravenous diazepam,
Year book of dentistry, 194, 1973.
- 13 - Foreman, A.P.: Countrol of the anxiety/poun complex in dentistry
i.v. psychosedation with techniques using diazepam,
Vanconver British Columbia Canada 37 : 3, 1974.
- 14 - Goth, A.: Tıbbi Farmakoloji çeviren Şükrü Kaymakçalar, S. Oğuz,
Kayaalp, Kiran, B. T.C Ankara Üni. Tıp.Fak. Yayın-
ları Sayı 251,1971 ,ANKARA.
- 15 - Gregg, J.M, Rayan, D.E. and Levin, K.H., Chapel, H.: The
amnesic actions of diazepam, J. Oral Surg., 32:651,1974.
- 16 - Healy, T.E.J., Vickers, M.D. : Laryngeal competence under
diazepam Sedation, Proc. I.Med., 64 : 85. 1971.
- 17 - Litchfield, B.N., Gerard, P. : Diazepam intravenous sedation
in dentistry A. report of 1, 557 cases, Aus.Dent.J.,
16 : 1. 1971.
- 18 - Litchfield, B.N. : Intravenous sedation in oral surgery A. report
on 1. 142 cases using diazepam, Aus. Dent.J., 17 :
6, 1972.
- 19 - Maier, W.B. : (Valium) Roche as an aid to determination of the
basal metabolic rate, Med.Dep. Hannedorf District.
Hosp. Switz., 57 : 1115, 1968.
- 20 - Main, D. : The use of diazepam in dental anaesthesia, Report
of the proceedings of a symposium held at the royal
society of medicine, London on 30 June 1967.
- 21 - Mohr, K.U. : Reduction of dislocations without anasthesia ,
University surg. Clinic, Munsch, 22 : 5624, 1970.
- 22 - Monheim, L. : General Anesthesia in dental practive, Second
edition, The C.V. Mosby company, st. Louis 1964.
- 23 - Moore, P.H. : Diazepam as an induction agens, Report of the
proceedings of a symposium held at the royal society
of medicine London on 30 June 1967.

- 24 - Niedermeyer, E. : Focal and generalized seizure discharges in the electroencephalogram and their response to i.v. diazepam, Rep. from int. med. dig., 7 : 49, 1972.
- 25 - Parkes, M.W. : The pharmacology of diazepam, Report of the proceedings of a symposium held at the royal society of medicine, London on 30 June 1967.
- 26 - Randall, L.O., Schallek, W., Scheckel, C., Banziger, R., Boris, A., Moe, R.A., Bagdon, R.E., Schwartz, M.A., Zbinden, G.S. : Pharmacology of (Valium) Roche, Med. Wsebi., 93 : 794, 1963.
- 27 - Roche, C. : (Valium) Roche in muscle spasm of central and peripheral origin, Coll. Alost. (Valium), 270 : 45856, 1967.
- 28 - Rudolph, H. and Heauner, J.E. : Diazepam and lidocaine induced cardiovascular changes, Jour. of the Anest. Soc. of Anesth. Inc., 39 : 6, 1973.
- 29 - Ruskin, J., Greenfield, J.C : Comparison of diazepam and sodium thiopental in cardioversion, North Carolina Med. Jou., 84, 1970.
- 30 - Schaur, R., : Erfahrungen mit valium in der kleinchirurgie, Tber, d. Gegenw, 110 : 515, 1971.
- 31 - Schnell, R.G. : Drug induced dyskinesia treated with intravenous diazepam, Rep. from the Jou. of the Florida Med. Assoe., 59 : 1, 1972.
- 32 - Schuhardt, K., : Zahn. Mund. Kieferheilkunde Band III, Teil I seite 176. 179.
- 33 - Stacy, G. : Methods of attaining sedation for dental procedures, Aust. Dent. Jour., 19 : 100, 1974.
- 34 - Wayn, R.L., Burginon, R.M. : Simultaneous antagonism and potentiation of lidocaine in diazepam pretreated mice, IADR abst., 52 : 138, 1973.
- 35 - Webb, S. and Bradshaw, E.G. : An investigation, in cats, into the activity of diazepam at the neuromuscular Junction, Brith. J. Anesth., 45 : 313, 1973.

- 36 - Wilson, J. and Ellit, F.R. : Oral premedication with lorazepam (ativan) A. comparison with heptobarbitone (medomin) and diazepam (Valium), Brith. J. Anaesth. 45:7, 1973.
- 37 - Zeybek, Y. : Anestezi induksiyonunda ve premedikasyonunda diazepam'ın önemi, H. Ü.Tıp Fak. Anestezi Böl. 1973.

