

99823

t
63

T. G.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

İ Ç İ N D E K İ L E R

SAYFA NO

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	15
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ.....	43
ÖZET.....	44
KAYNAKLAR.....	46

G İ R İ Ő

Operasyona gidecek hastaların, ruhsal ve bedensel olarak operasyondan önce hazırlanması gerekmektedir. Preoperatif hazırlık dediğimiz bu safhada, farmakolojik medikasyon önemli bir aşamadır. Preoperatif medikasyon ile operasyona gidecek hastaların en fırtınalı dönemleri kolaylıkla geçiştirilerek; hasta, anesteziyolog ve cerrah için iyi bir ortam yaratılmağa çalışılır.

İlk kez 1850'de Bruno (1) tarafından operasyondan önceki anksiyeteyi azaltmak için morfinin kullanılmasından günümüze kadar pekçok ilaç bu amaç için kullanılmıştır.

Diazepam, bu amaçla klinikte ve anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılan en popüler benzodiazepindir. Farmakoloji alanındaki çalışmalarla hergün yeni bir ilaç benzodiazepin grubuna katılmaktadır. Flunitrazepam ve lorazepam da bu gruba katılan son ilaçlardandır.

Tezimizin amacı, anestetik yöntemde yeni yerini almaya başlayan flunitrazepamla lorazepamın premedikasyondaki değerini araştırmak ve pratikte oldukça uzun zamandır kullanılan diazepamla karşılaştırmak esasına dayanmaktadır.

Her ne kadar çalışmamızın kapsamı içindeki benzodiazepinler yeni bir kavram olmamakla birlikte, klinik uygulananın yaygın hale gelmesi, bu benzodiazepinlerin oral kullanımlarının premedikasyondaki etkilerinin açıklığa kavuşturulması gerektiği kanısını uyandırmıştır.

G E N E L B İ L G İ L E R

Genel olarak anestezi indüksiyonunu, idamesini ve anesteziden uyanmayı kolaylaştıran premedikasyon ajanlarının sayısı yapılan çalışmalarla gün geçtikçe artmaktadır. Bu amaç için sedatifler, narkotik analjezikler, nöroleptik ajanlar ve antikolinergik ajanlar kullanılmaktadır. Benzodiazepinler de aynı amaçla kullanılan en popüler ajanlardır.

İlk kez 1933'de sentez edilen, klinik ve farmakolojik özellikleri araştırılan benzodiazepinlerin klinik kullanıma sunulmaları 1961 yılında olmuştur(1,2). 2000'den fazla türevi sentez edilen ve farmakolojik özellikleri araştırılan benzodiazepinlere her gün yeni bir ajan katılmaktadır.

Benzodiazepinler, esas olarak anksiyolitik olmakla birlikte değişik terapötik amaçlar için de kullanılmaktadır. Sternbach, Randall ve Gustafson tarafından yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgilerin ışığı altında kas gevşetici, antikonvülzan, doza bağlı sedatif, hipnotik ve amnezik özellikleri olduğu kesinlik kazanmıştır(3,4). Özellikle kas gevşetici etkilerinin sedatif etkilerinden bağımsız ve spinal kord ile beyin sapındaki etkilerine bağlı olduğu bildirilmiştir(4).

Benzodiazepinlerin sedatif, hipnotik, antikonvülzif, anksiyolitik ve amnezik etkileri nasıl oluşturduğuna dair çok sayıda nörefizyolojik çalışma yapılmıştır(5,6,7,8). Yapılan deneyler sonucunda benzodiazepinlerin santral sinir sistemindeki

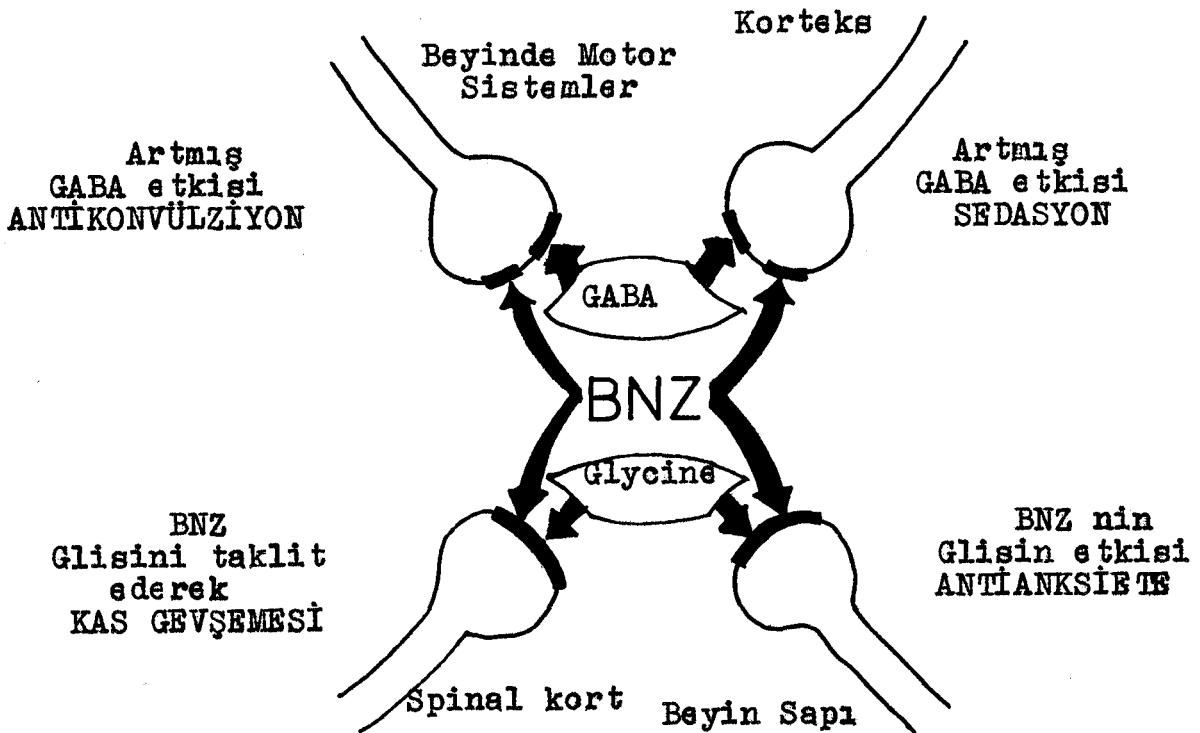
inhibitör yolları deprese ettiği gözlenmiştir. Özellikle limbik sistemin hipokampus bölgesindeki nöronların spontan deşarj frekansını etkilemediğini, fakat hipokampusun elektriksel olarak uyarılması sonucu bu nöronlarda oluşan ve uzun süren post-deşarjları inhibe ettikleri gösterilmiştir. Düşük dozlarda benzodiazepinlerin mezodiansefalik, retiküler formasyonun uyarılması sonucu oluşan kortikal aktivasyonu önlemedikleri, fakat yüksek dozlarda kortikal aktivasyonu baskıladıkları gösterilmiştir(6).

Mohler ve Okada(9) ile Braestrup ve Squires(10,11) 1977'de deneysel çalışmalarda benzodiazepinlerin santral sinir sisteminde spesifik bazı reseptörlere bağlanarak yukarıdaki etkileri meydana getirdiklerini bildirmişlerdir. (3H) diazepam kullanarak, sıçanlarda yaptıkları çalışmada, protein yapıda sinaptik membran fraksiyonuna lokalize benzodiazepin reseptörlerini ve benzodiazepinlerin bu reseptörlere olan afinitelerinin stereospesifik olduğunu, afinite derecesi ile klinik potentleri arasında da paralellik olduğunu saptamışlardır.

Bu reseptörlerin, beyinde en çok serebral kortekste(özellikle oksibital korteks ve hipokampus) sonra sırasıyla amygdalanın bazı çekirdekleri, hipotalamus, serebellum ve medullada bulunduğunu ve bu dağılımın GABA reseptörleri ile paralellik gösterdiğini, ancak kesinlikle aynı olmadığını bildirmişlerdir. Yine aynı yazarlar, bu reseptörlerin bilinmeyen endojen ligandlarının olması gerektiğini ve bunların da inozin, hipoksantin, nikotinamid ve benzeri pürinarjik maddeler olabileceğini iddia etmişlerdir.

Costa ve Guidetti(12) ise benzodiazepinlerin santral sinir sistemindeki etkilerinin, en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA mimetik etki yoluyla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Benzodiazepinlerin, GABA'nın presinaptik depolarizasyon ve postsinaptik hiperpolarizasyon etkilerini taklit ettiklerini, asetilkolin, katekolamin ve serotonin turnover'ini yavaşlattıklarını bildirmişlerdir.

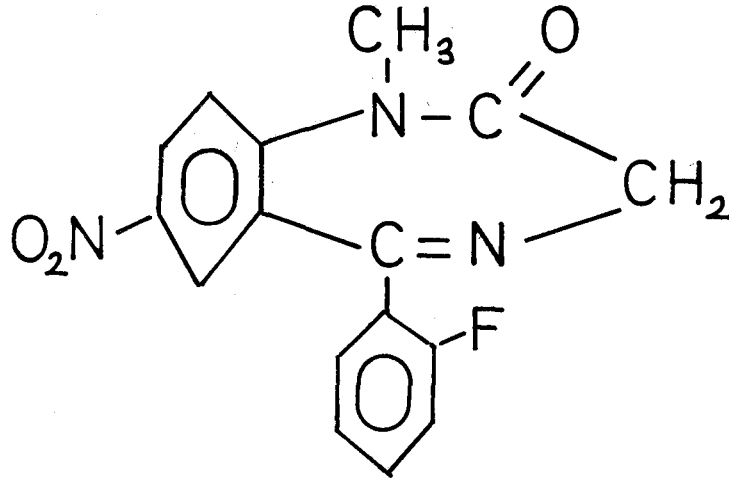
Chang ve Snyder(13) de benzodiazepinlerin santral sinir sistemindeki etkisinin GABA mimetik etkiyle olduğunu, ayrıca glisin mimetik etki ile glisin üzerinden spinal kord yoluyla kas gevşemesi ve beyin sapı yoluyla anksiyolizis yaptığını bildirmişler ve bunları aşağıdaki şema ile göstermişlerdir.



ŞEKİL 1: Benzodiazepin'lerin etki mekanizması

FLUNİTRAZEPAM (Rohypnol, RO-5-4200)

Flunitrazepam, potent ve uzun etkili bir benzodiazepin olup, 1971'de sentez edilmiştir. Kimyasal yapısı ve açık formülü Şekil 2'de görüldüğü gibidir.



ŞEKİL 2: Flunitrazepamın açık formülü

5-(0-Florofenil)-1,3 dihidro-1-metil-7 nitro-2H-1,4 benzodiazepine 2 on.

Flunitrazepam, 313,3 molekül ağırlığında, sarımsı beyaz renkte, kloroformda eriyen bir maddedir. Flor ve nitro grupları içerir ve bu nedenle hipnotik gücü daha fazladır, diazepamdan 10-15 kez daha potenttir.

7 nitrobenzodiazepin olan flunitrazepam, bir nitrazepam derivativesi olup, sedatif ve uykuyu indükleyici etkilerinin çok fazla olduğu bilinen bir preparattır. Intravenöz uygulanımı daha uzun ve daha iyi bir amnezik etkiye neden olur(14).

Flunitrazepam'ın tabletleri ve ampulleri 2mg.'lidir. Ampulleri, berrak solüsyon halde olup, pH=4,3±0,5'tir. Solüsyondaki dehidrate alkol, propilen glikol, benzil alkol ve

glasial asetik asit nedeniyle intramusküler ve intravenöz uygulamaları ağırlıdır(4).

Intravenöz , intramusküler ve oral kullanılmakta olup, dozu 0,015-0,03 mg/kg. şeklindedir.

Flunitrazepam'ın plazma yarı ömrü 21,5±1,7 saat olup, plazmada 8 saat boyunca yeterli düzeyde bulunur. Yaklaşık olarak %80 kadarı proteinlere bağlı haldedir. Etkisinin başlaması hızlı ve etki süresi 8 saat kadar olduğu için premedikan olarak sabahın erken saatlerinde verilebilir(14).

Geniş bir kullanım alanı bulan bu benzodiazepin, trankilizan ve sedatif olarak premedikasyonda, lokal anestezi ile yapılacak operasyonlarda, nöroleptanaljezide nöroleptik yerine , induksiyon ajanı olarak ve uzun süreli yardımcı solunum gerektiren hastaların sedatize edilmesi için yoğun bakım ünitelerinde kullanılmaktadır.

Flunitrazepam, nitrojen grubu redüksiyonu, N-demetilasyon ve hidroksilasyon yoluyla karaciğerde metabolize olur. Ana metabolitleri, N-metil deriveleri ve 7 amino deriveleridir. Bunlardan N-metil derivesi klinik olarak aktif olduğu halde, 7 amino derivesinin aktivitesi çok zayıftır(14). Metabolitlerinin büyük bir kısmı idrarla, çok az bir kısmı da feçesle atılır.

Farmakolojik Etkileri:

Flunitrazepam da diğer benzodiazepinler gibi doza bağlı sedatif, hipnotik, anksiyolitik, amnezik, antikonvülzif ve kas gevşetici etkiye sahiptir. Flunitrazepamın yukarıda belirtilen etkileri, santral sinir sistemindeki spesifik reseptörler yoluyla ve nöronal sinapslarda selektif olarak beyindeki

inhibitör nörotransmitter olan GABA'yı potansiyalize ederek oluşturduğu nörofizyolojik deneyler sonucunda gösterilmiştir (11).

Flunitrazepam ile retrograd ve anterograd amnezi görülmektedir ve bu amnezinin diazepam göre daha güçlü ve daha uzun süreli olduğu bildirilmiştir(7,15,16). Yaşlılarda plazma seviyesi uzun süre yüksek kaldığından amnezik cevabın daha kuvvetli olabileceği gözönüne alınarak doz ayarlamasının iyi yapılması gerekmektedir(17).

Kardiyovasküler sisteme olan etkisi minimaldir. Terapötik dozlarda miyokard depresyonu yapmaz ve aritmi görülmez. Periferik vasküler rezistansı azaltarak vasodilatasyon ve kan basıncında minimal bir düşmeye neden olur, ancak kardiyak output etkilenmez(18,19).

Solunum sistemi üzerine etkisi minimaldir, solunum parametrelerini fazla etkilemez. Yüksek dozlarda solunumda yüzeleşme, tidal volümde azalma, solunum hızında önce artma, sonra azalma oluşturur(15,20).

Santral yolla kas gevşemesi yaptığından depolarizan kas gevşeticilerinin etkisini potansiyalize eder. Ayrıca, suxamethonium ile oluşan fasikülasyonları azalttığı bildirilmiştir(21).

Flunitrazepam'ın karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine toksik etkisi yoktur ve kan tablosunu değiştirmemektedir. Ventin ve Heller(22) çene ameliyatı geçiren 32 hastada lipid ve karbonhidrat metabolizmasına olan etkisini araştırarak, kan lipid değerlerini, glukoz ve fruktoz 1-6 difosfat değerlerinin değişmediğini; DAP, piruvat ve laktat değerlerinde ise minimal bir azal-

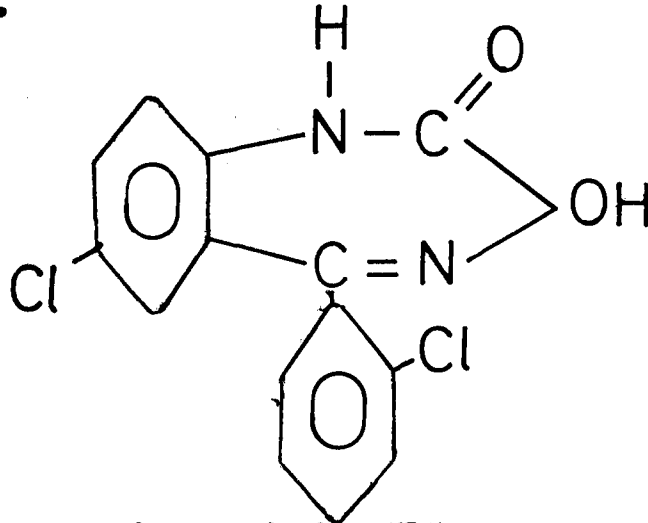
ma olduğunu bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar, Flunitrazepam'ın intramusküler enjeksiyonunun serumda kreatin fosfokinaz aktivitesinde artmaya neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Flunitrazepam, BOS'a geçer, plasental geçişi vardır.

Flunitrazepam'ın analjezik özelliği olmayıp, anestetik, analjezik ve diğer trankilizan ajanların etkisini potansiyalize eder, bu nedenle bu ilaçlar, flunitrazepam ile kullanıldığında dozlarında azaltma yapılmalıdır(17).

LORAZEPAM(Ativan, Tavor, Tamesta)

Bir benzodiazepin türevi olan lorazepam, diazepamın ana metaboliti olan desmetil diazepamın bir ortho-chloro-phenyl derivativesidir. Kimyasal yapısı ve açık formülü Şekil 3'de görüldüğü gibidir.



ŞEKİL 3:Lorazepam'ın açık formülü

7 chloro-5-(0-chlorephenyl)-1,3 dihydro-
3 hydroxy-2H-1,4 benzodiazepine- 2 on

Lorazepam'ın 2-4 mg. aktif madde ile birlikte propilen glikol, polietilen glikol ve benzil alkol gibi çözücüler içeren enjektabl preparatları ve 1-2,5mg.'lık tabletleri bulunmaktadır. Diğer benzodiazepinlerden farklı olarak intravenöz, intramusküler ve oral kullanımının yanısıra sublingual kullanımı da mümkündür(23).

Dozu, 0,044mg/kg. intravenöz, maksimum 2mg.; 0,05mg/kg. intramusküler, maksimum 4mg. ve oral 4-6mg. olarak önerilmektedir. Bu dozlar, kiloya, cinsiyete ve alkol alınıp alınmamasına göre ayarlanmaktadır(24,25).

Intravenöz uygulamadan sonra latent bir periyodu takiben 30-40 dakikada; oral uygulamadan sonra ise 40-50 dakikada kanda pik değerine ulaşmaktadır. Eliminasyonun 5-8.ci saatlerinde kanda ikinci bir pik yaptığı gözlenmektedir(4). Sublingual kullanımında ise pik değerine 155 dakikada ulaştığı saptanmıştır (23).

Metabolizması bakımından diğer benzodiazepinlerden farklılık göstermektedir. Lorazepam'ın %1 kadarı glukuronidasyona uğrayarak metabolize olup, glukronid olarak idrarla atılmaktadır.

Lorazepam da diazepam ve flunitrazepam gibi anksiyolitik ve sedatif özelliklere sahip bir ilaç olup, değişik terapötik amaçlar için kullanılmaktadır. Klinikte, asabi kişilerin sakinleştirilmesinde, regional anestezide sedasyonun sağlanmasında, yüzeysel anestezide uyanıklığın azaltılması veya önlenmesinde, uyanık yapılan entübasyonların kolaylaştırılmasında ve uzun süreli respiratuar tedavi uygulanmasında sıklıkla kullanılmaktadır.

Kan-beyin bariyerini yavaş geçmekte ve santral sinir sistemindeki etkisi yavaş başlamaktadır. Sedatif etkisi, 3-6 saat kadar devam ederken, amnezik etkisi 1/2 - 4 saat arasında değişmektedir. Diğer benzodiazepinlere göre daha uzun süreli olan bu amnezi, minör operasyonlar için bir dezavantaj olarak kabul edilebilir(26). Diazepam ve flunitrazepamın aksine, lorazepamın amnezik etkisi, sedatif etkisiyle paralellik göstermektedir. Oral yapılan premedikasyonda dikkate değer uzun süreli bir anterograd amnezi (6 saat kadar) ile birlikte iyi bir sedasyon ve bazen post-operatif bazal narkoz sağlandığı gözlenmiştir(27). Pandit(28) bu benzodiazepinin beynin bellek kaydı ile ilgili kısımlarında spesifik depresan bir etki yaptığını saptamıştır.

Elliot(29) yaptığı çalışmada, lorazepamın intramusküler absorpsiyonunun diazepamın aksine oral absorpsiyonundan daha hızlı olduğunu ancak intramusküler ve oral uygulamıyla sağlanan sedasyonun eşit olduğunu saptamıştır.

Lorazepam da diğer benzodiazepinler gibi terapötik dozlarda kardiyovasküler sisteme minimal etkide bulunup, bu dozlarda hipotansiyon ve taşikardiye neden olmamaktadır. 4mg. olarak saptanan optimum oral dozu ile kan basıncı ve nabız hızında hiçbir değişiklik olmamaktadır(25). Daha yüksek dozlarda ise postüral hipotansiyona neden olabilmektedir.

Solunum sistemi üzerine de etkisi ihmal edilebilir derecelerde-dir. Optimum dozunun solunum frekansı ve volümü üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak, yüksek dozlarda uygulamı, hipoksiye karşı respiratuar cevabı değiştirmektedir(25).

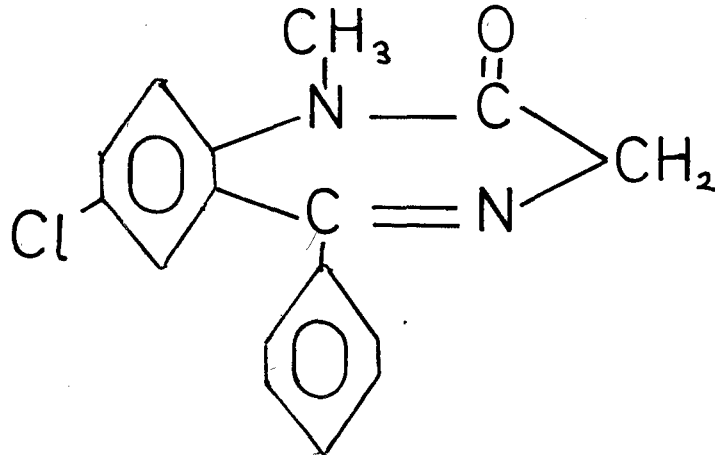
Dodson(30) 67 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmasında lorazepamın oral uygulanması ile salivasyonda hafif artma, 7 hastada postoperatif kusma saptayarak lorazepamın antiemetik ve antihistaminik etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Plasenta bariyerini hızla aştığı, aktif metabolitleri olmadığı için fetuste birikmediği gösterilmiştir. Gebelere uygulandığında yenidoğanın solunum hızını arttırdığı, taşikardiye neden olduğu ve bu etkilerin 2-7 günde kaybolduğu Houghton tarafından bildirilmiştir. Fetal/maternal oranı 1/1 olarak saptanmıştır(4,31).

Diazepam ve flunitrazepamın aksine etkisinin geç başlaması nedeni ile anestezi indüksiyonunda ve antikonvülzif tedavide lorazepam uygun bir ajan değildir(4).

DIAZEPAM(Valium, Atensin, Diazem, Calmpose)

İlk kez 1933'de sentez edilen diazepam, renksiz kristaller halinde, 284,74 molekül ağırlığında bir benzodiazepin olup, açık formülü ve kimyasal yapısı Şekil 4'de görüldüğü gibidir.



ŞEKİL 4:Diazepamın açık formülü
7 chloro-1,3 dihydro-1 methyl-5 phenyl
-2H, 4 benzodiazepine- 2 on

Diazepam'ın, 2, 5 ve 10 mg.'lik oral preparatları, propilen glikol, etanol gibi organik solventleri içeren 10mg.'lik ampulleri bulunmaktadır. Ampullerinde propilen glikol ve etanol nedeniyle diazepamın pH'ı 6,3-6,6'dır. İntravenöz ve intramusküler uygulama esnasında görülen allerjik reaksiyonlardan ve ağrıdan bu solventler sorumlu tutulmaktadır. Optimum dozu, intravenöz ve intramusküler 0,2-0,6mg/kg. ve oral 10-15mg.'dir(1,4,26).

Gastrointestinal sistemden emilimi çok çabuk olup, oral uygulamada etkinin başlaması için 20-40 dakika geçmesi gerekmektedir. Tek doz oral diazepam uygulamada pik plazma konsantrasyonu 1-3 saatte oluşurken, intravenöz uygulamadan sonra pik etki 2-5 dakikada oluşur. Sedasyon, 20-50 dakika, amnezi ise 3-30 dakika sürer(2,4).

Diazepam'ın eliminasyonu da lorazepam gibi bifazik özellik gösterir. Hızlı faz: $t_{1/2}=2-3$ saat; yavaş faz: $t_{1/2}=2-8$ gün olarak bildirilmiş olup, eliminasyonu sırasında 5-8.ci saatte ikinci bir pik oluşması enterohepatik resirkülasyona veya ekskresyon ve mideden geri emilime bağlanmaktadır(2,4,26).

Diazepam, plazma proteinlerine ve dokulara çok miktarda bağlanır. Demetilasyon ile metabolize olur ve ana metaboliti olan desmetil diazepam(nordiazepam) 24 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir(3,16). 1/3'ü ise diğer bir aktif metaboliti olan oxazepam'a dönüşür ki, bu da plazma pik konsantrasyonuna 4 saatte ulaşmaktadır. Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından oluşturulan diğer metabolitlerinin de çoğu öncekiler gibi glukuronid konjugatı olarak idrarla atılırken, bir kısmı da

inaktif metabolitler olarak feçesle atılır. Diazepam'ın uzamış etkisi aktif metabolitleri olan oxazepam ile N-demetil diazepamla bağlanmaktadır(2).

1961'de Randall ve arkadaşlarının hayvan deneyleri ile hipnotik ve anksiyolitik etkilerini bildirdikleri diazepam, anestezi pratiğinde premedikan olarak, sedatif ve amnezik olarak, anestezi indüksiyonunda, regional anestezide sedasyonu sağlama da, ketamin ile oluşan halusinasyonların giderilmesinde ve önlenmesinde, uzun süreli yardımcı ventilasyon tedavisindeki kullanımının yanı sıra, klinikte kardiyoversiyon, status epilepticus, tetanoz, kardiyak kateterizasyon vb. durumlarda da sıklıkla kullanılmaktadır(1,26,32).

Diazepam'ın santral sinir sisteminde limbik sistemi, retiküler formasyonu, hipotalamus ve orta beyni etkileyerek sedasyon, amnezi ve anksiyolizis yaptığı saptanmıştır(33). Düşük dozlarda retiküler formasyonu etkilemezken yüksek dozlara etkilemektedir. Santral sinir sistemindeki area septalisin ve serebral korteksin spontan elektriksel aktivitesini yavaşlatır. Normalde nucleus amygdalatanın uyarımı hipokampusta elektriksel aktivite artışına neden olur, fakat diazepam enjeksiyonundan sonra nucleus amygdalatanın uyarımına hipokampusun cevabı azalır. Bu, anksiyolitik etki için diazepamın etkilerinin amygdalata olabileceğini göstermektedir(34). Hipotalamus ve talamik bölgeye olan etkisi de inhibisyoneldir. Diazepam strikinin ile artan spinal refleks aktivitesini doza bağlı olarak inhibe eder.

Benzodiazepinler içinde en güçlü antikonvülzan olarak bilinen diazepam aynı zamanda amnezik olup, oluşturduğu amnezi sedas-

yonun az veya çokluğuna bağlı değildir(3,26).

Oral ve terapötik dozlarda kardiyovasküler sisteme etkisi minimal iken, yüksek dozlarda kardiyovasküler fonksiyonları deprese eder. Bu dozlarda kan basıncında ve kardiyak out putta azalmaya, nabız hızında artmaya neden olan diazepamın çok hafif sempatotolitik etkisi de vardır(2,33). Diğer bazı benzodiazepinlere göre daha az postural hipotansiyon neden olmaktadır(4).

Klinik dozlarda, solunum parametrelerinde minimal depresyon yapar, narkotiklerle birlikte kullanıldığında apneye neden olur. Arteriel O₂ basıncını değiştirmez. Yüksek dozu, solunum volümünde ve hızında azalma ve hipoksiye karşı respiratuar cevapta değişiklik yapar(4,33).

Diazepam 'ın diğer ve önemli bir farmakolojik özelliği de spinal kord seviyesinde nöronları deprese ederek iskelet kas tonusunu azaltmasıdır(2,33,35,36). Gözde hafif pitozis ve lakrimasyonda bir miktar azalmaya neden olduğu, intravenöz uygulandıktan sonra ise kan glikoz düzeyini yükselttiği gösterilmiştir(37).

Analjezik etkisi olmamakla birlikte, doğumda kullanılması, daha düşük dozlarda analjeziği yeterli kılmaktadır(20).

Diazepam, plasentadan geçerek fetüste biriktiğinden, eklampatik hastalarda antikonvülzan olarak kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir. Fetal/maternal oranı, 1,4/1 şeklinde bildirilmiştir(4).

Nadir olmakla birlikte, 30-50mg. gibi yüksek dozlarında 24 saat süreyle sebat eden bir baş dönmesi ve kusma bu benzodiazepinin arzu edilmeyen etkisi olarak söylenebilir(33).

Y Ö N T E M ve G E R E Ç L E R

Çalışma, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümünde değişik tür cerrahi girişim uygulanan 42'si kadın, 38'i erkek olan 80 olguda yapıldı. Cerrahiye neden olan patolojisinin dışında hiçbir rahatsızlığı bulunmayan, özellikle kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemleri ile ilgili yakınmaları olmayan olgular çalışma kapsamına alındı.

Gelişigüzel bir seçimle 4 gruba ayrılan hastaların yaş ortalaması, $29,2 \pm 1,95$ ve ağırlık ortalaması, $62,54 \pm 2,5$ idi.

Premedikasyon amacıyla birgün önce görülerek fizik muayenesi yapılan hastalar, özellikle anksiyete yönünden değerlendirildi ve saat 24.00'den sonra tüm hastalar aç bırakıldı.

Gece saat 22.00'de kontrol grubu hariç diğer 3 grup hastaya oral benzodiazepinler ağırlıkları esas alınarak verildi. Hastaların ağırlıklarına göre verilen benzodiazepin dozları Tablo 1'de görülmektedir.

AĞIRLIK	FLUNİTRAZEPAM mg.	LORAZEPAM mg.	DİAZEPAM mg.
51-70kg.	1	1,5	10
71kg. ve üstü	1,5	2	15

TABLO 1: Benzodiazepinlerin ağırlıklara göre mg. olarak dozları

Operasyondan 60-90 dakika önce tüm hastalara 0,50mg. atropine intramusküler olarak uygulandı. Kontrol grubundaki hastalara yalnızca 10cc. su verilirken, diğer 3 grup hastaya 10cc. su ile birlikte daha önce verilen dozda benzodiazepinler verildi.

Hastalar, operasyon odasında ameliyat masasında ikinci kez anksiyete yönünden değerlendirilerek 1 gece önceki değerlerle karşılaştırıldı. Değerlendirmede, anksiyetesi olan hastalara 2 puan, anksiyetesi olmayan hastalara 0 puan, bu iki gruba sokulamayan, arada olan hastalara da 1 puan verildi.

Anesteziye başlanmadan önce hastalar, operasyondan 1 gece önceki uykusunun kalitesi ve süresi yönünden değerlendirildi. İlaç verildikten sonra operasyon odasına kadar uyuyan hastalar çok iyi kabul edilip 3 puan, operasyon sabahı uyanıp uykusunun rahat ve huzurlu olduğunu söyleyen hastalar iyi kabul edilip 2 puan, gece bir veya iki kez uyanıp kötü rüya görmeyenler orta kabul edilip 1 puan, çok sık uyanıp, zor uyuyan ve kötü rüyalar gören hastalar ise kötü kabul edilip 0 puan verildi.

Daha sonra operasyon masasına alınan hastalara damar yolu açıklığı sağlanarak %5 Dextroz infüzyonuna başlandı.

Bu sırada sistolik ve diyastolik kan basıncı ve nabız hızı ölçülerek kaydedildi. %2,5'lük Thiopental solüsyonu kirpik refleksi kaybolana dek intravenöz verildi. Gereksinim duyulan thio-pental miktarı kaydedildi. Bunu takiben 100mg. succinylcholin hidrokloride ile kas gevşemesi sağlanarak hastalara uygun bir endotrakeal tüp yerleştirildi ve anestezi, O_2+N_2O +Halothane karışımı kullanılarak yarı kapalı dolaşımli devre ile sürdürüldü.

Entübasyondan sonra tüm hastalara nazogastrik sonda konularak mide sekresyonu alındı, volüm ve pH yönünden değerlendirildi. Bu sırada, ikinci kez sistolik ve diyastolik kan basıncı ile nabız hızları yeniden ölçülerek kaydedildi.

Elde edilen veriler, Varyans Analizi, Kovaryans Analizi, çoklu karşılaştırmalar için Tukey W testi, Mc Nemar testi ve Kolmogorov-Smirnov çift örneklem testi kullanılarak değerlendirildi(38,39).

B U L G U L A R

Yirmişer kişilik dört gruba ayrılan 80 hastanın yaş ve ağırlıklarının ilaç gruplarına göre dağılımları Tablo 2 ve 4 de toplu olarak verilmektedir.

G R U P L A R				
	DİAZEPAM	FLUNİTRAZEPAM	LORAZEPAM	KONTROL
	36	17	21	40
	28	44	20	44
	26	29	31	42
	49	23	28	22
	48	34	45	35
	43	23	28	35
	16	38	29	53
Y	47	34	21	29
A	32	29	26	26
Ş	22	20	25	24
L	48	21	25	29
A	60	28	16	40
R	32	35	26	29
	30	26	26	22
	22	15	34	22
	26	26	23	19
	20	30	32	26
	30	32	21	29
	26	21	28	17
	28	16	17	21

TABLO 2:Hastaların yaşlarının ilaç gruplarına göre dağılımı

Diazepam grubunda denemeye alınan 20 hastanın yaş ortalaması, $33,45 \pm 2,6$, flunitrazepam grubundaki hastaların yaş ortalaması $27,05 \pm 1,7$, lorazepam grubundaki hastaların $26,1 \pm 1,4$, kontrol grubundaki hastaların ise $30,2 \pm 2,1$ idi. Bu gruplarda küçük yaş ortalama farklarının denemeler üzerine önemli etkilerinin olup olmadığı araştırıldığında, her gruptaki hastaların yaşları yönünden Varyans Analizine göre homogen kabul edilebilecekleri görüldü ve deneklerin yaşlarının gruplara göre dağılımının önemli düzeyde farklı olmadığı saptandı ($p > 0.05$)

DK	SD	KT	KO	F	P
Genel	79	7016,8	-	-	-
Gruplar arası	3	665,9	221,97	-	-
Gruplar içi (Hata)	76	6350,9	83,56	2,656	$p > 0.05$

TABLO 3:Yaş gruplarının, ilaç gruplarına göre farklılığının Varyans Analizi

DK:Değişim kaynağı

SD:Serbestlik derecesi

KT:Kareler toplamı

KO:Kareler ortalaması

F :Varyans oranı, test istatistiği

P :Olasılık

G R U P L A R				
	DİAZEPAM	FLUNİTRAZEPAM	LORAZEPAM	KONTROL
A Ğ I R L I K L A R	78	57	50	70
	51	70	48	68
	62	53	65	52
	60	73	82	58
	61	60	56	62
	52	50	77	80
	55	75	60	75
	80	71	48	54
	68	63	75	52
	61	53	67	70
	72	45	59	54
	87	74	65	80
	68	51	59	42
	69	67	69	84
	54	44	55	85
	54	52	72	49
	61	69	57	60
	56	59	62	56
	56	56	62	51
	45	53	51	67

TABLO 4:Hastaların ağırlıklarının ilaç gruplarına göre dağılımı

Denemeye alınan 80 hastanın ağırlık ortalaması, diazepam grubunda $64\bar{\pm}2,9$, flunitrazepam grubunda $59,75\bar{\pm}2,2$, lorazepam grubunda $61,95\bar{\pm}2,1$ ve kontrol grubunda ise $64,45\bar{\pm}2,8$ idi.

Gruplardaki hastaların ağırlıkları yönünden homogen dağılmış oldukları ve bireylerin ağırlıkları arasında önemli fark olmadığı ($p > 0,05$), Varyans Analizi ve Tukey W testine göre saptandı.

Tablo 5 ve 5-A'da ağırlıklara göre dört grubun dağılımının Varyans Analizi ve sıraya konmuş, gruplandırılmış ortalamaları görülmektedir.

DK	SD	KT	KO	F	P
Genel	79	10262,40	-	-	-
Gruplar arası	3	216,75	72,25	-	-
Gruplar içi (Hata)	76	10045,65	132,18	0,55	p > 0.05

TABLO 5:Ağırlıklara göre dört grubun dağılımının Varyans Analizi

GRUPLAR	n	\bar{x}	SH \bar{x}	GRUPLANDIRMA
Diazepam	20	64,00	2,979	A
Flunitrazepam	20	59,75	2,205	A
Lorazepam	20	61,95	2,160	A
Kontrol	20	64,45	2,830	A

TABLO 5-A:Sıraya konmuş ve gruplandırılmış ağırlık ortalamaları

Hastaların anksiyete yönünden değerlendirilmesi puanlama yoluyla yapıldı, her grup için saptanan değerler Tablo 6,7,8,9'-da verildi.

hasta sayısı	-	-	-
2 puan alan hasta sayısı	0	0	1

TABLO 6:Diazepam grubundaki hastaların anksiyete durumu

Anksiyete durumları Mc Nemar testine göre değerlendirilen hastalardan, diazepam grubunda, operasyondan 1 gece önceki ve operasyon günü ameliyathanedeki anksiyete durumları arasında istatistiksel bakımdan önemli bir fark saptanmadı (p > 0.05).

Flunitrazepam grubundaki hastaların anksiyete durumlarına göre dağılım ise Tablo 7'de görülmektedir.

GECE \ GÜNDÜZ	0 puan alan hasta sayısı	1 puan alan hasta sayısı	2 puan alan hasta sayısı
0 puan alan hasta sayısı	3	0	0
1 puan alan hasta sayısı	10	3	0
2 puan alan hasta sayısı	1	3	0

TABLO 7:Flunitrazepam grubundaki hastaların anksiyete durumu.

Bu grup hastada da diazepam grubunda olduğu gibi operasyondan bir gece önceki ve operasyon günü ameliyathanedeki anksiyete durum-

ları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu saptandı ($p > 0,20$).

Lorazepam grubundaki hastaların anksiyete durumlarına göre dağılımı Tablo 8'de görüldüğü gibidir.

GECE \ GÜNDÜZ	0 puan alan hasta sayısı	1 puan alan hasta sayısı	2 puan alan hasta sayısı
0 puan alan hasta sayısı	7	0	0
1 puan alan hasta sayısı	5	3	0
2 puan alan hasta sayısı	0	2	3

TABLO 8: Lorazepam grubundaki hastaların anksiyete durumu

Lorazepam alan hastalarda da bir gece önceki ile operasyon odasındaki anksiyete yönünden önemli istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Kontrol grubundaki hastaların anksiyete durumlarına göre dağılımı ise Tablo 9'da görülmektedir.

GECE \ GÜNDÜZ	0 puan alan hasta sayısı	1 puan alan hasta sayısı	2 puan alan hasta sayısı
0 puan alan hasta sayısı	2	4	2
1 puan alan hasta sayısı	0	1	5
2 puan alan hasta sayısı	0	1	5

TABLO 9: Kontrol grubundaki hastaların anksiyete durumu.

Benzodiazepin almayan kontrol grubunda operasyon günü ameliyathanedeki anksiyetsinin operasyondan bir gece önceki anksiyete göre önemli düzeyde artmış olduğu ve bu artışın istatistiksel bakımdan önemli olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Hastaların gece uykusunun kalitesi ve süresi yönünden değerlendirilmesi toplu olarak Tablo 10'da görülmektedir.

UYKU DURUMU	DİAZEPAM	FLUNITRAZEPAM	LORAZEPAM	KONTROL
Kötü(0)	1	0	0	6
Orta(1)	6	1	5	7
İyi (2)	13	4	10	7
Çokiyi(3)	0	15	5	0
Toplam	20	20	20	20

TABLO 10:Hastaların gece uykusu yönünden dağılımı

Benzodiazepinler içinde gece uykusunun kalite ve süresi yönünden en iyi ajanın flunitrazepam, takiben sırasıyla lorazepam ve diazepam olduğu saptandı. Bu üç benzodiazepin arasındaki fark ikişerli olarak analiz edilip araştırıldığında; flunitrazepam ile diazepam, lorazepam ve kontrol grupları arasında önemli bir fark olduğu ($p < 0.05$) ve bu farkın kontrol grubunda özellikle büyük olduğu saptandı ($p < 0.001$).

Gece uykusunun kalitesi ve süresi yönünden lorazepam grubundaki hastalar, diazepam grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında iki grup arasında önemli bir fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$), kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında ise, yine iki grup

Tablo 11'de görüldüğü gibi indüksiyonda gereksinim duyulan Thiopental miktarları ortalama olarak; diazepam grubunda $408,75 \pm 12,9$ mg. , flunitrazepam grubunda $358,75 \pm 16,74$ mg. , lorazepam grubunda $381,25 \pm 17,47$ mg. , kontrol grubunda ise $445 \pm 15,24$ mg. olarak saptandı. Sıraya konmuş ve gruplandırılmış Thiopental ortalamaları Tablo 12'de görülmektedir.

GRUPLAR	n	\bar{x} (mg)	SH \bar{x}	GRUPLANDIRMA
Diazepam	20	408,75	12,99	A B
Flunitrazepam	20	358,75	16,75	A
Lorazepam	20	381,25	17,47	A
Kontrol	20	445,00	15,24	B

TABLO 12:Sıraya konmuş ve gruplandırılmış Thiopental ortalamaları

Tablo 12'de de görüldüğü gibi indüksiyonda Thiopental gereksinimi en az flunitrazepam grubunda oldu, ve bu gereksinim sırasıyla lorazepam ve diazepamda artarak en fazla kontrol grubunda saptandı. Hastaların premedikasyonda verilen benzodiazepin türüne göre gereksinim gösterdikleri Thiopental miktarının kendi ağırlıklarından bağımsız olarak değerlendirilebilmesi için, ağırlıkları, Kovaryans Analizi uygulanarak standardize edildi. Bu şekilde, Thiopental gereksinimini etkileyen bu faktör değerlendirmede elimine edilmiş oldu.

Entübasyondan sonra hastalardan alınan mide özsuyu miktarı ve pH'ının gruplara göre dağılımı toplu olarak Tablo 13'de görülmektedir.

DIAZEPAM		FLUNİTRAZEPAM		LORAZEPAM		KONTROL	
Miktar (cc)	pH	Miktar (cc)	pH	Miktar (cc)	pH	Miktar (cc)	pH
8	1,90	18	1,90	4	3,01	47	2,54
25	1,60	38	2,20	9	2,44	38	2,00
20	2,00	18	2,20	6	6,42	13	2,32
33	6,50	24	2,18	26	2,62	16	2,24
16	6,20	7	2,65	21	2,28	26	2,10
13	1,70	13	2,03	20	2,45	32	2,50
8	2,10	28	1,58	8	2,30	12	2,32
13	3,25	30	2,18	18	3,10	9	4,06
22	3,25	46	2,22	20	3,34	25	2,80
25	3,30	26	1,90	12	3,53	37	2,32
16	3,90	6	2,20	28	1,92	7	2,85
5	3,90	5	3,21	8	4,40	17	2,54
15	2,00	11	1,70	9	4,75	14	2,38
16	1,90	22	1,90	41	3,34	48	2,10
9	2,20	20	1,74	28	2,87	12	2,10
10	2,24	14	2,18	15	3,96	12	4,59
16	6,86	11	3,30	19	2,68	14	2,00
16	2,27	5	2,65	20	3,10	16	2,11
20	1,90	15	1,60	33	2,08	20	4,06
18	2,54	27	2,25	19	3,10	13	2,54

TABLO 13: Hastaların mide özsuyu miktar ve pH'larının gruplara göre dağılımı

Mide özsuyu miktarlarının ortalamaları diazepam grubunda $16,2 \pm 1,5$ cc. , flunitrazepam grubunda $19,2 \pm 2,4$ cc. , lorazepam grubunda $18,2 \pm 2,1$ cc. ve kontrol grubunda ise $21,4 \pm 2,8$ cc. olarak bulundu. Sıraya konmuş ve gruplandırılmış mide özsuyu miktarları ortalamaları Tablo 13-A'da görülmektedir.

GRUPLAR	n	\bar{x} (cc)	SH \bar{x}	GRUPLANDIRMA
Diazepam	20	16,2	1,5	A
Flunitrazepam	20	19,2	2,4	A
Lorazepam	20	18,2	2,1	A
Kontrol	20	21,4	2,8	A

TABLO 13-A: Sıraya konmuş ve gruplandırılmış mide özsuyu miktar ortalamaları

Diazepam, flunitrazepam, lorazepam ve kontrol grubundaki hastaların mide özsuyu miktarları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Mide özsuyu pH düzeyleri ortalaması, diazepam grubunda $3,07 \pm 0,3$, flunitrazepam grubunda $2,18 \pm 0,1$, lorazepam grubunda $3,18 \pm 0,2$, kontrol grubunda ise $2,62 \pm 0,1$ olarak saptandı.

Sıraya konmuş ve gruplandırılmış pH ortalamaları tablo 13-B'de görülmektedir.

GRUPLAR	n	\bar{x}	SH \bar{x}	GRUPLANDIRMA
Diazepam	20	3,07	0,3	B
Flunitrazepam	20	2,18	0,1	A
Lorazepam	20	3,18	0,2	B
Kontrol	20	2,62	0,1	A B

TABLO 13-B:Sıraya konmuş ve gruplandırılmış mide özsuyu pH ortalamaları

Yukarıdaki tablonun incelenmesinde de anlaşılacağı gibi kontrol grubundaki hastaların mide özsuyu pH'ı her üç benzodiazepin grubundaki hastaların mide özsuyu pH'ından farksız bulunmuştur. Benzodiazepinlerden flunitrazepam grubundaki hastalar, hem lorazepam ve hem de diazepam grubundaki hastalardan mide özsuyu pH'ı yönünden önemli düzeyde farklılık göstermektedir.

Anestezinin en fırtıllı dönemi olan indüksiyonda nabız hızında ve kan basıncında meydana gelen değişiklikler, entübasyondan önce ve sonra araştırıldı ve elde edilen veriler, toplu olarak Tablo 14, 15 ve 16'da verildi.

DIAZEPAM		FLUNİ TRAZEPAM		LORAZEPAM		KONTROL	
Entüb. önce	Entüb. sonra	Entüb. önce	Entüb. sonra	Entüb. önce	Entüb. sonra	Entüb. önce	Entüb. sonra
80	120	80	120	120	112	80	104
84	96	80	88	100	128	84	120
92	108	84	104	80	112	100	124
140	112	114	96	88	104	68	128
84	88	104	104	120	116	92	108
112	112	80	108	100	104	64	88
92	96	80	108	68	88	84	100
84	104	72	78	72	84	120	124
64	96	72	84	82	96	116	104
108	120	108	108	72	100	80	108
84	104	96	104	92	120	100	112
64	104	76	96	88	128	100	100
76	100	92	120	96	104	100	140
60	108	84	100	80	116	96	128
88	116	104	100	104	128	104	112
100	116	100	112	104	118	144	100
104	108	112	104	104	112	80	120
88	108	96	116	92	112	112	120
108	124	64	100	92	104	136	128
92	104	96	104	76	72	96	128

TABLO 14:Nabız hızlarının entübasyon ile değişiminin ilaç türlerine göre dağılımı

DİAZEPAM		FLUNİTRAZEPAM		LORAZEPAM		KONTROL	
Entüb. önce	Entüb. sonra	Entüb. önce	Entüb. sonra	Entüb. önce	Entüb. sonra	Entüb. önce	Entüb. sonra
100	120	115	60	115	110	110	130
90	110	100	95	110	110	105	85
110	120	110	125	115	120	125	125
145	165	115	105	115	130	100	120
155	165	125	115	110	120	160	170
130	130	95	110	120	160	130	145
105	120	140	145	110	115	130	125
145	145	120	125	115	120	120	130
115	130	120	130	105	120	115	120
110	110	120	120	105	110	130	140
155	135	140	150	105	110	140	120
135	195	110	125	110	110	140	140
125	140	110	130	110	130	110	140
115	140	120	130	120	130	125	135
100	110	110	115	110	160	140	145
130	135	120	150	110	135	135	125
150	165	120	115	130	135	120	145
100	120	120	135	135	135	135	140
105	110	90	100	110	120	145	135
115	125	110	110	90	90	125	135

TABLO 15: Sistolik kan basıncı değerlerinin entübasyon ile değişiminin ilaç türlerine göre dağılımı

DİAZEPAM		FLUNİTRAZEPAM		LORAZEPAM		KONTROL	
Entüb. önce	Entüb. sonra	Entüb. önce	Entüb. sonra	Entüb. önce	Entüb. sonra	Entüb. önce	Entüb. sonra
80	90	60	70	70	70	65	75
60	80	60	60	65	70	70	50
75	85	75	80	70	85	60	65
90	105	70	65	70	85	70	70
90	100	80	75	70	80	100	110
85	85	55	70	70	95	85	90
55	75	90	90	65	70	85	80
75	90	65	65	65	70	70	75
60	80	65	70	65	70	65	85
65	70	70	75	60	65	75	90
90	95	80	100	55	70	80	85
80	120	60	65	60	65	90	90
60	85	60	85	65	75	70	90
70	90	80	85	80	80	65	80
70	65	70	70	85	120	85	85
70	75	80	90	70	95	85	85
90	95	70	85	75	80	70	100
80	85	65	95	70	75	85	85
65	75	60	60	60	70	85	80
75	80	60	65	50	60	70	75

TABLO 16: Diyastolik kan basıncı değerlerinin entübasyon ile değişiminin ilaç türlerine göre dağılımı

Entübasyon sırasında nabız hızında meydana gelen değişiklik araştırıldığında, her üç benzodiazepin türünde ve kontrol gruplarında önemli farklılık saptandı. Gerek benzodiazepin gruplarında, gerekse kontrol grubunda entübasyonun nabız hızını arttırdığı ve benzodiazepinlerle bu artışın önlenemediği görüldü. Tüm hastalarda entübasyon öncesi ile entübasyon sonrası arasındaki nabız hızı artışının istatistiksel olarak önemli olduğu ($p < 0.01$) saptandı. Sıraya konmuş ve gruplandırılmış nabız hızı ortalamaları Tablo 17'de görülmektedir.

GRUPLAR		n	\bar{x}	$SH\bar{x}$	GRUPLANDIRMA
Diazepam	önce	20	90,2	4,18	A
	sonra		107,2	2,08	B C
Flunitrazepam	önce	20	89,7	3,24	A B
	sonra		102,7	2,43	C D
Lorazepam	önce	20	91,5	3,32	A
	sonra		107,9	3,32	C D
Kontrol	önce	20	97,8	4,61	A B C
	sonra		114,8	2,95	D

TABLO 17: Sıraya konmuş ve gruplandırılmış nabız hızı ortalamaları

Anestezi indüksiyonunda entübasyon ile sistolik kan basıncında meydana gelen değişiklikler araştırıldığında; deneme yapılan bireylerden benzodiazepin alanlar ile kontrol grubunun sistolik kan basıncı değerleri arasında önemli düzeyde farklılık

saptandı ($p < 0.01$). Entübasyon öncesi ve sonrası yapılan sistolik kan basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında flunitrazepam grubunda ve kontrol grubunda sistolik kan basıncı artışının istatistiksel olarak önemsiz olduğu; diazepam ve lorazepam gruplarında ise sistolik kan basıncı artışının istatistiksel olarak önemli olduğu ($p < 0.001$) saptandı. Sıraya konmuş ve gruplandırılmış sistolik kan basıncı ortalamaları Tablo 18'de görülmektedir.

GRUPLAR		n	\bar{x}	SH \bar{x}	GRUPLANDIRMA	
Diazepam	önce	20	121,75	4,53	A	B
	sonra		134,56	5,13		C
Flunitrazepam	önce	20	115,50	2,76	A	B
	sonra		119,50	4,63	A	B
Lorazepam	önce	20	112,50	2,10	A	
	sonra		123,50	3,75		B C
Kontrol	önce	20	127,00	3,29		B C
	sonra		132,50	3,64		B C

TABLO 18: Sıraya konmuş ve gruplandırılmış sistolik kan basıncı ortalamaları

Entübasyon ile diyastolik kan basıncında meydana gelen değişikliğin yönü ve derecesi araştırıldığında; tüm benzodiazepin gurupları ve kontrol grubunun diyastolik kan basınçları önemli derecede farklılık göstermekteydi ($p < 0.001$). Entübasyon öncesi ve sonrası yapılan diyastolik kan basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında, flunitrazepam, lorazepam, diazepam ve kontrol gruplarında diyastolik kan basıncı düzeyinde artış olduğu ve bunun istatistiksel olarak önemli bulunduğu saptandı ($p < 0.001$). Ancak, diyastolik kan basıncındaki bu artış, en az flunitrazepam grubunda, en fazla da kontrol grubunda oldu. Sıraya konmuş ve gruplandırılmış diyastolik kan basıncı ortalamaları Tablo 19'da görüldüğü gibidir.

GRUPLAR	n	\bar{x}	$SH\bar{x}$	GRUPLANDIRMA	
Diazepam	20	önce	74,25	2,52	A B
		sonra	86,25	2,85	D
Flunitrazepam	20	önce	68,75	2,11	A
		sonra	76,00	2,68	B C
Lorazepam	20	önce	67,00	1,79	A
		sonra	77,50	3,07	B C
Kontrol	20	önce	76,50	2,35	B C
		sonra	82,25	2,82	C D

TABLO 19: Sıraya konmuş ve gruplandırılmış diyastolik kan basıncı ortalamaları

T A R T I Ő M A

Benzodiazepinlerin premedikasyondaki değerini araştırmak üzere planlanan bu alışma, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümünde gerçekleştirildi. Çalışma kapsamına alınan olguların, yaş ve ağırlık yönünden dağıllamlarının homogen olduğu kabul edilerek, belirli bir standartizasyon ile kriterlerin güvenilirliği sağlanmış oldu.

Klinik olarak, hastaların operasyon odasında anksiyetelerinin en yüksek düzeyde olması beklenir. Premedikasyonun amacı da, bu anksiyeteyi minimele indirmektir. Çalışmada kullandığımız benzodiazepinlerle, bu anksiyetenin bir gece öncesine göre azaldığı, kontrol grubunda ise operasyon odasındaki anksiyetenin bir gece öncesine göre yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptandı ($p < 0.05$). Anksiyeteyi azaltması bakımından üç benzodiazepin arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı bulundu.

Fragen ve Galoon(25,40) lorazepam ve diazepamın anksiyolitik etkisini araştırmak üzere yapmış oldukları çalışmalarda,

lorazepamın anksiyolitik etki yönünden diazepamdan üstün olduğunu yayınlamışlardır. Elde ettikleri bu sonuç, bizim çalışmamıza ters düşmektedir. Ancak, her iki çalışmacı da araştırmalarında lorazepamın dozunu bizim çalışmamızdakine göre bir hayli yüksek tutmuşlardır. Fragen, lorazepamı 4mg., Galoon ise, hastaların ağırlıklarına göre 3, 4, 5 ve 6mg. olarak uygulamıştır.

Kanto(20) ise anksiyolitik etki yönünden diazepam ve lorazepamın farksız olduğunu, ancak bu iki ilacın placeboya göre anksiyolitik etkinliğinin fazla olduğunu, flunitrazepamın ise her iki ilaçtan da üstün olduğunu yayınlamıştır. Bu sonuçlar bizim bulgularımızla uyum göstermektedir.

Yine Kanto ve Kangas(14) flunitrazepam ile çok iyi sedasyon oluştuğunu ve bu ilacın potansiyel bir hipnotik olduğunu vurgulamışlardır.

Lindgren ve arkadaşlarının(21,41) flunitrazepam ve diazepamın anksiyolitik etkisiyle ilgili olarak ardarda yaptıkları çalışmalarda 5 yaşın altındaki çocuklarda, flunitrazepamın diazepamına göre daha iyi anksiyoliz yaptığını, 5 yaşın üzerinde bu etkinin eşit olduğunu ve anksiyolitik etki ile induksiyonun kolaylığının da korelasyon gösterdiğini yayınlamışlardır.

Male(16) 210 kadın hastada minör jinekolojik operasyonlar için diazepam, lorazepam, flunitrazepam ve placeboyu karşılaştırmış ve lorazepam ile diazepamın premedikan olarak operasyon günü (gündüz) kullanılmasının, gece hipnotiği olarak kullanımından daha uygun olacağını vurgulamıştır.

Richardson ve Rubin(7,15) adlı araştırmacılar, ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda, flunitrazepam ile diazepamı karşılaştırmışlar ve flunitrazepamın, diazepamdan daha iyi sedasyon sağladığını, ayrıca oral uygulanım kontrendike olmadıkça parenteral premedikasyonun özellikle de çocuklarda tercih edilmemesi gerektiğini savunmuşlardır. Bugün, trankilizanların oral alımının kolaylığı ve narkotikler gibi solunum depresyonu yapmalarını onlara oral premedikasyonda tercih edilen preparatlar haline getirmiştir. İlacın etkisi uzun sürüyorsa, saatlerce önce verilebilecektir ve böylece preoperatif sıvı alımına bağlı tehlikeler de ekarte edilmiş olacaktır.(30). Bize göre de anksiyolitik ve sedatif olarak premedikasyonda benzodiazepinlerin oral kullanımının yararı ve kolaylığı büyüktür.

Hastalarımızın gece uykusunun kalitesi ve süresi yönünden değerlendirilmesinde ise flunitrazepam alan hastaların, diğer tüm gruplara göre daha iyi bir gece geçirdikleri saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu($p < 0.01$).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, Kortilla ve Linoila (42) ile Kanto'nun(14) flunitrazepam ile elde ettikleri sonuçlara paralellik göstermektedir. Yayımlanan her iki makalede de flunitrazepamın 0,03mg./kg. oral uygulanımı ile hastaların iyi bir gece geçirdikleri belirtilmiştir. Kanto, çalışmasında flunitrazepamın uykuyu indüklediğini, preoperatif uyku yönünden diazepam ve placebo'dan üstün, potent bir hipnotik olduğunu belirtmiştir.

Gece uykusunun kalite ve süresi yönünden, lorazepam ile diazepam alan gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark

saptamadık. Aynı şekilde lorazepam ve diazepam alan hastaların kontrol grubuna göre de gece uykuları farksız bulundu($p > 0.05$).

Literatür taramasında lorazepamın etkili bir gece sedatifi olduğuna dair yayınlara rastlanmaktadır(24,43). Bu yayınlarda, lorazepamın, diazepam göre daha iyi bir uyku sağladığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda lorazepam ile iyi bir uyku sağlanmamasının ilacın düşük dozda uygulanmasına bağlı olduğu kanısındayız.

Olgularımızda, anestezi indüksiyonunda gereksinilen thiopental miktarları, kullanılan benzodiazepin türüne göre önemli düzeyde farklılık göstermektedir($p < 0.01$). En az thiopental gereksinimi, flunitrazepam alanlarda, sırasıyla lorazepam, diazepam ve en fazla da kontrol grubunda bulundu. Literatür taramamızda flunitrazepam alanlarda thiopental gereksinimi hakkında yeterli açıklayıcı bilgiye rastlayamadığımızdan, elde ettiğimiz sonuçlar, diğer çalışmalarla karşılaştırılamadı.

Galeon(25) 84 kadın hastada lorazepam ve diazepamı kullanarak, thiopental gereksiniminin gruplar arasında önemli düzeyde farklılık göstermediğini ve ortalama olarak 7,4 mg./kg. ile indüksiyonun yapıldığını bildirmiştir.

Galeon'un bu sonucu, ortalama dozu yönünden bizim çalışmamızla (6,1mg/kg.) benzerlik gösterirken, lorazepam grubunda thiopental gereksiniminin diazepam göre daha az olduğu noktasında ayrılık göstermektedir. Biz, birçok çalışmacının aksine lorazepamı düşük dozda kullandığımız halde, thiopental gereksiniminin azalmış olduğunu saptadık.

Hewitt(24), 3-4mg.'lık lorazepam dozuyla, indüksiyondaki thiopental gereksinimini 150-800mg. (\approx 365mg.)-kg. başına 5,6mg. olarak bildirmiştir. Bu çalışmada thiopental gereksinimi yönünden, bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir.

Mide özsuyu miktarı ve pH'ı yönünden araştırıldığında; benzodiazepinlerin mide özsuyu miktarını değiştirmedığı yani mide özsuyu miktarları ile premedikasyonda alınan benzodiazepin türü arasında istatistiksel olarak önemli fark olmadığı($p > 0.05$) saptandı.

Mide özsuyu pH'ı ise, kontrol grubuyla karşılaştırılarak değerlendirildi. Flunitrazepam alanlarda, istatistiksel olarak önemli sayılamıyacak düzeyde pH değişikliği olurken, lorazepam ve diazepamın mide özsuyu pH'ında, kontrol ve flunitrazepam gruplarına göre artmaya neden olduğu saptandı. Bunların içinde de mide özsuyu pH'ını lorazepamın daha fazla yükselttiği bulundu.

Bu konuda literatürde fazla sayıda çalışmaya rastlayamadık, ancak Lindgren ve Saarnivara (21) çalışmamıza benzer, flunitrazepam, diazepam, pethidine ve atropine ile yaptıkları bir çalışmada, mide özsuyu miktarı ve pH'ı yönünden flunitrazepam ve diazepam ile elde ettiğimiz sonuçlara benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Lindgren ve Saarnivara, mide özsuyu pH'ını flunitrazepam ve diazepam için $\approx 2,2$ olarak bildirmişlerdir ki, bu bizim diazepam için 3,07 , flunitrazepam için 2,18 olan pH değerlerine yakındır. Aynı araştırmacılar, benzodiazepinlerin atropine glycopyrrolate gibi bir antikolinergik ajanla birlikte kullanımının , mide asit sekresyonunun baskılanması yönünden daha emin bir yöntem olacağını vurgulamışlardır.

Rubin(15) ise flunitrazepam ve diazepamı, gastrointestinal sistemin endoskopik girişimlerinde premedikan olarak kullanmış, her iki ajanın da peristaltizmi ve pilorun durumunu etkilemediğini bildirmiştir.

Lorazepam'ın mide özsuyu miktar ve pH'ını nasıl etkilediğine ait yeterli açıklayıcı bilgiye rastlayamadığımızdan elde ettiğimiz sonuçlar tartışılmamıştır.

Entübasyon işleminin nabız hızına, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine olan etkisi incelendiğinde; 4 grupta da entübasyon ile nabız hızının, ve diyastolik kan basınçlarının arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak önemli olduğu ($p < 0.01$); sistolik kan basıncındaki artışın ise flunitrazepam ve kontrol gruplarında önemsiz ($p > 0.05$) iken, diazepam ve lorazepam gruplarında önemli olduğu saptandı. Flunitrazepam ve kontrol grubu hastalarda, sistolik kan basıncındaki artış istatistiksel olarak önemsiz görünüp benzer bir sonuç gösteriyorsa da ortalama aritmetik değerler incelendiğinde, kontrol grubunun entübasyondan önceki değerlerinin flunitrazepama göre yüksek olduğu Tablo 18'de de görülmektedir.

Flunitrazepamın kardiyo vasküler sistemi nasıl etkilediğine dair literatürde değişik yorumlar bulunmaktadır. Yazarların çoğu, flunitrazepamın intravenöz uygulamasında kardiyovasküler sistemde depressif etki oluşturduğunu ve bu etkinin minimal olduğunu, entübasyon ile de hipotansif etkinin normale dönebileceğini bildirmektedir(8). Ancak biz, flunitrazepamı oral uyguladığımız için bu hipotansif etkiyi gözlemedik ve entübasyon ile de sistolik kan

S O N U Ç

Ameliyata alınacak hastaların, anesteziyolog tarafından önceden görülüp değerlendirilmesi ve operasyona hazırlanması için uygun bir premedikasyonun seçilmesi gerekmektedir. Bu amaç için, çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Çalışmamızda, benzodiazepinlerin bir antikolinergik ajanla birlikte, oral kullanımının premedikasyondaki değeri araştırıldı.

Çalışma kapsamımızda olan üç benzodiazepinden en yenisi olan flunitrazepam (Rohypnol)'ın ameliyattan önceki gece iyi bir uyku sağlaması, anksiyeteyi ve thiopental gereksinimini azaltması, mide özsuyu miktar ve pH'ını önemli ölçüde etkilememesi, entübasyona olan kardiyovasküler cevabı diğer benzodiazepinlere göre daha iyi stabilize etmesi nedenleri ile uygun bir premedikasyon ajanı olduğu kanısına varıldı.

Lorazepam(Ativan)'ın da anksiyeteyi ve özellikle de gastrik sekresyon asiditesini azalttığı için aspirasyon tehlikesi olan olgularda premedikasyon ajanı olarak tercih edilebileceği, literatür taramasında lorazepamın premedikasyondaki değeri ile ilgili çalışmalarda kullanılan dozun yüksek olmasına karşın, çalışmamızda lorazepamın daha düşük dozları ile dahi uygun bir premedikasyon ajanı olabileceği kanısına varıldı.

Benzodiazepinler içinde klinik kullanımı en yaygın olan diazepam(Valium)'ın ise, araştırdığımız parametreler bakımından premedikasyonda flunitrazepam ve lorazepamın ardında yer alabileceği sonucuna varıldı.

Ö Z E T

Çalışmamız, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümünde değişik tür cerrahi girişime alınan, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemle ilgili yakınması olmayan 80 erişkin hasta üzerinde yapıldı.

Biri kontrol olmak üzere, dört gruba ayrılan hastalara 0,50mg. intramusküler Atropine ile birlikte ağırlıkları esas alınarak benzodiazepinler oral olarak uygulandı. Tüm hastalar, anksiyete, gece uykusunun kalite ve süresi, indüksiyondaki Thiopental gereksinimi, entübasyondan önce ve sonraki kardiyovasküler cevap ile mide özsuyu miktar ve pH'ı yönünden araştırılarak bu benzodiazepinlerin prsmedikasyondaki değeri incelendi.

Sonuçta;

Benzodiazepinlerin kontrol grubuna göre anksiyeteyi önemli derecede azalttığı ve bunun istatistiksel olarak önemli olduğu, ancak bu üç benzodiazepinler arasında anksiyeteyi azaltmak yönünden bir fark olmadığı;

Gece uykusunun kalitesi ve süresi yönünden flunitrazepamın, diazepam ve lorazepamı göre daha üstün bir benzodiazepin olduğu,

Anestezi indüksiyonundaki Thiopental gereksiniminin flunitrazepam ve lorazepam ile önemli derecede azaldığı, ancak diazepam ile Thiopental gereksiniminin azalmadığı saptandı.

Mide özsuyu miktarı ve pH'ı yönünden araştırıldığında, her üç benzodiazepinin mide özsuyu miktarını kontrol grubuna göre

değiştirmediği,

Lorazepam ve diazepamın mide özsuyu pH'ında kontrol ve flunitrazepam gruplarına göre artmaya neden olduğu, bunlardan da pH'ı lorazepamın daha fazla yükselttiği, flunitrazepamın ise mide özsuyu pH'ını etkilemediği sonucuna varıldı.

Entübasyon ile oluşan kardiyovasküler cevap değişikliği araştırıldığında, kontrol grubu dahil üç benzodiazepin grubunda da nabız sayısında ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak önemli derecede artma olduğu gözlemlendi. Sistolik kan basıncı değerlerinin, flunitrazepam grubu dışında lorazepam ve diazepam gruplarında önemli düzeyde arttığı, kontrol grubunun ise başlangıçtaki değeri de yüksek olduğu için entübasyondan sonraki bu cevap artışının istatistiksel olarak önemsiz olduğu saptandı.

Veriler, Varyans Analizi, Kovaryans Analizi, Tukey W testi, Mc Nemar Testi ve Kolmogorov-Smirnov çifti örneklem testi kullanılarak değerlendirildi, elde edilen sonuçlar literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılarak tartışıldı.

K A Y N A K L A R

- 1-Atkinson R.S., and Lee A.J., A synopsis of anaesthesia Eight edition. John Wright and sons ltd. p 107, 287, 1977.
- 2-Goodman L.S., and Gilman A., The pharmacological basis of therapeutics. Fifth edition. Macmillan Publishing Co., p 189-192, 1975.
- 3-Crossland J., Lewis's Pharmacology. Fifth edition. Churchill Livingstone. p 571, 1980.
- 4-Gray T.J., Utting J.E., Nunn J.F.,: General Anaesthesia Fourth Edition, Butterworth and Co. Ltd. p 279, 1980.
- 5-Schallek W., Kovacs I., Kuehn A., Thomas J., Studies on clonazepam, flunitrazepam and related benzodiazepines in cat and monkey. Arch. Int. Pharmacodyn., 206: 161-180, 1973.
- 6-Brock-Utne G.J., Norbury G.A., Halloway M.A., and Downing W.J., Flunitrazepam for the Intravenous induction of Anaesthesia in children S. Afr. Med. J. 57:986, 1980.
- 7-Richardson F.J., Manford M.L., Comparison of flunitrazepam and diazepam for oral premedication in older children. Br.J.Anaesth. 51, 313, 1979.
- 8-Clarke J.S.R., and Lyons M.S.,:Diazepam and flunitrazepam as Induction Agents for cardiac Surgical operations. Acta anaesth. Scand. 21:282, 1977.
- 9-Mohler H., Okada T., Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. Science, 198:849-851,1977.

- 10-Squires R.F., Braestrup C., Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 226:732-734, 1977.
- 11-Braestrup C., Squires R.F., Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity(3H) diazepam binding *Proc. Natl. Acad. Sci.* 74:3805-3809, 1977.
- 12-Costa E., Guidetti A., Mao C., Suria A., New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines. *Life Sci.*, 17:167-186, 1975.
- 13-Chang R.L., Snyder S.H., Benzodiazepine receptors: Labeling in intact animals with(3H) flunitrazepam. *Eur. J.Pharma.*, 48:213-218, 1978.
- 14-Kanto J., Kangas L., Mansikka M.,: Flunitrazepam versus Placebo for minor surgery. *Acta anaesth. Scand.* 23, 561-566, 1979.
- 15-Rubin J., Bryer J.V., Moshal M.G.,:Premedication with Flunitrazepam in Gastrointestinal Endoscopy. *S.Afr. Med.J.* 52,562, 1977.
- 16-Male C.G., Lim Y.T., Male M., Stewart J.M., Gibbs J.M.: Comparison of three benzodiazepines for oral premedication in minor gynaecological surgery. *Br.J.Anaesth.* 52,429,1980.
- 17-Hall R.C.W., Kirkpatrick B.,:The benzodiazepines May,1978.
- 18-Coleman J.A., Downing W.J., Mayes G.D. and Obrein A.:Acute cardiovascular effect of RO-5-4200: A new anaesthetic induction agent. *S. Afr. Med. J.* 47:382, 1973.
- 19-Seitz W., Hempelmann G., und piepenbrock S.: Zur kardiovaskulären wirkung von Flunitrazepam(Rohypnol RO-5-4200) *Anaesthetist* 26:249, 1977.

- 20-Kanto J.:Benzodiazepines as oral premedicants Br.J.Anaesth.
53, 1179, 1981.
- 21-Lindgren L., Saarnivara L., Himberg J.:Comparison of oral
triclofos, diazepam and flunitrazepam as premedicants in
chlidren undergoing otolaryngological surgery. Br.J.Anaesth.
52, 283, 1980.
- 22-Vontin H., Heller W., : Die stoffwechsel aender ungen nach
der Anwendung von Flunitrazepam Klin. Anaesth. und intensivther.,
New York, 1978.
- 23-Greenblatt D.J., Divoll M., Harmatz S., Shader R., Pharmaco-
kinetic comparison of Sublingual Lorazepam with Intravenous,
Intramuscular and oral Lorazepam J.of Pharmaceutical Sci.
Vol:71, No:2 Feb. 1982.
- 24-Hewitt J.M., Barr A.M., : Premedication with lorazepam for
bronchoscopy under general anaesthesia.Br.J.Anaesth. 50,1149,
1978.
- 25-Galoon S., Gale G.D. Lancee W.J.: Comparison of Lorazepam and
diazepam as premedicants Br.J.Anaesthesia 49,1265, 1977.
- 26-Dundee J.W., Mc Gowan W.A.W., Lilburn J.K., Mc Kay A.C., He-
garty J.E.: Comparison of the actions of diazepam and loraze-
pam Br.J.Anaesth 51,439,1979.
- 27-Miller R.D., Anesthesia. Churchill Livingstone Inc. Vol:1
p. 458-462, 1981.
- 28-Pandit S.K., Heisterkamp D.V., Cohen P.:Further studies of the
anti-recall effect of lorazepam.Anesthesiology Vol:45, No:5
Nov. 1976.
- 29-Elliot H.W.,:Metabolism of lorazepam.Br.J.Anaesth. 48,1017,
1976.

- 30-Dodson M.E., Eastley R.J.:Comparative study of two longacting tranquillizers for oral premedication Br.J.Anaesth, 50,1059, 1978.
- 31-Houghton D.J.:Use of lorazepam as a premedicant for caesarean section. Br.J.Anaesth. 55,767, 1983.
- 32-Randall L.O., Pharmacological and clinical studies on valium, a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class Curr. Ther. Res. 3,405,1961.
- 33-Colling V.J., Principles of Anaesthesiology. second edition, Lea and Febiger Com. p 497, 1976.
- 34-Przbyla A.C., Wang S.C.: Fows of central depressant action of diazepam J.Pharmac. Exp. Ther. 163, 439, 1968.
- 35-Feldman S.A., Crauley B.E., Interaction of Diazepam with the muscle relaxant drugs survey of Anaesthl Feb 8, 1972.
- 36-Hoyd J.L., Gergis S.D., Skoll M.D., Studies on muscle rigidity droperidol, diazepam and promethazine Anesth. and Analg. 15, 188,1972.
- 37-Metha S.,:The influence of anaesthesia with thiopentone and diazepam on the blood sugar level during surgery Br.J.of Anaesth. 44,75,1972.
- 38-Özdamar K. Biyoistatistik, Anadolu Ün.Tıp Fak.Yay.(Çoğaltılmış ders notları) Eskişehir, 1983.
- 39-Siegel S.:Parametrik olmayan istatistikler(Çev:Y.Topsever) A.Ü.D.T.C.F. Yay. No:274, A.Ün. Basımevi Ankara, 1977.
- 40-Eragen R.J., Caldwell N.:Lorazepam premedication back of recall and relief of anxiety Anesthesia and Analgesia vol:55 No:6,1976.

- 41-Lindgron L., Saarnivara L., Himberg J.: Comparison of in Pethidine, Diazepam and Flunitrazepam as premedicants in children undergoing otolaryngological surgery. Br.J.Anaesth. 51,321, 1979.
- 42-Kortilla K., Linnoila M.,:Amnesic action of and skills related to driving after iv. flunitrazepam Acta Anaesth. Scand 20, 160, 1976.
- 43-Studd C.(forum):Lorazepam as right sedation and premedication: a comparison with diazepam Anaesthesia, 35:60-64, 1980.
- 44-Burtles R., Astley B., : Lorazepam in children Br.J.Anaesth. 55,275, 1983.