

49780

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DİŞHEKİMLİĞİ BİLİMLERİ MERKEZİ
DİŞ VE AĞIZ CERRAHİSİ BİLİM DALI BAŐKANLIĐI

**AĞIZ CERRAHİSİNDE MİDAZOLAM UYGULAMASI
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ
Arslan Yaőar GÜNER
Diş Tbp. Kd. Ütđm.

ANKARA-1996

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü, Yüksek Lisans ve Doktora Merkezinin 28.12.1994 gün ve 0530-103-94/109 sayılı yazılarıyla verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Tezimin konusunu dental anksiyete bildiren yetişkin hastalara intravenöz midazolam, sedasyon gerektiren pediatrik hastalara ise oral veya rektal midazolam verilerek ağız cerrahisinde midazolam uygulaması sonuçlarının değerlendirilmesi teşkil etmektedir.

Doktora eğitimim boyunca bana yol gösteren, yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilim dalı başkanımız Sayın. Prof. Diş Tıp. Kd. Alb. Yılmaz GÜNAYDIN ile tez danışmanım Sayın Doç. Hv. Diş Tıp. Alb. Yavuz S. AYDINTUĞ 'a şükranlarımı arz ederim. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Diş ve Ağız Cerrahisi Bilim Dalı asistanı arkadaşlarıma, hemşire ve hastane personeline teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. DENTAL ANKSİYETE VE KORKU	3
B. DENTAL ANKSİYETE ÖLÇÜMÜNDE VİZÜEL ANALOG SKALANIN KULLANIMI.....	6
C. ANKSİYOLİTİK-SEDATİF TEDAVİ	7
1. İlk Uygulamalar	9
2. Benzodiazepinler	10
3. Opioidler.....	11
4. Barbituratlar.....	11
5. Ketamin	12
6. Propofol	13
7. Kloral Hidrat.....	14
D. MİDAZOLAMIN FARMAKOLOJİSİ.....	14
1. Midazolamın Kimyasal Özellikleri	14
2. Midazolamın Farmakodinamiği	16
3. Midazolamın Metabolizması ve Farmakokinetiği	20
E. FLUMAZENİLİN BENZODİAZEPİN ANTAGONİZMİ	23
1. Flumazenilin Etki Mekanizması	23
2. Flumazenilin Kimyasal Özellikleri.....	25
3. Flumazenilin Farmakokinetiği ve Biyotransformasyonu	26
4. Flumazenilin Etkileri	27
III. GEREÇ VE YÖNTEM	31
IV. BULGULAR.....	41
V. TARTIŞMA	59
VI. SONUÇ	72
VII. ÖZET	74
VII. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	75
IX. KAYNAKLAR.....	76

GİRİŞ

Ağız cerrahisi uygulamalarında ağrı kontrolü genellikle lokal, rejional veya genel anestezi ile sağlanmakta, bu amaçla çoğunlukla lokal anestezi tercih edilmektedir.

Lokal ve rejional anestezinin birçok avantajı olmasına rağmen, cerrahi uygulamalar sırasında bilincin tam açık olması, bazı hastalarda huzursuzluk ve isteksizlik yaratabilmektedir. Bu gibi hastalarda özellikle ağrı korkusundan kaynaklanan anksiyete, uygulanacak cerrahi girişimi zorlaştırmakta, bazen imkansız duruma bile getirebilmektedir. İşbirliği sağlamanın çok zor olduğu aşırı korkak ve handikaplı hastalarda, geniş kapsamlı cerrahi girişimlerde, lokal anestezi maddenin yeterince etkili olamayacağı iltihaplı durumlarda, sedasyon yolu ile anksiyete azaltılıp, geçici amnezi oluşturulabilir. Bu şekilde girişim için gerekli şartlar daha elverişli duruma getirilerek, hastanın rahatlığı sağlanabilir.

Sedasyon amacıyla en sık kullanılan ilaçlar benzodiazepinlerdir. Son yıllarda özellikle eliminasyon yarı ömrü kısa, çabuk etki gösteren ve yan etkileri çok az olan midazolam gibi sedatiflerin değişik uygulama yöntemleri ile emniyetli bir biçimde bilinçli sedasyon sağlama çalışmaları giderek yaygınlık kazanmaktadır.

Midazolam lokal ve rejional anestezi altında gerçekleştirilen ağız cerrahisi uygulamalarında bilinçli sedasyon oluşturmak için de kullanılan, hekim ve hastaların değerlendirmelerine göre iyi sonuçlar alınan sedatif bir ilaçtır.

Midazolam; veriliş yoluna, hastanın yaşına, cinsiyetine, sağlık durumuna ve bireysel farklılıklara bağlı olarak değişik farmakokinetik özellikler gösterir. Bu özelliği ile

midazolamın klinik etkilerinin önceden çalışılmamış ya da yeterince incelenmemiş farklı hasta gruplarında gözlenmesi ve bu gruplarda veriliş yollarına göre klinik etkilerinin izlenmesi önem taşımaktadır.

Bütün bu düşünceler doğrultusunda preoperatif olarak aşırı korku ve anksiyete bildiren yetişkin hastaların kontrollü intravenöz midazolam sedasyonu ile yapılan operasyonları sonrasında, aynı işlemin tekrarına karşı hastaların anksiyete düzeylerindeki muhtemel değişikliklerin belirlenmesini ve hangi ortalama midazolam dozunda kontrollü sedasyon sağlanabileceğini belirlemeyi, sedasyon gerektiren çocuk hastalarda ise oral veya rektal midazolamın kabulünün değerlendirilmesini amaçladık. Bunların yanı sıra yetişkin ve çocuk hastalarda verilen yol ve dozda midazolam sedasyonunun sağladığı çalışma kolaylığının belirlenmesini, işlem sırasındaki amnezi düzeyini, vital bulguların değerlendirilmesini ve özellikle de yan etkilerinin gözlenmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A. DENTAL ANKSİYETE VE KORKU

Dişhekimliğinde karşılaşılan önemli sorunlardan biri de, dişhekimliği uygulamalarının çoğunluğunun, hastalar tarafından rahatsızlık ve ağrı verici olarak kabul edilmesidir. Bu nedenle hastalar tedavilerini mümkün olduğunca ertelemeye çalışmakta, müdahalenin kaçınılmaz hale geldiği safhada da dişhekimleri, korku ve anksiyete gibi davranışsal problemleri olan hasta ile karşı karşıya gelerek tedavilerinde güçlüklerle karşılaşmaktadırlar.

Lokal anestezi ağrı kontrolünün sadece duyuşal yönü ile ilgili olduğundan, ağrının emosyonel yönünü oluşturan korku ve anksiyete genelde çözülmeden kalmaktadır. Ayrıca lokal anestezi enjeksiyonunun kendisi de genellikle dişhekimliği ile ilgili anksiyetenin artmasına yol açmaktadır. Ağrı kontrolü için farmakolojik yöntemler kullanılsa bile bunların etkinliğini büyük oranda hastanın psikolojik durumu belirlemektedir. Bu nedenle korku ve anksiyete kontrolü dişhekimliğinde ve ağız cerrahisinde oldukça önem taşımaktadır (37, 101).

Anksiyete ve korkunun bazı ortak yönleri olmasına rağmen aralarında önemli farklar da vardır. Korku insanın kendisini tehdit altında hissettiği bir anda yaşanan ve bedensel belirtilerin eşlik ettiği duygusal bir tepkidir. Korku sırasında insan bedensel ve zihinsel güçlerini korku yaratan sebebi ortadan kaldırmak amacıyla kullanır. Bu nedenle korku normal bir tepkidir. Anksiyete ise, kendisini oluşturan sebep veya tehdide bağımlı değildir. Anksiyete için bunaltı, iç sıkıntısı, kaygı, endişe gibi kelimeler de kullanılmaktadır. Anksiyeteye ait belirtiler anksiyeteyi oluşturan dış şartlardan onu yaratan kişiye veya sebebe yaklaştıkça ağırlaşır. Korku çoğunluk tarafından kabul

edilebilen bir duruma karşı yaşandığı halde, anksiyete kişinin kendisinin ürettiği ve herkes tarafından benimsenmeyen bir duygudur. Bir başka deyişle korku hemen hemen her hastada gözlenebilen bir bulgudur. Anksiyete ise istem dışı üretilen ve sürekli olarak ilgili etkenden uzak durma çabasıdır. Her hastada gözlenen bir bulgu değildir. Anksiyetenin azaltılması için ortaya çıkmasında etkili olan kaynaktan uzak durulması gibi bir yola başvurulduğunda anksiyete reaksiyonu genellikle daha da kuvvetlenir. Eğer hasta anksiyete oluşturduğu için dış tedavilerinden kaçınmış ise, tedavinin artık kaçınılmaz hale geldiği safhada bu anksiyete reaksiyonu muhtemelen daha da artmış olarak ortaya çıkmaktadır (101).

Ağrı ve anksiyete genelde birbirleri ile sıkı bir ilişki halindedir. Anksiyete arttıkça ağrının da fazlaştığı bilinmektedir. Dolayısıyla anksiyetenin kontrolü ve azaltılması sadece hastanın dişhekimine gelişini kolaylaştırmakla kalmayıp aynı zamanda dişhekimliği uygulamaları sırasındaki ağrının azaltılmasını da sağlayacaktır (37, 101).

Hall ve arkadaşları (37) hastaların ifadelerine göre dişhekiminden korkmalarına sebep olan etkenleri, ağrı korkusu, enjeksiyon korkusu, bilinmeyenden korkmak, ses ve vibrasyondan hoşnutsuzluk, boğulmak ve öğürme korkusu, ağzını kapatamamak ve çaresizlik korkusu, bayılmaktan korkma, aletlerin görüntüsü, geçmişteki olumsuz dişhekimliği tecrübelerine bağlı korku olarak belirtmişlerdir.

Anksiyete ve korkunun üstesinden gelmek amacıyla değişik psikolojik ve farmakolojik yaklaşımlar denenmiştir.

Psikolojik yaklaşımların başlıcaları şunlardır:

Telkin (Suggestion) ve Plasebo Fenomeni: Telkin ve plasebo fenomeninde hekimin hastaya güven telkin etmesi esastır. Bu amaçla hekimin tutarlılığı ile dil yeteneği ve ses tonunun önemi büyüktür. Hastaya güven telkin edilmesi iyi bir hasta hekim

diyalogunun oluşmasına yardımcı olur. Plasebo fenomeninden amaç hekimin hastası için en iyi olanı bütün gayreti ile yapmaya çalıştığı inancını aşılmasıdır. Bu doğrultuda olumsuzluk ifade eden kelimelerden sakınmak tedavi sırasında ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonları anlatmak yerine bunları bertaraf etmedeki yöntemlerin izah edilmesine öncelik vermek çok önemlidir. Yapılacak olan tedavi konusunda ve tedaviye sebep olan problemin ortadan kaldırılmaması halinde ne gibi sorunlarla karşılaşılacağı hakkında hastanın bilinçlendirilmesi anksiyeteyi büyük ölçüde baskılayacaktır (81, 101).

Gevşeme (Relaxation) ve Duyarsızlaştırma (Desensitizasyon): Bu yöntemde amaç hastaya ağrı ile nasıl başedebileceğinin öğretilmesi ve özgüven kazandırılmasıdır. Bu doğrultuda hasta, tedavinin başarısının, oluşabilecek olumsuz durumların aşılmasına bağlı olduğuna inandırılır ve hastanın gerçekçi olması sağlanmaya çalışılır (17, 51, 101).

Kontrol ve Seçenek Sunmak: Hastaya tedavi ile ilgili yöntemleri ve imkanları seçmek, tedavinin kendi rızası ile yapıldığı izlenimini yaratmak, ayrıca istendiğinde tedaviyi durdurabileceği inancını vermek esastır (81,101).

Örnekleme: Bu yöntem bir ön bilgi verme yolu olup çocuklar ve aşırı reaksiyon gösteren yetişkinler için uygulanabilecek bir yöntemdir. Zira bu gruptaki hastalar telkin yolu ile ikna edilemiyebilir. En önemli konu verilen örneğin gerçekçi ve dürüst bir şekilde sunulmasıdır. Yapılacak en büyük hata hastaya yalan söylenmesidir (101).

Hipnoz: Kişinin bir terapist tarafından yapılan telkinlere uyum sağlayacak bir psikolojik duruma getirilmesidir. Bu konuda büyük kişisel farklılıklar vardır. Bazı kişilerde hiç etkili olmazken, bazılarında anestezi ve paralizi oluşabilir. Hipnoz elde etmek için çeşitli yöntemler mevcut olup, hasta bir süre sonra otohipnoz da yapabilir. Kişi hipnoz etkisi ile ağrıyı daha az hissedebilir. Hipnozun, inen kortikal inhibe edici mekanizmayı harekete geçirdiği kabul edilmektedir. Uygun seçilen hastalarda ağrı ve anksiyetenin giderilmesinde etkili olabilmektedir (17, 23, 51, 81, 101).

B. DENTAL ANKSİYETE ÖLÇÜMÜNDE VİZÜEL ANALOG SKALANIN KULLANIMI

Hekimin hastasının tedavi öncesi sahip olduğu anksiyete seviyesi hakkında bilgi sahibi olması, sadece hastanın hareketlerini yorumlamasına değil aynı zamanda tedavi öncesinde hastayı rahatlatmasına da yardımcı olur (15). Çocuklar ve yetişkinlerde anksiyete ölçümü ile ilgili yöntemler genellikle kişinin direkt olarak bildirdiği ölçümler, davranış ölçümleri, fizyolojik ölçümler olmak üzere üç ana başlık altında değerlendirilmektedir (53).

Corah tarafından 1969 yılında tanımlanan Dental Anksiyete Skalası (DAS), hastaların dişhekimine başvurmak konusunda, bekleme salonunda ve hekim ağızda çalışırken hissettiklerini, subjektif reaksiyonları tanımlamak amacıyla dört çoktan seçmeli sorudan oluşan bir testtir (15). Bu test, epidemiyolojik çalışmalarda diğer anksiyete skalalarına göre kısa sürede ve kolaylıkla uygulanan bir skaladır (15, 28, 33, 52). Vizüel Analog Skala (VAS) ise, ağrı seviyesi ve ağrı seviyesindeki değişimlerin ölçümünde yaygın olarak kullanılmakta olan bir yöntemdir (43). VAS dental anksiyetenin ölçümünde de kullanılmıştır (41, 53, 103). Luyk ve arkadaşları (53), dişhekimliğinde kişinin direkt olarak bildirdiği sık kullanılan anksiyete ölçüm yöntemlerinden birisinin DAS, diğerinin ise Süreksiz Durumluk-Sürekli Anksiyete Envanteri (State-Trait Anxiety Inventory: STAI) olduğunu belirtmişler ve yapmış oldukları çalışmada VAS'ı, DAS ve STAI yöntemleri ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar bu yöntemin kolay uygulanabilen bir yöntem olduğunu ve sonuçlarının diğer yöntemlerin sonuçları ile uyum gösterdiğini ifade etmişlerdir. Çalışmalarında VAS ortalamasını 34.8 ± 3.2 , DAS ortalamasını ise 9.16 ± 0.47 olarak bulmuşlardır. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dişhekimliği Bilimleri Merkezinde yapılan bir çalışmada ise VAS ve DAS ortalamaları açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu da VAS'ın dental anksiyete

ölçümünde güvenle kullanılabilir bir yöntem olduğunu gösteren bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (93).

Scott ve Hirschman (81) istatistiksel olarak toplumun %8-15'lik kısmının dişhekimine başvurma ve diş tedavileri konusunda oldukça yüksek anksiyete taşıdığını belirtmişlerdir. GATA Dişhekimliği Bilimleri Merkezinde ağız cerrahisi ve oral diağnoz bilim dallarına başvuran hastalar ve GATA Tıp Fakültesi öğrencileri arasında olmak üzere üç ayrı grupta yapılan çalışmada, ağız cerrahisi grubundaki hastaların ortalama VAS değeri 43.02 ± 1.83 olurken %13.4 olgu 70-100 mm aralığında yer almıştır. Oral diağnoz grubu için ortalama VAS değeri 43.12 ± 3.53 iken %14 olgu 70-100 mm aralığında yer almıştır. GATA Tıp Fakültesi öğrencileri grubunda VAS ortalaması 42.06 ± 2.2 olurken %9'luk kesim 70-100 mm aralığında yer almıştır (93). Bu sonuçlar ile VAS değeri 70'in üzerinde olan toplumun %9-14'lük oldukça yüksek dental anksiyete bildiren bölümünde gerek hastayı rahatlatmak, gerekse de hasta-hekim işbirliğinin daha rahat olmasını sağlamak amacıyla farmakolojik sedasyon tekniklerinin kullanılmasının oldukça faydalı olacağı ön görüşüne ulaşılmıştır.

C. ANKSİYOLİTİK-SEDATİF TEDAVİ

İnsanlık tarihi ağrının dindirilmesi ve uygulanacak çeşitli girişimlerde hastanın ağrı duymasını önlemek amacıyla yapılan çalışmalarla doludur (21). Dişhekimliğinde korku ve anksiyete ise yapılması gereken tedaviyi aksatmakta, hatta tedavinin bırakılmasına bile neden olmaktadır. Hastanın korku ve anksiyetesinin azaltılmasında en önemli araçlardan birisi bilindiği gibi psikolojik yaklaşımdır. Dişhekimliğinde korku ve anksiyeteyi önlemede psikolojik yaklaşımla çoğu zaman başarı elde edilir. Fakat bazen anksiyete düzeyi öylesine yüksektir ki, sadece psikolojik yaklaşım yeterli olmayabilir. Bu durumda farmakolojik yöntemlerle anksiyolitik tedavi ve sedasyon gerekli olabilir (36, 88, 89, 101).

Sedasyonun derecesine göre, bilinçli ve derin sedasyondan bahsedilir.

Bilinçli sedasyon; hastanın sürekli olarak havayolu kontrolünü koruyabildiği, fiziksel veya sözel uyarana cevap verebildiği, kontrollü olarak baskılanmış bilinç durumudur.

Derin sedasyon; koruyucu reflekslerin kısmen kaybı ve sözel uyarana yetersiz cevap ile karakterize baskılanmış bilinç durumudur (8, 56).

Sedasyon öncesi risk belirlenmesinde çeşitli değerlendirmeler ve puanlamalar yapılmaktadır. Bunlar içinde en çok kullanılan Amerikan Anesteziyoloji Derneği'nin (American Society of Anesthesiologists ASA) yaptığı ve hastaların genel durumlarına göre olan sınıflandırmadır. Buna göre;

ASA I: Normal sağlıklı hasta,

ASA II: Hafif genel hastalığı bulunan hasta,

ASA III: Ağır genel hastalığı bulunan ve gücü azalmış hasta,

ASA IV: Sürekli hayati tehlike gösteren inaktive edici genel hastalığı bulunan hasta,

ASA V: Ameliyat yapılsa da yapılmassa da, gelecek 24 saat içinde yaşamını sürdüremeyeceği beklenen ölümcül hasta,

Acil cerrahi girişim gerektiğinde hastanın sınıflama numarasından sonra "E" harfi eklenmektedir. ASA değerlendirmesinin sedasyon öncesi her hasta için yapıp, kayıt formuna eklenmesinde fayda vardır (23, 56, 70).

1. İlk Uygulamalar

Alkol ağrını, korkuyu ve anksiyeteyi ortadan kaldırmak amacıyla çağlar boyunca denenmiş ve başarıyla kullanılmıştır (21). Ağrı kontrolünde daha sonraları narkotikler kullanıma girmiştir. Ağrı ve anksiyetenin giderilmesi amacı ile gerek eter, gerekse azot protoksitin kullanımında dişhekimlerinin önemli rolü olmuştur. Dişhekimisi Horace Wells ilk defa azot protoksit koklatarak diş çekimini ağrısız yapmayı başarmıştır (21, 23, 100).

Lundy'in tiyopentali kullanması dişhekimliği anesteziinde yeni bir dönem açmıştır. İntravenöz sedasyonda barbituratların tek seçenek olarak kullanımı 1970'lere kadar sürmüştür. Daha sonra ise ilaç seçenekleri artmış ve emniyet aralığı genişlemiştir. Monitor uygulamalarının güncelleşmesi ile hekimler hastalarının santral sinir sistemini daha emniyetli bir şekilde deprese ederek güvenli bir şekilde çalışabilmişlerdir (20,23).

Lidokain'in sentezi ile güvenli, etkili ve uzun süreli lokal anestezi sağlanabilmiştir. Böylece yalnızca genel santral sinir sistemi depresyonuna bağlı kalmadan, lokal anesteziklerle birlikte intravenöz barbituratlar başarı ile uygulanabilmiştir. Bu amaçla değişik bilinçli ve derin sedasyon teknikleri geliştirilmiştir (Tablo-I). Jorgensen tekniği, Shane tekniği gibi intravenöz sedasyon tekniklerinin uygulanması ile birlikte ağız cerrahisinde inhalasyon anesteziklerinin kullanımında azalma olmuştur. Ancak azot protoksitin seçilen tekniği desteklemede kullanımı da devam etmiştir (20).

Tablo I: İlk intravenöz sedasyon tekniklerinden bazıları

Jorgensen Tekniği (=İntravenöz Premedikasyon)	Pentobarbital + Meperidin + Skopolamin
Shane Tekniği (=İntravenöz Amnezi)	Alfaprodin + Hidroksizin + Atropin + Metoheksital
Nem-Dem Tekniği	Pentobarbital + Meperidin
Twilight Sedasyon	Sekobarbital + Meperidin + Metoheksital
Chemamnesia	(Pentobarbital veya Sekobarbital + Meperidin + (Hidroksizin veya Prometazin).

2. Benzodiazepinler

Günümüzde anksiyolitik-sedatif tedavide kullanılan ilaçlar arasında en etkin ve sık kullanılan grup benzodiazepinlerdir (20, 40). Ağız cerrahisi uygulamalarında anksiyoliz, amnezi ve sedasyon sağlamak önemli kriterlerdendir (40, 89). Diazepam kullanıma girmeden önce istenen bu özellikleri tek başına sağlayan bir ilaç yoktu. Benzodiazepinlerin kullanıma girmesi ile diğer santral sinir sistemi depresanlarında olduğu gibi aşırı sedasyon, hatta bilinçsizlik ortaya çıkmaksızın anksiyete baskılanabilmiştir. Benzodiazepinlerle hastada rahatlama ve korkunun azalmasının yanında anterograd amnezi de ortaya çıkar. Böylece ilaç verildikten sonraki olayları hasta hatırlamaz. Benzodiazepinlerdeki santral sinir sistemi depresyonu da diğer santral sinir sistemi depresanlarında olduğu gibi doza bağlıdır. Fakat benzodiazepinlerin güvenlik sınırı barbitüratlar ya da opioidlerle kıyaslandığında oldukça geniştir (7, 40, 62, 64, 94).

Benzodiazepinlerin farmakolojik etkileri birbirine benzer. Fakat etki süreleri farklıdır. Ağız cerrahisi uygulamalarında geçmişte diazepam en sık kullanılan benzodiazepin olmuştur. Günümüzde ise midazolam ağız cerrahisi uygulamalarında daha sık tercih edilen bir benzodiazepindir (7, 40, 94).

3. Opioidler

Ağrı ve anksiyete kontrolünde opioidler geçmişte sıklıkla kullanılmışlardır ve günümüzde de kullanılırlar. Opioidlerin doğal biçimlerini morfin ve kodein, sentetik türevlerini ise meperidin temsil etmektedir. İntravenöz yolla verildiğinde opioidlerin etkileri hızla ortaya çıkar. Ağız cerrahisinde lokal anesteziyelerle birlikte opioid ve benzodiazepin kombinasyonları da uygulanmaktadır. Morfin hala sedasyonda kullanılan en eski opioiddir. Alfentanil ve sufentanil ise daha etkili sentetik opioidlerdir. En sık kullanılan sentetik opioid ise fentanildir (40).

4. Barbituratlar

Barbituratlar spesifik bir anksiyolitik ajan değildir. Primer olarak santral sinir sistemi depresyonu yaptıklarından sedatif hipnotik olarak veya genel anestezide kullanılırlar. Barbituratlar oral, intramuskuler, intravenöz veya rektal yolla verilebilir. Dişhekimliğinde sedasyon amacıyla barbituratlar daha çok oral veya intravenöz yolla verilerek kullanılır. Barbituratlar antikonvulsif, sedatif-hipnotiktir, öfori yapar, hiperaljezi ve uyku oluşturur. Barbituratlar etki sürelerine göre uzun, orta, kısa ve çok kısa etki süreli olarak dört gruba ayrılırlar. Metoheksital ve tiyopental çok kısa etki süreli barbituratlardandır. Sekobarbital ve pentobarbital ise kısa etki süreli barbituratlardandır. Sedasyon ve anestezide yalnızca çok kısa ve kısa etki süreli barbituratlar kullanılmaktadır. Günümüzde preoperatif sedasyonda kısa etki süreli barbituratların kullanım endikasyonu pek kalmamıştır. Benzodiazepinler bunların yerini almıştır. Barbituratlar yalnızca benzodiazepin duyarlılığı olan hastalarda sedasyon için düşünülebilir.

Bugün genel anestezi indüksiyonunda veya diğer ilaçlarla birlikte sedasyonda kullanılan iki çok kısa etki süreli barbitürattan birisi metoheksital, diğeri de tiyopentaldir. Tiyopental genel anestezi indüksiyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Metoheksital geçmişte derin sedasyonda kullanılan temel ilaç iken, günümüzde birçok kusurundan dolayı hemen hiç kullanılmamaktadır. Metoheksital ancak çok kısa süreli, on dakikadan daha kısa sürecek işlemler için tavsiye edilebilmektedir (23, 40, 48, 83).

5. Ketamin

Ketamin derin analjezik ve amnezik özellikleri ile disosiyatif sedasyon oluşturur (2,65, 70, 86, 97). Ketamin anesteziinde özellikle yetişkinlerde ayılma sırasında korku, heyecan, sayıklama, kol ve bacakların olmamasından yakınma, yüksek sesle bağırma, gerçek olduğu hissini veren korkunç rüyalar görme ve istemsiz motor hareketler gibi bulgular sık olarak bildirilmiştir (48, 60, 70, 86). Küçük çocuklarda ketamin monoanestezisi yapılabilir, 3-4 yaşından başlayarak ise ketaminin halüsinasyon ve kabus görme gibi yan etkilerinden kaçınmak amacıyla daima benzodiazepinlerle tercihen de midazolam ile kombine edilmesi uygundur (70). Ketaminin bir avantajı intramusküler olarak verilebilmesidir. Rutinde 2-3mg/kg verildiğinde yaklaşık 5-20 dakika süren disosiyatif sedasyon oluşturur. Ketamin çocuk hastalara 5mg/kg olarak oral veya rektal yolla da verilebilmektedir (2, 97). İntravenöz yolla da uygulanabilen ketamin kesinlikle yavaş enjekte edilmelidir, aksi halde büyük ölçüde sempatoadrenerjik stimülasyon ve solunum depresyonu görülebilir. Üst solunum yollarının kas tonusu ve koruma refleksleri (öksürük, hapşırma refleksi) ketamin altında geniş ölçüde korunur, ancak dolu midede kesin aspirasyon koruması yoktur. Aç kalmamış hastalar endotrakeal entübe edilmeli, anestezi barbitürat ile derinleştirilip rölaksasyon sağlanmalıdır (70). Ketamin intravenöz olarak verilebilse de anestezi uzmanı bulunmadıkça muayenehane şartlarında intravenöz olarak verilmesi uygun değildir (40).

6. Propofol

Günümüzde propofol anestezi ve sedasyonda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (18, 19, 65, 78, 84). Kimyasal olarak diğer anesteziyelere benzemez. İntravenöz kullanımından sonra sistemik kan basıncını, periferik vazodilatasyon ve kardiyak debideki azalmaya bağlı olarak %10 ile 30 oranında düşürmektedir. Propofol ile derlenme hızlıdır. Yaklaşık 15 dakika sonra derlenme gerçekleşir. Propofol kullanımı ile ortaya çıkmış sistemik bakteriyemi nedeni ile ölüm olabilmektedir. Propofolün içinde bulunduğu lipid emülsiyonu kontamine olduğunda bakterilerin üremesi için iyi bir ortam oluşturur. Bu yüzden açılan bir propofol ampulünün tek bir hasta için kullanımı uygundur. Ayrıca propofol şırınga içerisine alındıktan sonra en geç 6 saat içerisinde kullanılmalıdır (40, 58).

Yarı ömrü çok kısa olan propofolün farmakokinetik özellikleri poliklinik hastalarının sedasyonu için çok uygun özellikler göstermektedir. Ayrıca propofolün farmakokinetik özellikleri cinsiyet, şişmanlık ve kronik hepatik sirozdan da etkilenmemektedir (40,58, 78).

Propofolün avantajları şunlardır;

1. Antiemetik özellik gösterir. Bu özelliği barbituratlarla karşı olan önemli bir üstünlüğüdür,
2. Bronkokonstrüksiyona yol açmaz,
3. Metoheksitale benzer özellikler göstermesine rağmen birikim oluşturmaz,
4. Metoheksitalden çok daha az taşikardi oluşturur,
5. Lokal doku reaksiyonuna neden olmaz,
6. Hastanın çevre şartlarına uyumunu (yönelimini) ve ayılma süresini azaltır,
7. Ağrı eşliğinde herhangi bir azalma ortaya çıkmaz.

Propofolün dezavantajları ise şunlardır:

1. Propofol indüksiyonu ile ortaya çıkan uzun süreli apne,
2. Tiyopentalin neden olduğu hipotansiyona benzer şekilde hipotansiyon oluşturma eğilimidir (18, 19, 40, 58).

7. Kloral Hidrat

Anksiyolitik tedavide geçmişte sık kullanılmış olan bir ilaç da kloral hidrattır. Kloral hidratın güvenlik sınırı dardır. Kloral hidrat yüksek dozlarda ventriküler taşikardi yapabilir. Oral yolla verildiğinde lezzetinin kötü olması ve mideyi tahriş etmesi sakınca yaratır. Hepatotoksisite ve myokardı katekolaminlere duyarlı kılıp aritmi oluşturma potansiyeli vardır. Karaciğer ve kalp hastalığı olan kişilerde kullanılması kontrendikedir. Kloralın tahriş edici etkisinden ve lezzetinin kötülüğünden doğan sakıncalarını önlemek için kompleks bileşikler yapılmıştır. Bunlardan birisi triklofos sodyum'dur. Kloral hidrat bugün diğer ilaç alternatiflerinden dolayı pek kullanılmaz (40, 48, 79).

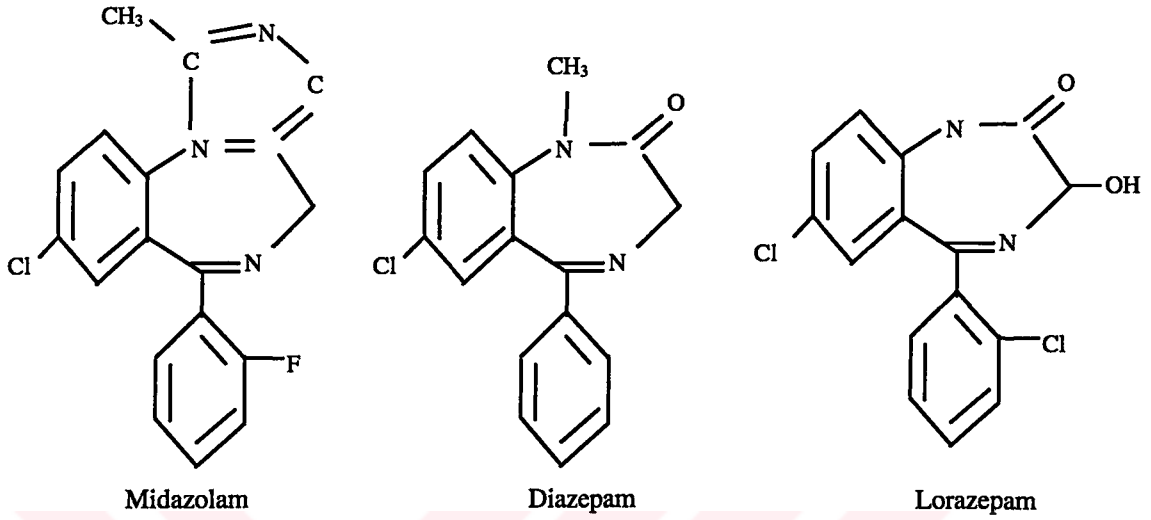
D. MIDAZOLAMIN FARMAKOLOJİSİ

Midazolam benzodiazepin grubu, imidazobenzodiazepin türevi bir ilaçtır. Bilinçli sedasyonda özellikle tercih edilir. Premedikasyon ve anestezi indüksiyonunda da kullanılabilir. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri yönünden diğer benzodiazepinlerden bazı farklılıklar gösterir. Midazolam 1975'de Walser ve Fryer tarafından sentezlenmiştir (1,5,13,20,50,68,71).

1. Midazolamın Kimyasal Özellikleri

Midazolam 8-kloro-6-(2-florofenil)-1-metil-4H-imidazol [1,5-a] [1,4] benzodiazepin olup moleküler ağırlığı 325.77'dir. Midazolamın kapalı formülü ise $C_{18}H_{13}ClFN_3$ 'dür. Klasik benzodiazepinlerden farklı olarak imidazol halkası içerir (Şekil-

1). İmidazol halkası solusyonun stabilitesini ve hızla metabolize olmasını yani etki süresinin kısa olmasını sağlar. Bunlar da midazolama avantajlar kazandırır (5,54,71).

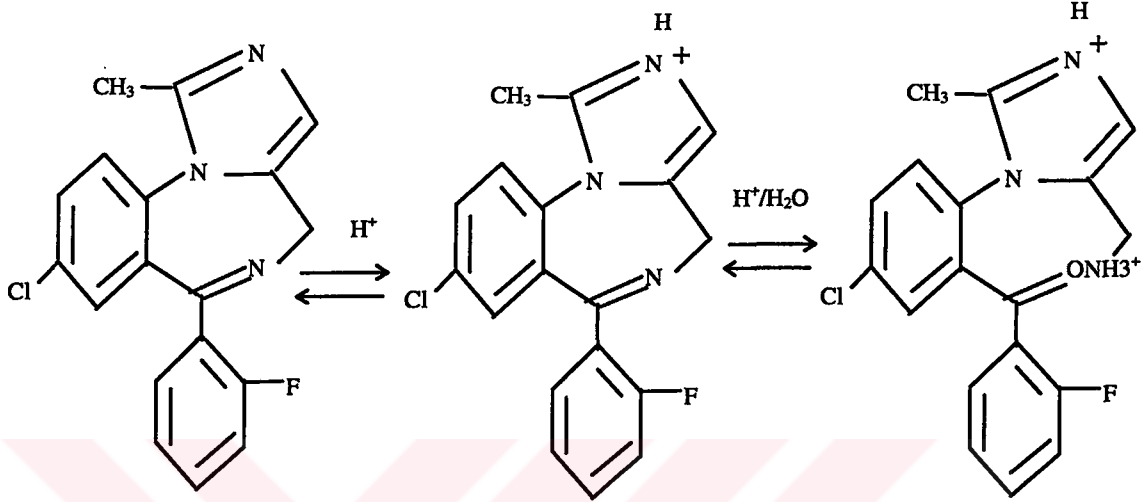


Şekil - 1: Midazolam, diazepam ve lorazepamın yapısal formülleri. Midazolam diğer benzodiazepinlerden farklı olarak imidazol halkasına sahiptir.

Diazepam gibi diğer benzodiazepinleri oluşturan organik moleküller ileri seviyede lipofilik ve hidrofobiktir. Dolayısı ile yalnızca organik çözücülerde kolayca çözünüp hücre membranlarından hızla diffüze olabilirler ve bu şekilde kan beyin bariyerinden kolayca geçerler. Bunların hidrofobik yapıları nedeniyle organik çözücülerini gerektirmeleri uygulamada çeşitli sorunlar yaratır. Çünkü organik çözücüler istenmeyen lokal reaksiyonlara da yol açarlar. İntravenöz olarak uygulandıklarında enjeksiyon sırasında ağrı, tromboflebit ve trombozise neden olurlar (4,10,12,57,96,102).

Midazolamdaki imidazol halkası, düşük pH larda kendisine bir hidrojen iyonunun girmesine imkan tanır (Şekil 2). Böylelikle midazolam asidik ortamda suda çözünebildiği için propilen glikol gibi lipidler içerisinde çözünmesine gerek yoktur. Organik çözücülerini gerektirmediğinden organik çözücülerin neden olduğu lokal reaksiyonlar da midazolamda görülmez. Diğer taraftan midazolam fizyolojik pH da

yükünü kaybeder ve oldukça lipofilik bir duruma geçer. Vücuda girdikten sonra kan beyin bariyerini çok kolay geçer. Midazolam serum fizyolojik dekstroz ve laktatlı ringer solusyonları ile uyumludur. Atropin, morfin gibi diğer ilaçların asidik tuzları ile de aynı enjektör içinde verilebilir.



Şekil 2: Midazolam asidik ortamda (düşük pH'da) reversibl olarak iyonize olup suda çözünür.

Çoğu benzodiazepin gibi midazolam da plazma proteinlerine %94-98 gibi yüksek bir oranda bağlanır. Bu oranın midazolamın dozu ve plazma konsantrasyonu ile bir ilişkisi yoktur (71).

2. Midazolamın Farmakodinamiği

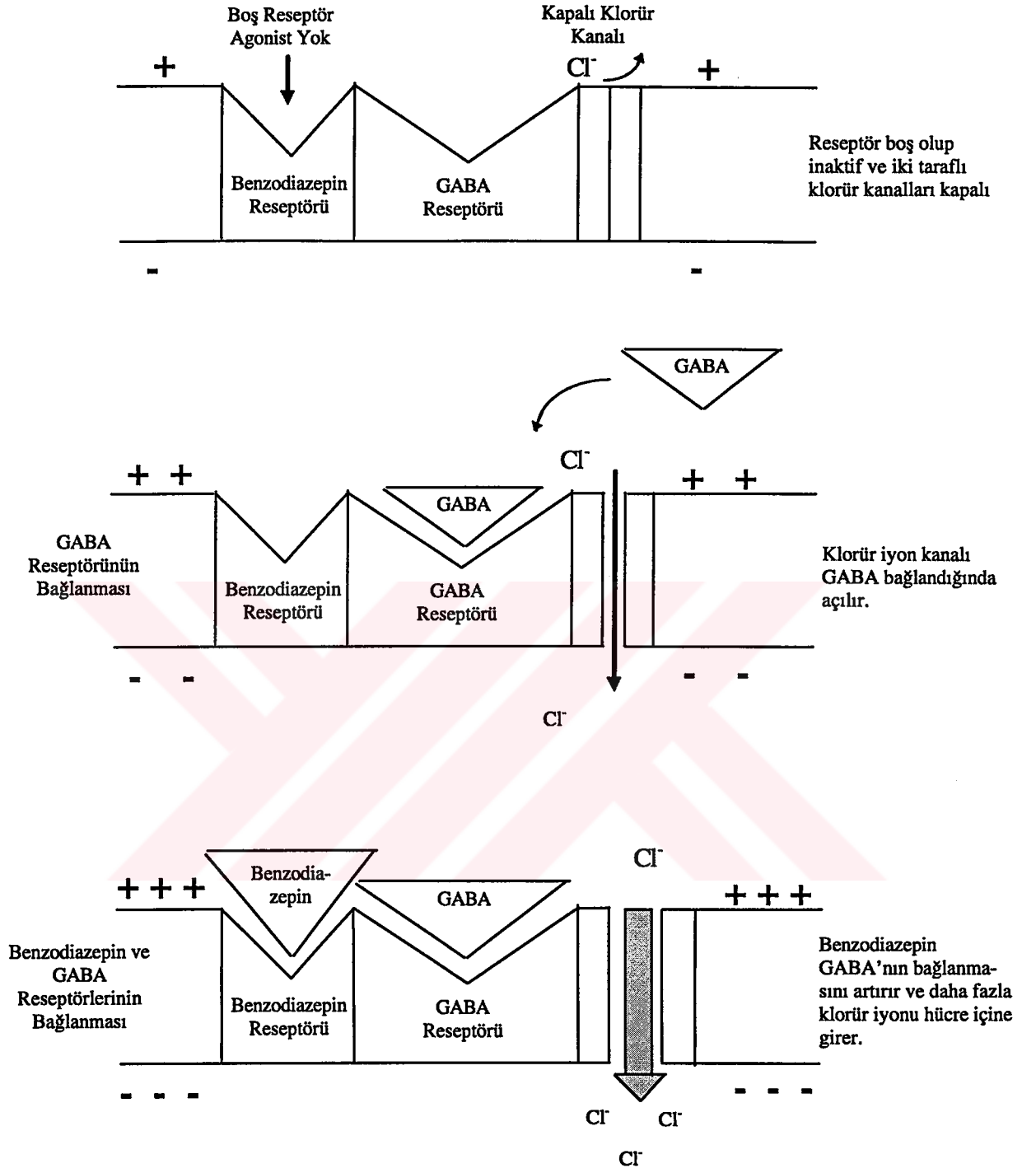
Midazolamın anksiyolitik, hipnotik, antikonvülsan, kas gevşetici ve anterograd amnezi etkisi vardır (22, 31, 32, 41, 90). Doza bağlı olarak gelişen ilacın amnezik etkisi ile, cerrahi operasyon sırasındaki rahatsız edici işlemlerin hatırlanmaması, gelecekteki hasta-hekim işbirliğinin sağlanması açısından oldukça faydalıdır. Pratikte amnezi süresinin cerrahi operasyon ve sedasyon süresinden daha uzun olmaması istenir. Aksi halde geniş bir süreyi kapsayan amnezi hastanın operasyon sonrası hekim talimatlarını hatırlamaması yönünden sakıncalıdır (22, 30, 31, 41, 90).

Midazolam antikonvülsan etkisini gama amino butirik asit (GABA)'in etkisini artırıp beyindeki motor dolaşımı etkilemesi ile gösterir (72).

Midazolam anksiyolitik etkisini nöronal bir inhibitör olan glisin'in etkisini artırarak gerçekleştirir. Sedatif ve hipnotik etkisi ise GABA üzerinden olmaktadır. GABA nöron membranında kendine özgü reseptörleri aktive ederek bu reseptörlere kenetlenmiş klorür kanallarının açılmasına (hiperpolarizasyona) neden olur (Şekil - 3). Böylece GABA'nın nöronlar üzerindeki inhibitör etkisi gerçekleşmiş olur (31, 71). Gerçekte GABA analjezik özellikler gösterse de midazolam analjezik olarak düşünülemez (71). Midazolamın potent bir analjezik özelliği olmaması nedeni ile narkotik analjezikler ile kombine kullanılarak bu açığı kapatılmaya çalışılmıştır (6, 59).

Midazolam metabolizma hızını ve oksijen tüketimini azaltmaktadır (49). Bu ise bilinçli sedasyonda istenen bir durumdur. Çünkü idealde uygulanan sedasyon yalnızca anksiyolitik ve sedatif etkiler göstermemeli ayrıca cerrahi strese karşı gelişen dolaşım artışı ve metabolik cevapları da azaltmalıdır (39, 49).

Midazolamın serebral etkileri de özellik taşımaktadır. Midazolam doza bağlı olarak oksijenin serebral metabolizma hızını ve serebral kan akımını azaltır. Midazolamın 0.15 mg/kg'lık dozu ile serebral kan akımı %34 oranında azalır. Bu azalmada, oksijenin serebral metabolizma hızının azalması rol oynar. Beyindeki oksijen metabolizmasının azalması demek kandaki oksijen tüketiminin azalması demektir. Bu nedenle kafa travmalarında oluşabilecek kafa içi basınç artışlarında meydana gelen hipoksiye karşı koruyucu bir ajan olarak rol oynar. Zira hipoksi sonucu beyin kan akımı artar. Ancak oksijen saturasyonu azalır. Dolayısıyla beyin kan akımının artması bölgeye daha fazla oksijen taşınması anlamına gelmez. Hipoksi ile oksijen saturasyonundaki azalmaya bağlı olarak nabız hızlanır. Bu etki hipoksinin neden olduğu vazodilatasyona bağlı oluşan hipotansiyona cevap olarak ortaya çıkar (23,71).

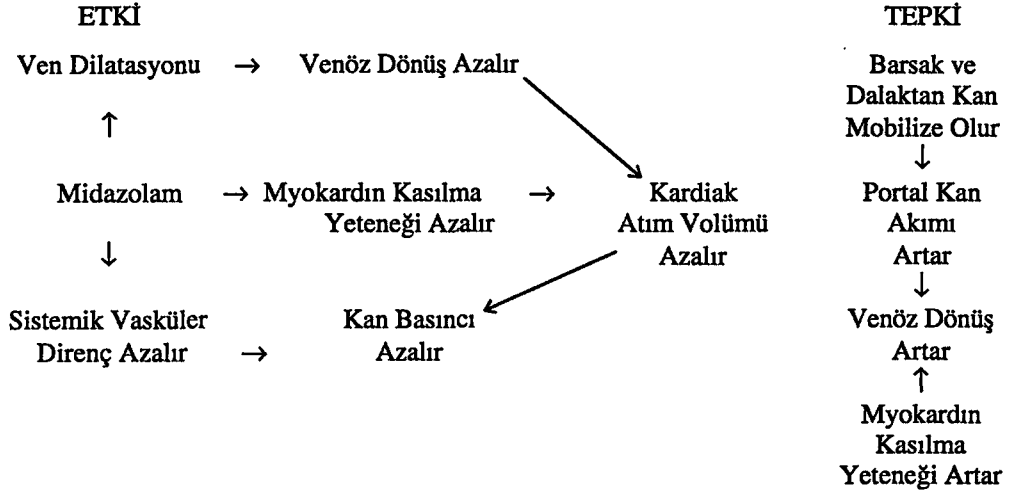


Klorür iyonlarının girişi hücrede hiperpolarizasyona neden olur. Bu şekilde hücrenin depolarize edilmesi zorlaşır. Nöronun uyarılması azalır.

Şekil 3: Mizadolamın etki mekanizması

Midazolam solunum sistemini etkiler, solunum depresyonu yapar (55).Bu etki merkezi sinir sistemi üzerinden gerçekleşir. Midazolamın intravenöz olarak verilen 0.075 mg/kg gibi sedatif etkili düşük dozları, CO₂'e solunum cevabını etkilememektedir. Diğer bir etkisi olan apnenin %17-18 arasında olduğu bildirilmiştir. Apne oluşumundaki faktörler, doz, enjeksiyon hızı ve opioid kombinasyonlarıdır. Ancak apne süresinin dozdan bağımsız olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak midazolam uygulamalarında belirgin bir solunum depresyonu olmamaktadır. Narkotik analjezikler ile kombine kullanıldığında solunum depresyonu artar. Bu durumdan narkotik analjezikler sorumludur (71, 74). Midazolamın ortaya çıkardığı solunum depresyonunu düzeltmede, antagonisti flumazenil, ventilasyon cevabını hızla yerine koymak sureti ile yararlı olmaktadır (9).

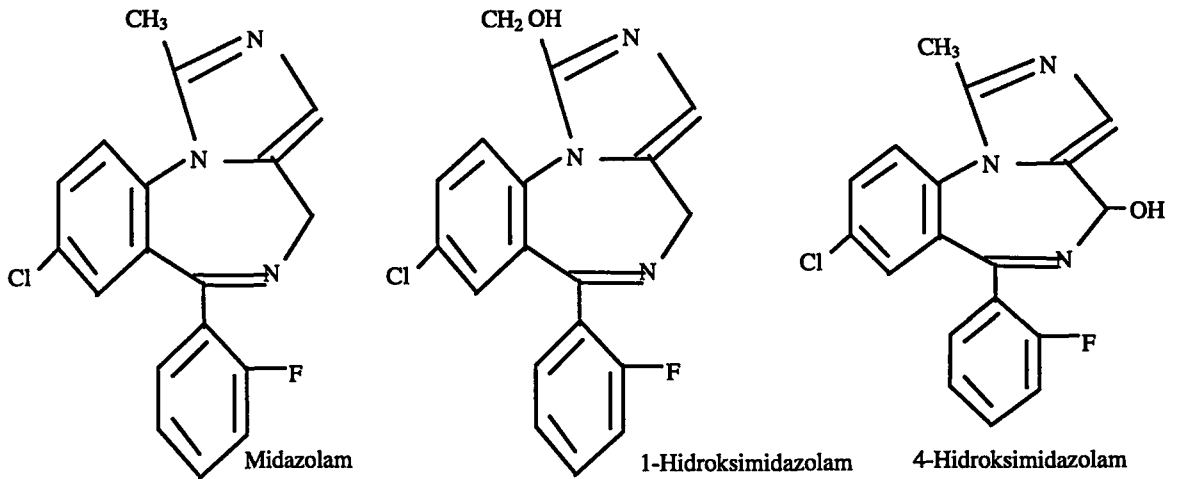
Midazolam kardiovasküler sistem üzerine etkisini sistolik ve diastolik kan basıncını azaltarak nabızı ise artırarak gösterir. Diazepamla kıyaslandığında midazolam kan basıncını daha fazla azaltır. Sistemik vasküler direnç ise daha az oranda azalır. Midazolamın kardiovasküler farmakolojisi dolaylı ve dolaysız refleks etkileri içerir (Şekil - 4). Midazolam sistemik vasküler direnci azaltır, venodilatasyona ve myokardın kasılma yeteneğinde azalmaya sebep olur. Bunun sonucunda kan akımında geçici değişiklikler ile kardiyak atım volümü ve kan basıncı azalır. Kan basıncındaki azalma barorefleks sistemini stimüle ederek barsak ve dalaktan kanın mobilize olmasına ve portal kan akımının artmasına sebep olur. Portal kan akımının artması venöz dönüşü ve myokardın kasılma yeteneğini artırarak kardiyak atım volümünün düzelmesine sebep olur (71).



Şekil - 4: Midazolamın kardiovasküler sisteme etkisi

3. Midazolamın Metabolizması ve Farmakokinetiği

Midazolam karaciğerde mikrozomal oksidatif mekanizmalar ile hidroksilasyona uğrar (Şekil - 5). Midazolamdaki imidazol halkası karaciğerde hızla okside olur. Bu oksidasyonun hızı diğer benzodiazepinlerin diazepin halkasının metilen grubunun oksidasyonundan çok daha hızlıdır. Oksidasyon sonucu oluşan temel metabolit 1-hidroksimidazolamdır, az bir kısmı da 4-hidroksi midazolamdır. Çok daha az miktarda 1,4 dihidroksimidazolamda, midazolam metabolitleri arasında bulunabilir. Bu metabolitler glukoronid konjugatları halinde idrarla atılır (71).



Şekil 5: Midazolamın oksidasyonu ile oluşan metabolitler

Midazolamın farmakokinetik özellikleri ilacın veriliş yoluna, hastanın yaşına, cinsiyetine, sağlık durumuna, bireysel farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Midazolam yüksek lipofilik özellik göstermesi nedeni ile intravenöz olarak verilişinden hemen sonra etkisini göstermektedir. İlaç hızla beyin omurilik sıvısına geçer. Midazolamın beyin dokusuna hızlı girişine paralel olarak klinik etkileri de hızla ortaya çıkar (71). Midazolamın farmakolojik klirensi, yani parçalanıp etkisini yitirmesi de çok hızlıdır. Eliminasyon yarı ömrünün 1-4 saat olduğu belirtilmektedir. Bu özellikleri nedeni ile midazolamın etkisi kısa sürer (4, 71, 80).

Midazolam %94-98 gibi büyük bir oranda plazma proteinlerine bağlanır. Tekrar edilen dozlar ile ilaç birikime uğrar (44, 71). Oral yoldan verildiğinde gastrointestinal sistemden hızla absorbe olur. Verilen dozun ancak %40-50'si etkin şekli ile dolaşıma girer. Bu nedenle oral doz intravenöz dozun iki katı olmalıdır. Ancak bu şekilde klinik etkinliği intravenöz uygulamanın etkinliğine eşit olur (71). Diğer taraftan oral midazolamın eliminasyon yarı ömrünün intravenöz ve rektal yolla verildiğindeki gibi olduğu gözlenmiştir. Bu da eliminasyon hızının veriliş yoluna bağlı olmadığını göstermektedir (71, 80).

Midazolam intranasal olarak verildiğinde, maksimum plazma konsantrasyonuna çok kısa bir sürede ulaşılır. Walbergh ve arkadaşları (99), 14 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklara 0.1 mg/kg intranasal midazolam vererek yaptıkları çalışmada, maksimum plazma konsantrasyonunu 72.2 ng/ml bulmuşlar ve bu konsantrasyona ulaşmak için geçen sürenin 10.2 dakika olduğunu belirtmişlerdir. Buna göre intranasal midazolam verildikten sonraki maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen yaklaşık 10 dakikalık sürenin, oral midazolam verildikten sonra geçen 60 dakikalık süreden altı kat daha az bir zaman, rektal midazolam verildikten sonra geçen 16 dakikadan ise, üçte iki kadar daha az bir zaman olduğu sonucuna ulaşılır (44, 80, 99).

Yüksek doz midazolamın plasentaya rahatlıkla geçerek fetüse ulaştığı bilinmekle birlikte fetüse olan etkisinin ne olduğu bilinmemektedir (71).

Midazolamın dolaşımında dağılım hacmi yaşlılarda bir miktar artar ve yaştan bağımsız olarak da kadınlarda daha fazladır. Şişman kişilerde yağ dokusuna yayılımı kolaylaştığından ilacın dağılım volümü artmaktadır (34). Dolayısıyla ilacın eliminasyon yarı ömrü oldukça uzar. Fakat total metabolik klirensi değişmez. Bu nedenle intravenöz uygulamalarda doz kilo oranında arttırılmalı fakat infüzyon ile verilirken doz total vücut ağırlığına göre değil, ideal kilo göz önüne alınarak ayarlanmalıdır. Zira intravenöz verilirken yağ dokusu ilacı absorbe ederek aktif dozun azalmasına sebep olur. Yağ dokusu tarafından absorbe edilen kısım sonradan dolaşıma katılır. Halbuki infüzyon ile verildiğinde sürekli birikim sözkonusu olacağından doz kesinlikle arttırılmaz (71).

Renal problemlili hastalarda plazma proteinlerine bağlanan midazolam miktarı azalmaktadır, dolayısı ile plazmada daha fazla miktarda serbest midazolam bulunur. Midazolam normal dozlarında verildiğinde hastalar farmakolojik olarak aktif normalden daha yüksek midazolam dozları ile karşı karşıya kalırlar. Bu nedenle midazolam renal problemlili hastalara daha düşük dozlarda verilmelidir (98).

Yaşlı hastalarda midazolamın eliminasyon yarı ömrü uzar. Yaşlılarda normal doz azaltılarak etkinlik sağlanır (34).

Eritromisin invitro olarak midazolamın metabolizmasını engeller. İntravenöz eritromisin verilen bir çocuğa, oral midazolam verildiğinde derin bir bilinçsizlik halinin ortaya çıktığı ileri sürülen bir bildiriden sonra, eritromisinin midazolamın farmakokinetik özellikleri üzerine olan etkilerinin araştırıldığı sistematik bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada önceden eritromisin verilen sağlıklı gönüllülere midazolam verildiğinde midazolamın klirensinin azaldığı, eliminasyon yarı ömrünün ise arttığı bulunmuştur. Bu

yüzden eritromisin alan hastalara midazolamın ya verilmemesini, ya da dozunun %50-75 arasında azaltılarak verilmesi gerektiği bildirilmiştir (63).

E. FLUMAZENİLİN BENZODİAZEPİN ANTAGONİZMİ

Flumazenil tesadüfen bulunmuş bir benzodiazepin antagonistidir.

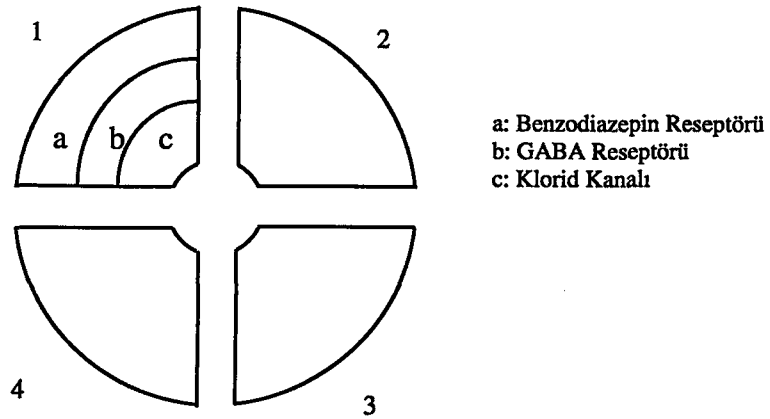
Benzodiazepinlerin daha selektif olmaları istenmiş bu yüzden araştırmalar anksiyolitik ve antikonvulsif etkileri baskın, fakat daha az sedatif ve kas gevşetici özellikli benzodiazepinler oluşturulması üzerine toplanmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen bileşiklerin invitro olarak benzodiazepin reseptörlerine yüksek düzeyde affinite gösterdikleri belirlenmiştir. Fakat bu bileşikler invivo olarak benzodiazepin benzeri aktiviteden uzaktırlar. Bunlardan flumazenil (RO 15-1788) klinikte kullanışlı bir benzodiazepin antagonisti olarak belirlenip geliştirilmiştir (67).

1. Flumazenilin Etki Mekanizması

Flumazenil de etkisini midazolam gibi birincil inhibitör nörotransmitter olan GABA reseptörleri ile benzodiazepin reseptörleri üzerinden fakat farklı etki biçimi ile göstermektedir.

GABA-benzodiazepin-klorid kanal kompleksi tetramerik molekül olarak postsinaptik membranda yerleşmiştir (Şekil - 6). Klorid kanal benzodiazepin ve GABA reseptörleri ile çevrilmiştir. Benzodiazepin reseptörlerinin aktivasyonu GABA reseptörlerinde yapısal değişikliklere neden olur. GABA böylece kendi reseptörüne daha kolay bağlanır. Bunların sonucunda klorid kanallarının açılma sıklığı artar. Hücreye klorid iyonu akışı olur. Dolayısıyla membranda hiperpolarizasyon gerçekleşir. Fizyolojik olarak benzodiazepinler GABA'nın inhibitör etkisini artırır. Benzodiazepin reseptörleri

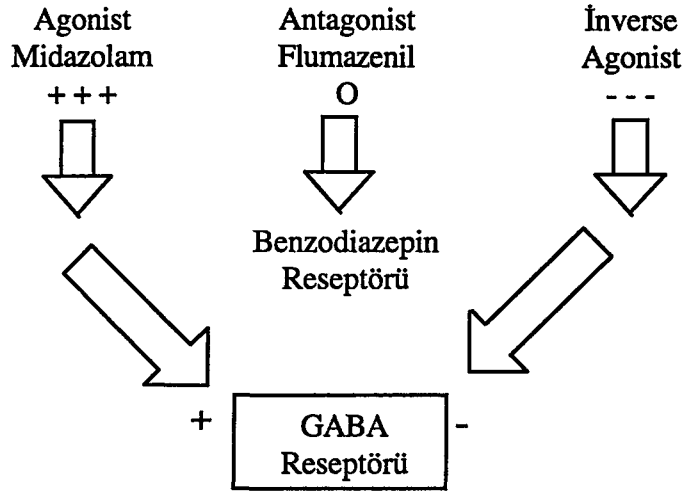
beyine yayılmıştır. Daha çok da serebral kortekste, limbik sistemde ve serebellar kortekste yerleşmiştir.



Şekil - 6: GABA-benzodiazepin ve klorid kanalı kompleksinin kuramsal şekli

Benzodiazepin reseptörünü etkileyen üç farklı etken vardır (Şekil-7). Agonistler GABA'nın etkisini artırır. Bu yolla inhibisyon artar. Bunlar tedavide kullanılan benzodiazepinlerdir. İnverse (ters) agonistler GABA'nın etkisini azaltırlar. Genelde bunlar anksiyojenik ve konvülsandır. β karbolinler ve tedavide kullanılmayan diğer benzodiazepinler bu özelliktedirler. Antagonistler ise reseptörlere gerçek bir etkinlik göstermeden bağlanırlar. Flumazenil benzodiazepin reseptörüne bu şekilde bağlanır ve gerçek bir benzodiazepin etkinliği göstermez. Flumazenil böyle bir spesifik antagonisttir. Flumazenil tedavideki benzodiazepinlerin bütün etkilerini antagonize eder (30, 31, 67).

Doza bağlı olarak flumazenilin midazolam antagonizmi karşılıklı olarak gösterilebilir (Şekil - 8). Midazolam düşük dozlarda anksiyolitik ve hafif sedatif etki gösterir. Daha yoğun bir sedasyon veya hipnoz için ise midazolamın dozu artırılmalıdır. Midazolamı antagonize edecek flumazenil ise dozu artırıldıkça ters etki gösterir. Yani önce hipnozu ortadan kaldırır dozu artırıldıkça hafif sedatif etkiyi ve antikonvulsif etkiyi ortadan kaldırır (67).



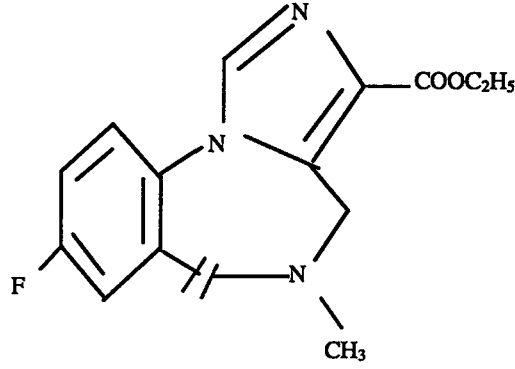
Şekil 7: Benzodiazepin reseptörünü etkileyen agonist, antagonistler ve inverse agonistler



Şekil - 8: Doza bağlı olarak midazolam ve flumazenil arasındaki karşılıklı etkiler

2. Flumazenilin Kimyasal Özellikleri

Flumazenil de yapısal olarak midazolam gibi bir imidazobenzodiazepindir. Midazolamdan temel farkı fenil grubu yerine karbonil grubuna sahip olmasıdır (Şekil 9).



Şekil - 9: Flumazenilin yapısal formülü

Flumazenilin klinik etkisi ilaç verildikten sonra bir dakika içinde başlar ve etkisi artarak devam eder (67).

3. Flumazenilin Farmakokinetiği ve Biyotransformasyonu

Flumazenilin eliminasyonu hızlıdır. Eliminasyon yarı ömrü 0.7-1.3 saat olarak bildirilmiştir. Flumazenilin dağılım yarı ömrü intravenöz olarak verilisinden sonra beş ya da beş dakikadan daha az bir zamandır. Flumazenil plazma proteinlerine nisbeten düşük değerlerde bağlanır (67, 92).

Flumazenilin hemen tamamı karaciğerde metabolize olur. Karaciğerde serbest karboksilik asit içeren formlar olan N-desmetil flumazenil, N-desmetil flumazenil asit ve N-flumazenil asite dönüşür. Bu metabolitler aktif değildir ve kan-beyin engelini geçemezler. Flumazenil son aşamada glukuronik asit ile konjuge edilerek idrarla atılır (92).

Oral flumazenilin absorpsiyon yarı ömrü 0.3 saattir ve biyoyararlanımı da %16 olarak oldukça düşüktür. Bu da hepatik klirensinin yüksek olmasına bağlıdır. Flumazenilin farmakokinetik özellikleri yaşla, cinsiyetle ve renal bozukluklarla önemli bir

şekilde değişmemektedir. Fakat karaciğer bozukluklarında flumazenilin klirensi azalır. İlacın etkileri uzayabilir. Flumazenilin farmakokinetik profili, birlikte verilen tedavide kullanılan benzodiazepinlerden etkilenmez (67).

4. Flumazenilin Etkileri

Flumazenilin toksisitesinin oldukça düşük olduğu belirtilmektedir. Maksimum olarak tolere edilebilen dozun klinik etkili doza oranı terapötik indeksi gösterir. Flumazenilin terapötik indeksi 3212 olarak hesaplanmıştır. Buna göre flumazenilin terapötik indeksi midazolamdan on kat daha fazladır (67).

Flumazenilin kardiovasküler sistem tarafından rahat tolere edildiği belirtilmektedir (67, 92). Özköse ve arkadaşları (66) yaptıkları çalışmada flumazenilin kalp atım sayıları ve arteriyel kan basınçlarında klinik önemi olmayan minimal düşüşler yaptığını fakat olguların tümünde değerlerin normal sınırlarda olduğunu belirtmişlerdir.

Bu bilgilere karşı flumazenilin kardiovasküler sistem üzerine olan etkisinin önemli bir biçimde tartışmalı olduğu da görülmektedir. Akut miyokard infarktüsü geçiren bir hastada, sedasyon amacı ile verilen morfin-diazepam kombinasyonu sonrası, 0.4 mg intravenöz flumazenilin ventriküler fibrilasyon, asistoli ve ölüme sebebiyet verdiği bildirilmiştir (45). Çelebioğlu ve arkadaşları (16) "Flumazenil Uygulaması Sonrası Oluşan Kardiak Arrest" başlıklı olgu bildirimlerinde, anestezi indüksiyonunda 15 mg midazolam kullandıkları bronkoalveolar karsinomlu hastanın, flumazenil ile sedasyonu antagonize edildiğinde, hastada derin bradikardi ve kardiyak arrest geliştiğini bildirmişlerdir. Resusitasyon sonunda klinik bulguları normale döndürülen hastanın 6 saat sonra ekstübe edildiğini de belirtmektedirler.

Flumazenilin solunum sistemi üzerine olan etkileri de ciddi biçimde tartışmalıdır. Flumazenilin benzodiazepinlerin ortaya çıkardığı solunum depresyonunda

iyileşme yaptığı belirtilmektedir. Flumazenilin benzodiazepinlerin ortaya çıkardığı apneyi geri döndürmede ya da önlemede önemli olduğu da belirtilmektedir. Blouin ve arkadaşları (9), midazolamın ortaya çıkardığı solunum depresyonunun tedavisinde flumazenilin kullanımının gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Benzodiazepinler tarafından indüklenen solunum depresyonunun bazı komponentleri flumazenil tarafından tersine çevrilirken; opioidler ile birlikte kullanılan flumazenilin ise hafif bir solunum depresyonu yaptığı da belirtilmektedir (92). Oysa midazolama bağlı gelişen solunum depresyonunun, flumazenil ile antagonize edilemediği veya kısmen antagonize edilebildiği ve buna bağlı olarak komplikasyonların ortaya çıkabileceği de öne sürülmüştür. Hastalara çeşitli ilaç kombinasyonlarının uygulandığı hallerde ise sempatik ve parasempatik aktivitenin etkilendiği, ancak bu tip hastalara uygulanan flumazenilin kardiyak arreste tek başına sebep olup olmadığı tartışmaya açık tutulmuştur (16).

Flumazenilin sağlıklı deneklerde serebral kan akımını doğrudan etkilemediği belirtilmektedir. Yine de kafa travmalı hastalarda intrakranial etkilerinin de olduğu vurgulanmaktadır. Bu yüzden flumazenilin kafa travması geçirmiş hastalarda kullanılmaması gerekir (67).

Flumazenil hafıza ve belleği etkiler. Öğrenme ve belleği artırır. Midazolamın oluşturduğu amneziyi ortadan kaldırır. Flumazenilin bu etkisinden uyanç (arousal)taki artışın da sorumlu olabileceği belirtilmiştir (30, 32, 92).

Flumazenil klinikte esas olarak benzodiazepinlerin farmakolojik etkilerini tersine çevirmek için kullanılır. Benzodiazepinlerden sonra verildiğinde, süratle (dakikalar içinde) sedasyon, motor koordinasyonda bozukluk, kas reflekslerinin azalması ve amnezi gibi benzodiazepin etkilerini ortadan kaldırır (14, 30, 87, 92).

Flumazenilin benzodiazepin overdozu sonrası gelişen komada intravenöz 1 mg'ın altındaki dozlarının bile şuuru açtığı ve hastada belirgin iyileşme sağladığı

belirtilmektedir. Benzodiazepin overdozunda 0.5-3 mg flumazenil 0.3 mg ile 0.5mg dozlar halinde verilebilir. Toplam 5 mg flumazenil verildiği halde eğer herhangi bir etki hala ortaya çıkmadı ise ilave flumazenil verilmesinin iyileşme yönünde bir katkı oluşturmayacağı belirtilmektedir. Flumazenil benzodiazepinlerin santral etkisini bloke etme yeteneğine bağlı olarak bilinmeyen reaksiyonların teşhisinde de yardımcı olabilir (67, 92). İntravenöz 1-2 mg flumazenil ile benzodiazepinlerin neden olduğu komayı süratli bir şekilde teşhis etmek mümkündür (92).

Thomson ve arkadaşları (87) sedasyon amacı ile intravenöz olarak toplam 0.75mg/kg midazolam vererek lokal anestezi altında yaptıkları gömülü yirmi yaş dişi çekimi sonrasında hastanın derlenmesinde flumazenilin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada titre edilerek verilen flumazenilin ortalama dozu 0.2 mg olmuştur. Verilen flumazenil miktarı ise en az 0.1 mg en çok ise 0.4 mg olarak belirtilmiştir. Çalışmada flumazenil derin sedasyondaki hastaların stabilizasyonuna yardımcı olan ve bu hastalarda uyancı sağlamada acil olarak düşünülmesi gerekli olan ilaç olarak belirtilmiştir. Yine yetersiz ilaç metabolizması sonucu sedasyon uzadığında da acil kullanılması gereken ilaç olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca flumazenilin sedasyonla birlikte lokal anestezi altında poliklinikte uygulanabilen cerrahi girişimler sonrasında hastanın hızla uyanmasını sağlamadaki yararı belirtilmiştir.

Flumazenil ile tedavide bireysel doz ayarlaması yapılmalıdır. Bu özellikle intravenöz kullanımda önemlidir. Flumazenil intravenöz enjeksiyon yoluyla verilebileceği gibi %5 glukoz veya serum fizyolojik ile seyreltilerek intravenöz infüzyonla da verilebilir. Tercih edilmesi gereken başlangıç intravenöz dozu 0.2 mg'dır. İntravenöz enjeksiyonun 15 saniyeden daha uzun bir süre içinde yavaş olarak yapılması gerekir. Bu doz benzodiazepinlerin terapötik etkilerinin antagonizması için de yeterlidir. Eğer 60 saniye içinde bir cevap alınamaz ise doz 60'ar saniyelik aralıklar ve 0.1 mg'lık ilaveler ile 1 mg'a kadar çıkabilir. Benzodiazepin intoksikasyonlarında, tek doz flumazenilin etki süresinin

yaklaşık bir saat olduğu göz önüne alınarak, intravenöz 0.1-0.4 mg/saatlik ilaveler ile etki süresi uzatılabilir.

Flumazenil kullanımında bulantı, kusma, ajitasyon, göz yaşı salgısında artma, anksiyete, üşüme duygusu (ürperti, soğukluk hissi), baş dönmesi, palpasyon, tremor, istemsiz hareketler, rahatsızlık, bağırma, ağlama gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Flumazenil tedavisi esnasında bir diğer önemli sorun da benzodiazepin etkilerinin hızla tersine çevrilmesine bağlı olarak alkol ve benzodiazepin bağımlılarında yoksunluk belirtilerinin ve epileptiklerde konvülsiyonların ortaya çıkabilmesidir (67, 92).

Flumazenilin gebelerde kullanımı tavsiye edilmez (92). Collins ve arkadaşları (14) flumazenili dört aylık erkek çocukta uygulanan midazolam sedasyonu sonrasında kullanmışlardır. Fakat flumazenilin çocuklardaki ve emzirenlerdeki kullanım emniyeti ile ilgili bilgi olmadığını da vurgulamışlardır. Flumazenil ile trisiklik antidepresanlar arasında şiddetli bir etkileşme söz konusudur. Benzodiazepinler ile birlikte trisiklik antidepresan olarak intoksikasyona girmiş vakalarda, flumazenil sonrası şiddetli nöbetler, bradikardi, asistoli, taşikardi, aritmi, epileptiklerde nöbetlerin şiddetlenmesi ve konvülsiyonların presipitasyonu gibi ciddi problemler ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu nedenlerle trisiklik antidepresan kullananlarda flumazenil kontrendikedir (92).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dişhekimliği Bilimleri Merkezi Diş ve Ağız Cerrahisi Bilim Dalına başvuran 30 yetişkin ve 60 çocuk hasta üzerinde olmak üzere iki gruptaki hastalara farklı gereç ve yöntemler uygulanarak yürütülmüştür.

1. Dental Anksiyete Bildiren Yetişkin Hastalarda Bilinçli Midazolam Sedasyonu Uygulaması

Çalışmanın yetişkin hastalarla yürütülen bölümünde Amerikan Anesteziyologlar Birliği'nin (American Society of Anesthesiologists-ASA) sınıflamasında I-II grubuna uyan 17-62 yaşları arasında 19'u kadın, 11'i erkek toplam 30 olgu çalışmaya alınmıştır.

Preoperatif ve postoperatif VAS değerinin tesbiti için ön ve arka yüzünde 100 mm'lik VAS bulunan kartlar kullanılmıştır (Şekil-10,11). Preoperatif olarak VAS ile yetmiş ve üzerinde anksiyete bildiren hastalar anksiyete problemlili hastalar olarak değerlendirilip çalışmaya alınmıştır.

Çalışma öncesinde bilinçli sedasyon ile ilgili olabilecek muhtemel rahatsızlıklar, işlemin yararlılığı ve riskleri bütün açıklığı ile yetişkin hastalara açıklanmıştır. Araştırma öncesi yetişkin hastaların bilgilendirilmiş onayları alınmıştır. Hastaların anamnezleri alındıktan sonra, gereken hastalar için laboratuvar tetkikleri ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dahiliye Anabilim Dalından konsültasyon istenmiştir. Hastalara işlemde en az 6-8 saat önce midenin boşalabilmesi için gıda ve su almamaları gerektiği söylenmiştir. Lokal anestezi için 1/200.000'lik adrenalin içeren %4'lük artikain (Ultracain DS-Hoechst) ampül kullanılmıştır. Bilinçli midazolam sedasyonu uygulanacak hastaların sedasyon dereceleri Ramsay ve arkadaşları (69) tarafından geliştirilen skorlama sistemi ile gözlenmiştir (Tablo - II).

PREOPERATİF VİZÜEL ANALOG SKALA

Kendinizi aşağıdaki çizginin neresinde hissediyorsunuz?

0 100

Çok Rahatım Çok Endişeliyim

Şekil-10: VAS kartın önyüzü.

POSTOPERATİF VİZÜEL ANALOG SKALA

Aynı koşullarda aynı operasyonu tekrar yaptırarak olsanız kendinizi aşağıdaki çizginin neresinde hissedersiniz?

0 100

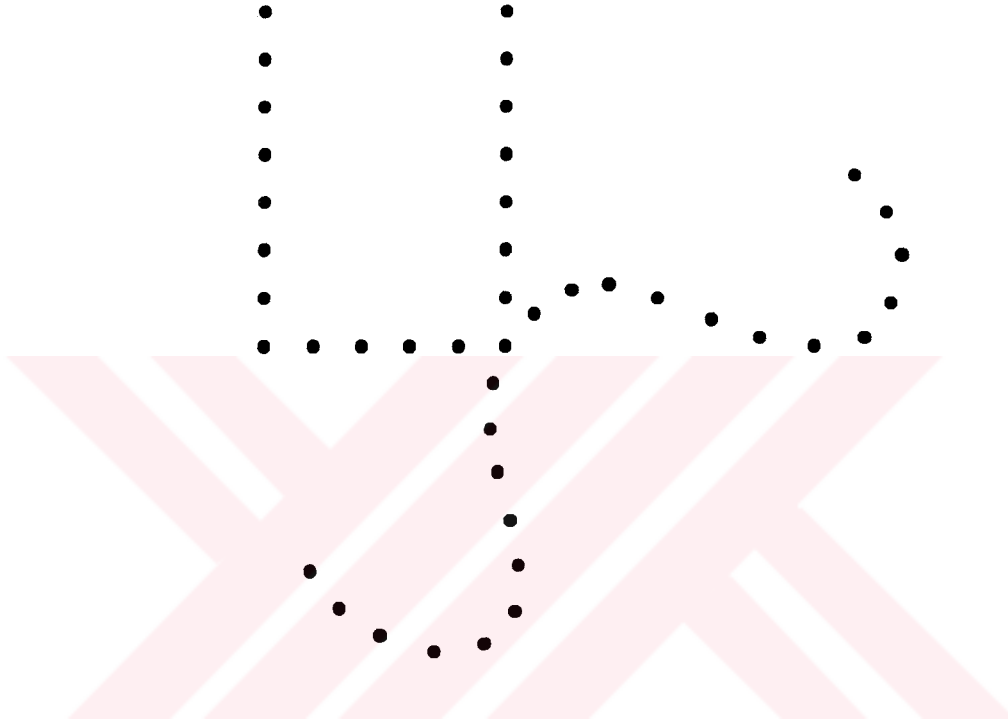
Çok Rahat Çok Endişeli

Şekil-11: VAS kartının arkayüzü.

Tablo-II: Ramsay ve arkadaşları tarafından geliştirilen skorlama sistemi ile hastaların sedasyon düzeyleri

1. Sinirli ajite ve/veya huzursuz hasta,
2. Koopere, oryante ve sakin hasta,
3. Sadece emirlere uyan hasta,
4. Uyuyan, glabellaya vurma veya yüksek sese hemen cevap veren hasta,
5. Uyuyan, glabellaya vurma veya yüksek sese yavaş cevap veren hasta,
6. Bu uyarılara hiç cevap vermeyen hasta.

Bilinçli midazolam sedasyonu uygulanacak anksiyete problemlili ($VAS \geq 70$ olan) 30 yetişkin hastaya işlemden önce Triger nokta testi (Şekil-12) uygulanmıştır (61). Triger nokta testi derlenme sonrasında tekrarlanarak hastanın kliniğimizden ayrılması kararında yardımcı olarak kullanılmıştır. İntravenöz sedasyon için 5mg/ml midazolam veya 15mg/3ml midazolam (Dormicum-Roche) kullanılmıştır.



Şekil 12: Triger nokta testi (61).

Bütün olguların sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı ve nabızları işlemden önce, ilaç verildiğinde ve işlem süresince Colin Press Mate Vital Signs Monitor ile oksijen saturasyonları ise Palco Model 340 pulsoksimetresi ile (Şekil 13) çalışma süresince izlenmiştir. Komplikasyon ihtimaline karşı kardiopulmoner canlandırmada hazır olması gereken ilaçlar, flumazenil, adrenalin, noradrenalin, kalsiyum tuzları, atropin, isoproterenol, dopamin, efedrin, lidokain, propranolol, nitroprüssid, nitrogliserin, tiyopental, kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem), kas gevşeticiler,

sodyum bikarbonat, kortikosteroidler, diüretikler, heparin, morfin, intravenöz sıvılar hazır bulundurulmuştur. Kardio-pulmoner canlandırma için sürekli hazırlıklı olunmuştur.

Her hastaya ön koldan veya el sırtından ven boyutlarına uygun kateterle %0.9'luk sodyum klorür infüzyonuna başlanmıştır. Bilinçli sedasyon için midazolam ençok toplam 0.1 mg/kg dozunda olacak şekilde operasyondan 5-10 dakika önce 2.5 mg başlangıç dozunda verilmiştir. Gerektiğinde 1 mg'lık dozlar en az 2 dakika aralıklarla titre edilerek verilmiştir. İntravenöz enjeksiyonun yavaş yapılmasına özen gösterilmiştir. Yavaş intravenöz enjeksiyon sağlamak için yaklaşık olarak 30 saniyede ancak 1 mg ilaç verilmiştir. Yaşlı hastalarda ise başlangıç dozu 1-1.5 mg'a düşürülmüştür. Başlangıç dozu verildikten sonra hastalara ilaç enjeksiyonunda ağrı veya rahatsızlık hissedip hissetmediği sorulmuştur. Hastanın cevabı var veya yok olarak belirlenmiştir. Olguların lokal anesteziyi kabulü; 1 puan: iyi, 2 puan: orta, 3 puan: kötü olarak değerlendirilmiştir. Operasyon koşulları 1 puan: çok iyi, 2 puan: iyi, 3 puan: orta, 4 puan: kötü olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler operasyonu yapan aynı cerrah tarafından yapılmıştır. Olgulardaki yan etkiler ilaç verildikten sonra disinhibisyon reaksiyonları (ajitasyon, heyecan, telaş, hareketsiz kalamama, irritasyon), bulantı, kusma, konuşma bozukluğu, baş ağrısı, terleme, bradikardi, ptozis, baş dönmesi, diplopi, konfüzyon, aşırı tükürük artışı veya azalışı, öksürük, hıçkırma, öfori, histeri, emosyonel ağlama ve diğer yan etkiler olarak değerlendirilmiştir.

Yetişkin hastaların amnezi düzeylerini belirlemek için hasta ayrılmadan önce aşağıdaki sorular sorulmuştur.

1. Ameliyathaneye girişinizi hatırlıyor musunuz?
2. Ağıza enjeksiyon yapıldığını ve dişinizin çekildiğini (ya da yapılan cerrahi işlemi) hatırlıyor musunuz?
3. Ağızınızda dikiş atıldığını hatırlıyor musunuz?

Bütün gözlemler Ek I'deki forma kaydedilmiştir. Yetişkin hastalar tam olarak uyanmalarından sonra en az bir saat izlenmiştir. Daha sonra gerekli önerilerde bulunarak ve 24 saat sonra kontrole çağırılarak refakatçileri ile birlikte gönderilmişlerdir. Kontrole geldiklerinde kendilerine aşağıdaki sorular sorularak önem taşıyan cevaplar gözlem formunun notlar bölümüne kaydedilmiştir (Ek-1).

1. Eve nasıl gittiğinizi hatırlıyor musunuz? Yalnız mı gittiniz yoksa size biri eşlik etti mi?
2. Evde bulantı ve kusmanız oldu mu?
3. Herhangi bir zamanda uyku hissettiniz mi (İlaçtan sonra)?
4. Kendinizi uykulu hissettiniz ise rüya gördünüz mü?
5. Eğer rüya görüp hatırlıyorsanız, gördüğünüz rüya kabus şeklinde mi idi?
6. İştah kaybı oldu mu?
7. Baş ağrısı oldu mu?
8. Baş dönmesi hissettiniz mi?
9. Herhangi bir ağrınız oldu mu? Olduysa nerede?
10. Aynı şartlarda aynı operasyonu tekrar yaptırır mıydınız?

Hastaların bir hafta sonra tekrar kontrole gelmeleri istenmiştir. Geldiklerinde aynı şartlarda aynı operasyonu tekrar yaptırılmaları halinde kendilerini nasıl hissedecekleri sorulmuştur. Kendilerinden VAS kartının arka yüzünü işaretlemeleri istenmiştir (Şekil - 11). Bu şekilde operasyon sonrası VAS değerleri elde edilmiştir.

Bilinçli midazolam sedasyonu uygulanan anksiyete problemlili yetişkin hastalara ait veriler istatistiksel yöntemler ile değerlendirilmiştir (85). Operasyon öncesi ve sonrası VAS değerleri arasındaki farklılıklar aranmıştır. Operasyon sonrası VAS değerinde beklenen muhtemel değişikliğin doğru yorumlanabilmesi için VAS değerleri 0 ile 100 arasında değişen ve sadece lokal anestezi altında operasyon uygulanan 16-60 yaşları

arasında 18'i kadın 12'si erkek toplam 30 hastaya anket uygulanmıştır. Anket uygulanan hastalar tam bir kontrol grubu olarak değerlendirilmemiştir sadece lokal anestezi altında operasyon yapılacak hastalara operasyondan önce VAS kartının ön yüzü gösterilmiştir (Şekil-10). Operasyondan bir hafta sonra ise hastalara VAS kartının arka yüzü gösterilmiştir (Şekil-11). Bildirilen değerler kaydedilmiş sadece lokal anestezi altında operasyona alınan hastaların preoperatif ve postoperatif VAS değerleri arasındaki farklar bilinçli midazolam sedasyonu altında operasyona alınan hastaların preoperatif ve postoperatif VAS değerleri arasındaki farklar ile karşılaştırılmıştır. Böylece bilinçli midazolam sedasyonunun yetişkin hastaların dental anksiyete düzeylerinde oluşturacağı muhtemel değişikliğin daha doğru değerlendirilebilmesine çalışılmıştır.

2. Sedasyon Gerektiren Pediatrik Hastalarda Oral veya Rektal Midazolam Uygulamalarının Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmanın çocuk hastalarla yürütülen bölümünde, çalışmaya yaşları 2-9 arasında değişen 27 kız, 33 erkek olmak üzere ASA I toplam 60 çocuk hasta alınmıştır.

Çalışmaya Frankl ve arkadaşları (27) tarafından geliştirilen ölçeğe göre (Tablo-III) işlem öncesi davranış skoru 1 veya 2 olan dişçekimi veya küçük ağız cerrahisi yapılacak tedavi öncesi uyumsuz davranış gösteren çocuk hastalar alınmıştır.

Çalışma öncesinde uygulama ile ilgili olabilecek muhtemel rahatsızlıklar, işlemin riskleri ve yararlılığı bütün açıklığı ile çocuk hastaların anne ve babalarına açıklanmış ve izinleri alınmıştır. Bütün hastalar için Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalından konsültasyon istenmiştir. İşlemden önce 6 yaşından küçük çocukların 6 saat, 6 yaşından büyük çocukların ise vücut ağırlıklarına göre 6-8 saat aç kalmaları gerektiği anne ve babalarına söylenmiştir. Rastgele seçilen 30 hastaya işlemden 20-30 dakika önce 0.5 mg/kg oral midazolam eşit oranda sulandırılarak verilmiştir. Rastgele seçilen diğer 30 kişilik gruba ise 0.35 mg/kg rektal midazolam aplikatörü ile

uygulanmıştır (Şekil - 14). Bütün olguların oksijen saturasyonları işlem başlangıcından sonuna kadar Palco Model 340 pulsoksimetresi ile sistolik, diastolik arter basınçları, ortalama arter basıncı ve nabızları ise Colin Press Mate Vital Signs monitör ile çalışma süresince izlenip, kayıt edilmiştir (Şekil-13). Oksijen tüpü, steteskop, laringoskop, entübasyon tüpleri ve ambu cihazı ile flumazenil, adrenalin, efedrin, atropin, sodyum bikarbonat, kalsiyum, antihistaminik, hidrokortizon, antiemetik ve aminofilin ampulleri içeren müdahale seti olası bir komplikasyona karşı hazırlanarak işlem süresince hazır bulundurulmuştur. Oluşabilecek komplikasyonlarda anında müdahaleye imkan verecek damar yolunun oluşturulması için mayi setleri ve kelebek iğneler hazır bulundurulmuştur. Lokal anestezi için 1/200.000'lik adrenalin içeren %4'lük artikain ampül kullanılmıştır.

Tablo III: Frankl ölçeği

Bölüm	Sınıflama	Tanım
1	Kesinlikle Olumsuz	Tedaviyi kabul etmeyen, ağlayan, korkan, belirgin karşı gelme eğilimi olan.
2	Olumsuz	Tedaviyi gönülsüz kabul eden, belirgin olmayan bazı olumsuz davranışlar gösteren.
3	Olumlu	Tedaviyi kabul eden, fakat tedbirli davranan, uyum isteği olsa da bazı şüpheleri olan.
4	Kesinlikle Olumlu	İşlemi tam kabul eden, hekimle uyum içinde olan.

Hastaların sedasyon dereceleri yetişkin hastalarda olduğu gibi Ramsay ve arkadaşları (69) tarafından geliştirilen skora sistem ile gözlenmiştir (Tablo - II).



Şekil 13: Colin Press-Mate vital signs monitör ve Palco Model 340 pulsoksimetresi.



Şekil 14: Rektal uygulamada kullanılan aplikatör ve midazolam ampülü (Dormicum-Roche).

Olguların oral veya rektal midazolam uygulamasını kabulü;

1 puan: çok iyi,

2 puan: iyi (herhangi bir savunma reaksiyonu yok),

3 puan: orta (hafif bir savunma reaksiyonu var ve ağlıyor),

4 puan: kötü olarak değerlendirilmiştir.

Lokal anesteziyi kabulü;

1 puan: iyi (herhangi bir savunma reaksiyonu yok),

2 puan: orta (hafif bir savunma reaksiyonu var),

3 puan: kötü olarak değerlendirilmiştir.

Operasyon koşulları,

1 puan: çok iyi,

2 puan: iyi (herhangi bir savunma reaksiyonu yok),

3 puan: orta (hafif bir savunma reaksiyonu var ve ağlıyor),

4 puan: kötü (ağlıyor, sık sık savunma reaksiyonu gösteriyor) olarak değerlendirilmiştir.

Olguların amnezi düzeyleri de sedasyonun yoğun olarak izlendiği sürede gösterilen basit çizimli ev, zürafa ve kaplumbağa resimlerinin hatırlanıp hatırlanmaması sonucuna göre değerlendirilmiştir. Olgulardaki yan etkiler ise ilaç verildikten sonra, disinhibisyon reaksiyonları (ajitasyon, heyecan, telaş, hareketsiz kalamama, irritasyon), bulantı, kusma, konuşma bozukluğu, baş ağrısı, terleme, bradikardi, ptosis, baş dönmesi, diplopi, hipoksi, aşırı tükürük artışı ve azalışı, öksürük, öfori ve diğer yan etkiler olarak değerlendirilmiştir. Gözlemler Ek I'deki forma kaydedilmiştir. İki gruba ait veriler istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır. İki grup arasındaki farklılıklar aranmıştır.

EK I: BİLİNÇLİ SEDASYON GÖZLEM FORMU

Adı-Soyadı : Protokol No :
Yaş : Kilo :
Adres : Telefon :
Operasyon Tarihi : Kontrol Tarihi :
Anamnezine Ait Önemli Bilgiler: İzin :
Sağlık Durumu : ASA I (), Veya : VAS-Preoperatif : () Postoperatif ()
Cerrahi İşlem :
Operasyon Başlangıcı ve Bitişi (saat) :
Verilen ilaç : mg/kg Midazolam
Veriliş Yolu :
Lokal Anestezi-Etkili İlaç : Vazokonstriktör:
Frankl Davranış Skoru (Çocuk:0-12 Yaş): 1(), 2(), 3(), 4()

	Preop.	İlaç Verilince	10 dk.	20 dk.	30 dk.	40 dk.	50 dk.	60 dk.	Tedavi Bitimi	Ayrılg
Sistolik A.B										
Diastolik A.B										
Ortalama A.B										
Nabız										
Solunum Sayısı										
SaO ₂										

ÇOCUK (1-12 Yaş)					
Rektal veya Oral Uygulamayı Kabul		Lokal Anesteziyi Kabul		Operasyon Koşulları	
1- Çok iyi		1- İyi		1- Çok iyi	
2- İyi		2- Orta		2- İyi	
3- Orta		3- Kötü		3- Orta	
4- Kötü				4- Kötü	

YETİŞKİN					
Enjeksiyonda Ağrı		Lokal Anesteziyi Kabul		Operasyon Koşulları	
Var		1- İyi		1- Çok iyi	
Yok		2- Orta		2- İyi	
		3- Kötü		3- Orta	
				4- Kötü	

SEDASYON DÜZEYİ	0	10 dk.	20 dk.	30 dk.	40 dk.	50 dk.	60 dk.
1							
2							
3							
4							
5							
6							

Yan Etkiler:

Amnezi (Çocuk 1-12 Yaş)	
..... resmini	
Hatırladı	
Hatırlamadı	

Amnezi Yetişkin	Evet	Hayır
1. Ameliyathaneye, girişinizi hatırlıyor musunuz?		
2. Ağıza enjeksiyon yapıldığını ve dişinizin çekildiğini ya da yapılan cerrahi işlemi hatırlıyor musunuz?		
3. Ağızınızda dikiş atıldığını hatırlıyor musunuz?		

NOT:

BULGULAR

1. Dental Anksiyete Bildiren Yetişkin Hastalarda Bilinçli Midazolam Sedasyonu Uygulamasına Ait Bulgular

Operasyon öncesi VAS ile 70 ve daha fazla anksiyete bildiren yetişkin hastalara ait demografik veriler Tablo-IV’de sunulmuştur.

Tablo - IV: Olguların demografik verileri

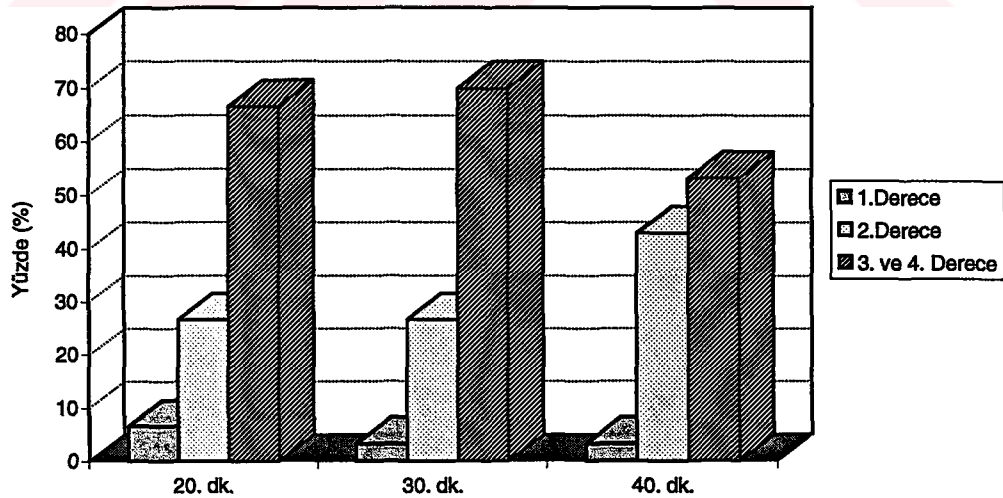
		İntravenöz Midazolam Sedasyonu (n=30)
Yaş (ort. yıl \pm Sx)		27.067 \pm 1.794
Cinsiyet	Kadın	19
	Erkek	11
Ağırlık (ort. kg \pm \bar{Sx})		62.6 \pm 2.126
Anksiyete VAS (mm)	Preoperatif (Ort. mm \pm \bar{Sx})	80.533 \pm 1.971
	Postoperatif (ort.mm \pm \bar{Sx})	38.367 \pm 6.157
Verilen Ortalama İlaç Miktarı (mg/kg \pm \bar{Sx})		0.0895 \pm 0.0925

Olguların zamana göre sedasyon dereceleri Tablo - V’dedir. Olguların sedasyonun yoğun olarak izlendiği 20. dk, 30. dk. ve 40. dakikalardaki sedasyon düzeyleri Şekil-15’de gösterilmiştir. Hiçbir olguda 5. derece ve 6. derece sedasyon görülmemiştir. 20. dakikada 3 (%10), 30.dakikada 3(%10), 40.dakikada ise 1 (%3.3) hastada 4. derecede sedasyon izlenmiştir. 30.dakikada 3.derece ve 4. derece sedasyon düzeyindeki olgular toplam 21(%70) olarak bulunurken, 20. dakikada 20 (%66.6), 40.

dakikada ise 16 (%53.3) olgu aynı düzeyde sedasyon göstermiştir. 3. ve 4. derece sedasyon görülme bakımından sedasyonun yoğun izlendiği 20. dakika, 30. dakika ve 40.dakikalar arasındaki farklılıklar aranmıştır. Verilere Tek Değişkenli Düzenlerde Ki-Kare testi uygulanmıştır. 3. ve 4. derece sedasyon görülme bakımından 20. dakika, 30. dakika ve 40.dakikalar arasında fark bulunmamıştır ($\chi^2=0.732$, $p>0.05$).

Tablo V: Olguların zamana göre sedasyon dereceleri

		Sedasyon Dereceleri						Toplam
		1	2	3	4	5	6	
Preoperatif	0	28 (%93.3)	2 (%6.6)	-	-	-	-	30
İlaç Verildikten Sonraki	10 dk.	2 (%6.6)	19 (%63.3)	9 (%30)	-	-	-	30
	20 dk.	2 (%6.6)	8 (%26.6)	17 (%56.6)	3 (%10)	-	-	30
	30 dk.	1 (%3.3)	8 (%26.6)	18 (%60)	3 (%10)	-	-	30
	40 dk.	1 (%3.3)	13 (%43)	15 (%50)	1 (%3.3)	-	-	30
	50 dk.	1 (%3.3)	17 (%56.6)	12 (%40)	-	-	-	30
	60 dk.	1 (%3.3)	20 (%66.6)	9 (%30)	-	-	-	30



Şekil 15: Olguların 20, 30 ve 40. dakikalardaki sedasyon düzeyleri

Olguların lokal anesteziyi kabullerine ait veriler Tablo-VI'da gösterilmiştir. Olguların 27 (%90)'si lokal anesteziyi iyi kabul etmiştir.

Tablo-VI: Olguların lokal anesteziyi kabulü

Lokal Anesteziyi Kabul	Olgu Sayısı	Yüzde
İyi (1)	27	%90
Orta (2)	3	%10
Kötü (3)	-	-

Olguların operasyon koşulları Tablo-VII'de gösterilmiştir. Operasyon koşulları 29(%96.6) olguda çok iyi ve iyi olmuştur.

Tablo-VII: Olguların operasyon koşulları

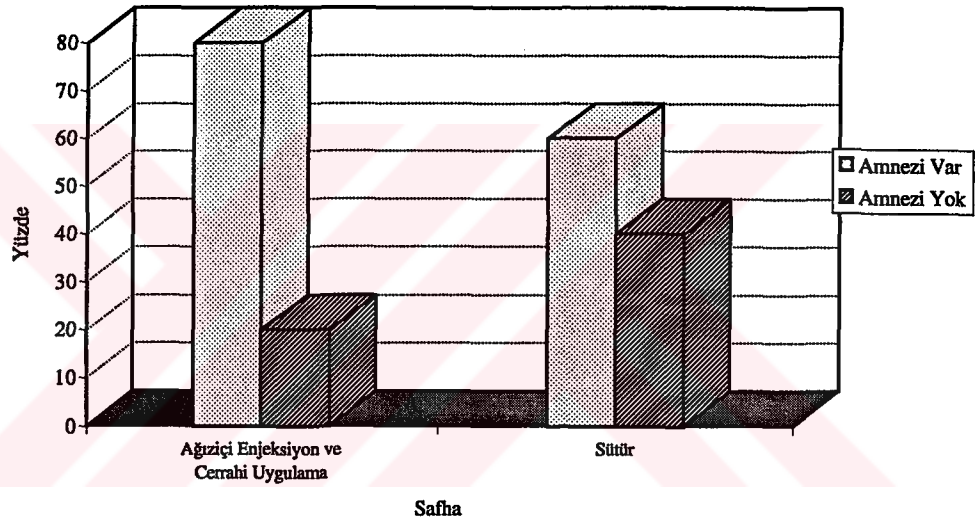
	Olgu Sayısı	Yüzde
Çok İyi (1)	16	%53.3
İyi (2)	13	%43.3
Orta (3)	1	%3.3
Kötü (4)	-	-

Olguların ağız içi enjeksiyon ve cerrahi uygulama safhaları ile sütür işlemi safhalarındaki amnezi durumu Tablo-VIII ve Şekil 16'da gösterilmiştir. Verilere Bağımlı Gruplarda Ki-Kare Testi uygulanmıştır.

Amnezi yönünden iki safha arasında fark bulunmuştur ($\chi^2=6$, $p<0.05$).

Tablo VIII: Olguların ağızıçi enjeksiyon ve cerrahi uygulama safhası ile sütür işlemleri safhasına göre amnezi durumu

Ağızıçi Enjeksiyon ve Cerrahi Uygulama Safhalarında Amnezi	Sütür İşlemi Safhasında Amnezi		
	Var	Yok	Toplam
Var	18	6	24
Yok	0	6	6
	18	12	30



Şekil 16: Olguların safhalara göre amnezi durumu

Midazolamın intravenöz yolla verilmesi sırasında olguların bildirdikleri ağrı ve rahatsızlık Tablo-IX'da gösterilmiştir. Midazolam intravenöz yolla verildiğinde 29 (%96.6) olguda herhangi bir ağrı veya rahatsızlık olmamıştır.

Tablo IX: Midazolam enjeksiyonu sırasında bildirilen ağrı ve rahatsızlık

	Olgu Sayısı	Yüzde
Var	1	%3.3
Yok	29	%96.6
Toplam	30	

Midazolam uygulamasını takiben olguların 21 (%70)'inde hiçbir yan etki görülmemiştir. Olguların 9(%30)'unda gözlenen yan etkiler Tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo X: İntravenöz midazolam uygulaması sonrası görülen yan etkiler

Yan Etki	Olgu Sayısı	Yüzde
Konuşma Bozukluğu	6	%46.1
Diplopi	4	%30.7
Baş Dönmesi	2	%15.38
Emosyonel Ağlama	1	%7.69
Toplam Yan Etki	13	

Yan Etki Gözlenen Hasta Sayısı 9 (%30)

(Hastaların bazılarında birden fazla yan etki birlikte görülmüştür.)

Hastalarımız operasyondan sonraki gün kontrole çağrılıp, kendilerine daha önce hazırlanan sorular sorulmuştur. Buna göre; olguların 28(%93.3)'i aynı şartlarda aynı operasyonu tekrar yaptırabileceklerini belirtmişlerdir. Uygulama sonrasında evde 19(%63.3) olgu uyku hissedip uyuduğunu belirtmiştir. Rüya gördüğünü bildiren olgu

sayısı ise yalnızca 1(%3.3) olmuştur. Olgulardan 13(%43.3)'ü evde başağrısı ve 12(%40)'si de baş dönmesi hissettiğini belirtmiştir. Evde bulantı ve kusma olduğunu ise 2(%6.6) olgu belirtmiştir.

Bilinçli midazolam sedasyonu altında operasyonları yapılan anksiyete problemlili hastaların preoperatif ve postoperatif VAS değerleri İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik testi ile karşılaştırılmıştır. Olguların preoperatif ve postoperatif VAS değerleri arasında fark bulunmuştur ($t=7$, $p<0.05$). Operasyondan sonra olguların bildirdikleri VAS değerleri azalmıştır.

Sadece lokal anestezi altında operasyonları yapılan preoperatif VAS değerleri 0 ile 100 arasında değişen 30 olgunun operasyon öncesi ve sonrası VAS değerleri Tablo XI'de gösterilmiştir.

Tablo XI: Lokal anestezi altında operasyon uygulanan olguların preoperatif ve postoperatif VAS değerleri

Anksiyete VAS (mm)	
Preoperatif (ort. mm \pm \bar{Sx})	55.90 \pm 5.187
Postoperatif (ort. mm \pm \bar{Sx})	22.86 \pm 4.176

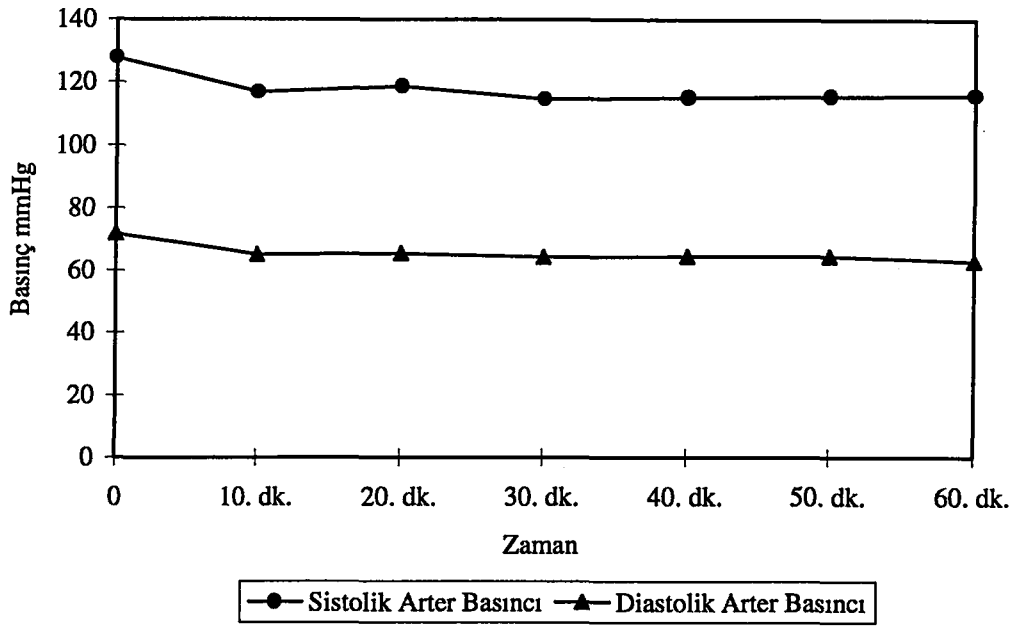
Lokal anestezi altında operasyon uygulanan olguların preoperatif ve postoperatif VAS değerleri de İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik testi ile karşılaştırılmıştır. Yalnızca lokal anestezi altında operasyon uygulanan olguların preoperatif ve postoperatif VAS değerleri arasında da fark bulunmuştur ($t=5.25$, $p<0.05$). Bu gruptaki hastalarda da VAS değerleri azalmıştır.

Bilinçli midazolam sedasyonu ve sadece lokal anestezi ile operasyon uygulanan hastaların postoperatif VAS değerlerindeki azalmalar arasında ise İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (t=1.2, p>0.05).

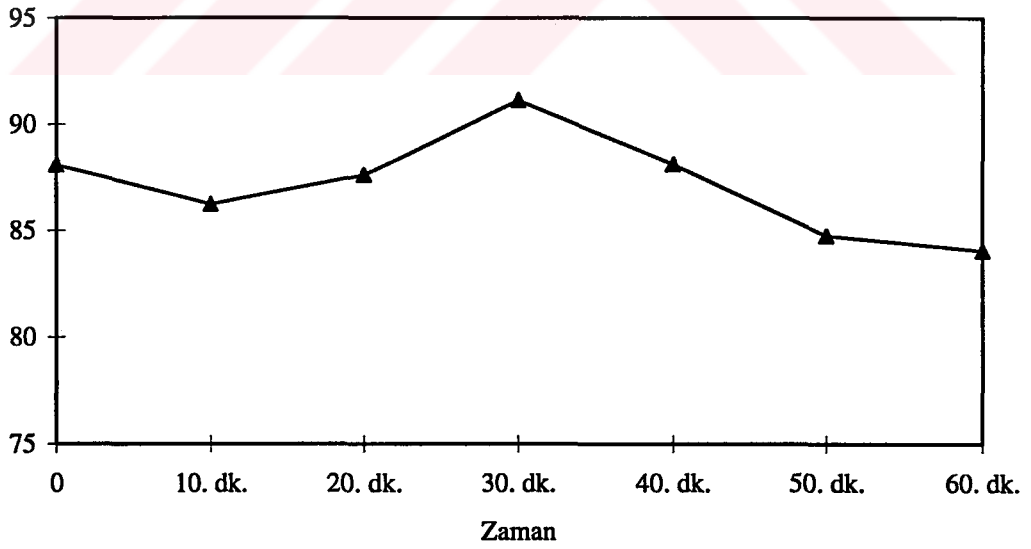
Bilinçli midazolam sedasyonu uygulanan olguların işlemden önce ve işlem süresince izlenen sistolik, diastolik arter basınçları ve nabızları Tablo XII’de verilmiştir. Olguların zamana göre ortalama sistolik ve diastolik arter basınçları Şekil 17’de, ortalama nabızları ise Şekil 18’de gösterilmiştir. Sistolik, diastolik arter basınçları ve nabızlarındaki değişimler preoperatif değerlerin 10 dakika aralıklarla 60 dakikaya kadar elde edilen değerler ile ayrı ayrı karşılaştırılması ile değerlendirilmiştir. Verilere Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi uygulanmıştır (Tablo XIII).

Tablo XII : Olguların preoperatif ve ilaç verildikten sonraki ortalama sistolik, diastolik arter basınçları ve nabızları

		Preoperatif	İlaç Verildikten Sonra					
		0	10. dk.	20. dk.	30.dk.	40.dk.	50. dk.	60.dk.
Sistolik Arter Basıncı	\bar{x}	127.69	116.90	118.66	114.85	115.36	115.70	116.05
	\bar{Sx}	±3.45	±3.33	±3.46	±2.45	±2.31	±2.20	±2.07
Diastolik Arter Basıncı	\bar{x}	71.82	65.18	65.591	64.52	64.68	64.65	62.94
	\bar{Sx}	±2.72	±2.35	±2.49	±2.10	±1.74	±1.45	±2.17
Nabız/ dakika	\bar{x}	88.08	86.22	87.59	91.09	88.09	84.75	84.05
	\bar{Sx}	±2.70	±3.40	±2.80	±3.13	±2.70	±2.49	±2.75



Şekil 17: İntravenöz midazolam uygulanan olguların zamana göre ortalama sistolik ve diastolik arter basınçları



Şekil 18: İntravenöz midazolam uygulanan olguların ortalama nabızları

Tablo XIII: Sistolik, diastolik arter basınçları ve nabızlardaki değişimlerin Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi ile değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Sistolik Arter Basıncındaki Değişimler	Diastolik Arter Basıncındaki Değişimler	Nabızdaki Değişimler
0-10. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-20. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-30. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-40. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-50. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-60. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız

0= Preoperatif Değer

— . dk. = Tedavinin —. Dakikası

p<0.05 = Anlamlı

2. Sedasyon Gerektiren Pediyatrik Hastalarda Oral veya Rektal Midazolam Uygulamasına Ait Bulgular

Olguların demografik verileri Tablo XIV’de gösterilmiştir.

Tablo XIV: Olguların demografik verileri

		Oral Midazolam Grubu	Rektal Midazolam Grubu
Yaş (ort. yıl \pm \bar{Sx})		5.56 \pm 0.33	4.8 \pm 0.29
Cinsiyet	Kız	10	17
	Erkek	20	13
Ağırlık (ort. kg \pm \bar{Sx})		19.69 \pm 0.74	17.59 \pm 0.58

Oral midazolam grubunun zamana göre sedasyon dereceleri Tablo XV’de, rektal midazolam grubunun zamana göre sedasyon dereceleri ise Tablo XVI’dadır.

Tablo XV: Oral midazolam grubunun zamana göre sedasyon dereceleri

		1	2	3	4	5	6	Toplam
Preoperatif	0	30 (%100)	-	-	-	-	-	30
İlaç Verildikten Sonraki	10. dk.	2 (%6.66)	17 (%56.66)	9 (%30)	2 (%6.66)	-	-	30
	20. dk.	1 (%3.33)	11 (%36.66)	11 (%36.66)	7 (%23.33)	-	-	30
	30. dk.	1 (%3.33)	10 (%33.33)	10 (%33.33)	9 (%30)	-	-	30

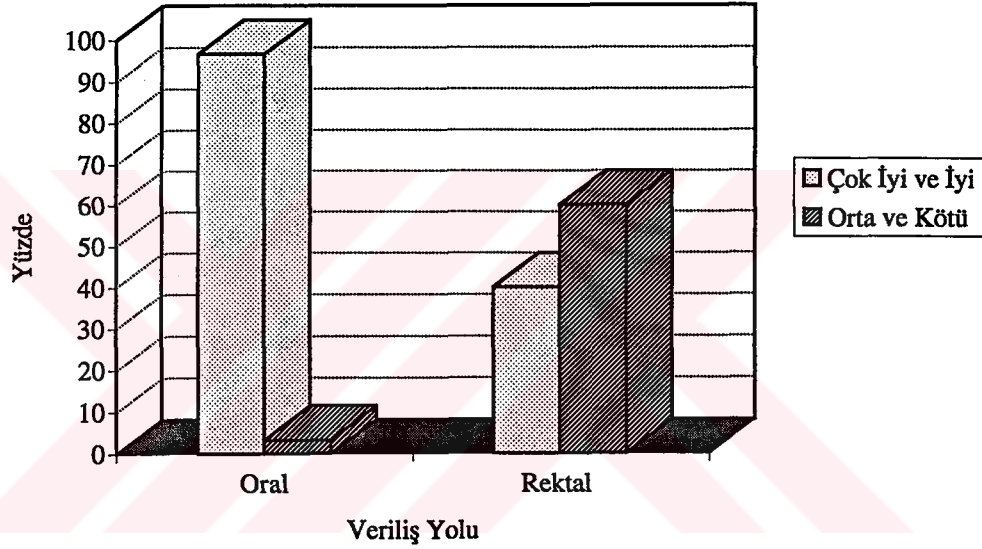
Tablo XVI: Rektal midazolam grubunun zamana göre sedasyon dereceleri

		1	2	3	4	5	6	Toplam
Preoperatif	0	30 (%100)	-	-	-	-	-	30
İlaç Verildikten Sonraki	10. dk.	-	10 (%33.33)	18 (%60)	2 (%6.66)	-	-	30
	20. dk.	2 (6.66)	12 (1.40)	8 (%26.66)	8 (%26.66)	-	-	30
	30. dk.	3 (%10)	11 (%36.66)	11 (%36.66)	5 (%16.66)	-	-	30

Olguların oral veya rektal uygulamayı kabullerine ait veriler Tablo XVII’de verilmiştir. Verilere Kolmogorov Simirnov testi uygulanmıştır. Olguların oral veya rektal uygulamayı kabulleri arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Olguların oral uygulamayı rektal uygulamaya göre daha iyi kabul ettikleri sonucuna varılmıştır (Şekil - 19).

Tablo XVII: Olguların oral ve rektal uygulamayı kabulü

İlaç Veriliş Yolu	Çok İyi	İyi (Herhangi bir savunma reaksiyonu yok)	Orta (Hafif bir savunma reaksiyonu var)	Kötü
Oral Uygulama (n=30)	22 (%73.33)	7 (%23.33)	1 (%3.33)	-
Rektal Uygulama (n=30)	6 (%20)	6 (%20)	16 (%53.33)	2 (%6.66)

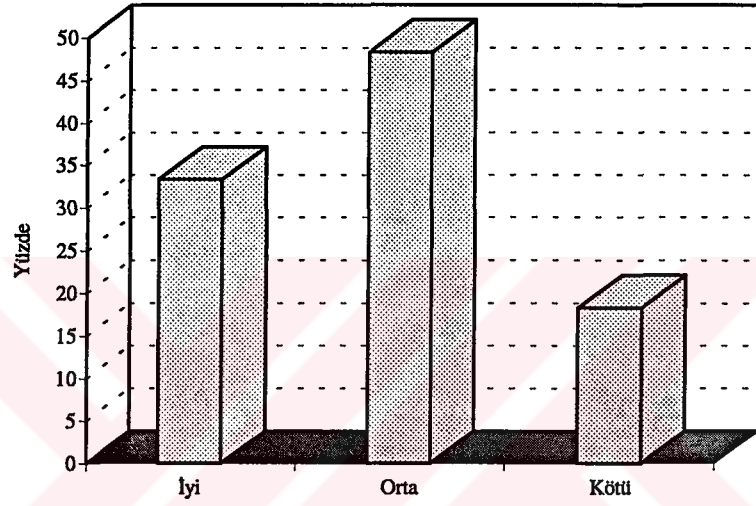


Şekil 19: Veriliş yoluna göre midazolamın kabulü

Olguların lokal anesteziyi kabullerine ait veriler Tablo XVIII’de gösterilmiştir. Verilere Ki-Kare testi uygulanmıştır. Test sonucuna göre olguların lokal anesteziyi kabulü yönünden ilacın oral veya rektal uygulama biçimleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Her iki gruptaki olguların bütününe lokal anesteziyi kabulleri Şekil 20’de gösterilmiştir.

Tablo XVIII: İlaç verilmiş yoluna göre olguların lokal anesteziyi kabulü

	İyi (Herhangi bir savunma reaksiyonu yok).	Orta (Hafif bir savunma reaksiyonu var)	Kötü
Oral Midazolam Grubu (n=30)	14 (%46.66)	11 (%36.66)	5 (%16.66)
Rektal Midazolam Grubu (n=30)	6 (%20)	18(%60)	6(%20)

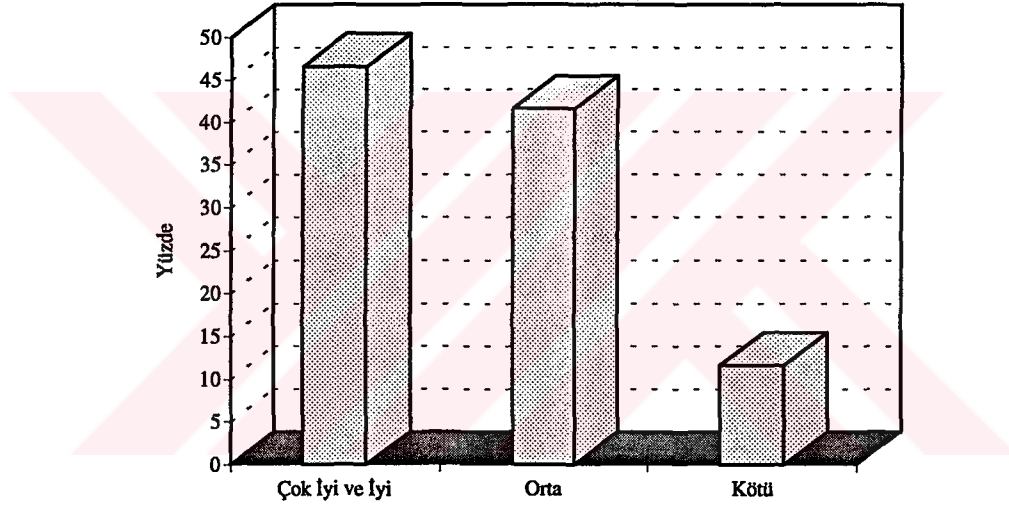


Şekil 20: Bütün olguların lokal anesteziyi kabul durumları

Oral veya rektal midazolam gruplarının operasyon koşullarına ait veriler Tablo XIX'da gösterilmiştir. Verilere Kolmogorov-Simirnov testi uygulanmıştır. Operasyon koşulları yönünden oral midazolam grubu ve rektal midazolam grubu arasında farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Her iki gruptaki olguların bütününe operasyon koşulları Şekil 21'de gösterilmiştir.

Tablo XIX: Oral veya rektal midazolam gruplarının operasyon koşullarına ait veriler

	Çok İyi	İyi (Herhangi bir savunma reaksiyonu yok)	Orta (Hafif bir savunma reaksiyonu var ve ağlıyor)	Kötü (Ağlıyor sık savunma reaksiyonu gösteriyor)
Oral Midazolam Grubu (n=30)	6 (%20)	8 (%26.66)	12 (%40)	4 (%13.33)
Rektal Midazolam Grubu (n=30)	1 (%3.33)	13 (%43.33)	13 (%43.33)	3 (%10)

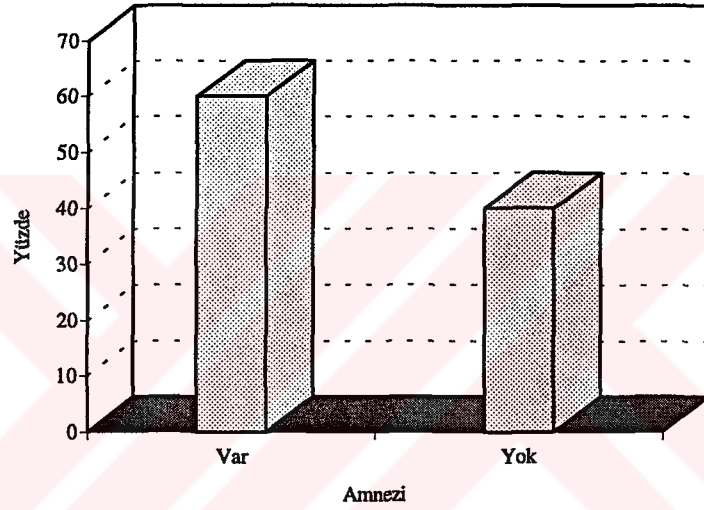


Şekil 21: Bütün olguların operasyon koşulları

Olguların amnezi durumu Tablo XX'de görülmektedir. Verilere Ki-kare testi uygulanmıştır. Amnezi yönünden oral midazolam grubu ile rektal midazolam grubu arasında fark bulunamamıştır ($\chi^2=0.335$ -Yates düzeltmesi ile - $p>0.05$). Her iki gruptaki olguların bütününe amnezi durumu Şekil 22'de gösterilmiştir.

Tablo XX: Olguların amnezi durumu

	Var	Yok
Oral Midazolam Grubu (n=30)	19 (%63.33)	11 (%36.66)
Rektal Midazolam Grubu (n=30)	17 (%56.66)	13(%43.33)



Şekil 22: Bütün olguların amnezi durumu

Oral veya rektal midazolam gruplarında yan etki ortaya çıkan ve yan etki görülmeyen hasta sayıları Tablo XXI'de gösterilmiştir. Verilere Ki kare testi uygulanmıştır. Oral midazolam ile rektal midazolam grubu arasında fark bulunamamıştır ($\chi^2=0.64$ -Yates düzeltmesi ile, $p>0.05$). Her iki grupta toplam 31 hastada ortaya çıkan yan etkiler Tablo XXII'de gösterilmiştir.

Tablo XXI: Oral veya rektal midazolam gruplarında yan etkilere ait veriler

	Var	Yok
Oral Midazolam Grubu (n=30)	17 (%56.66)	13 (%43.33)
Rektal Midazolam Grubu (n=30)	14 (%46.66)	16 (%53.33)

Tablo XXII: Oral veya rektal midazolam gruplarındaki olgularda ortaya çıkan yan etkiler

	Yan Etki Sayısı	Yüzde
Diplopi	16	%37.20
Konuşma Bozukluğu	8	%18.60
Hıçkırma	6	%13.95
Bulantı	4	%9.30
Kusma	3	%6.97
Ajitasyon	2	%4.65
Öfori	2	%4.65
Baş Dönmesi	1	%2.32
Emosyonel Ağlama	1	%2.32

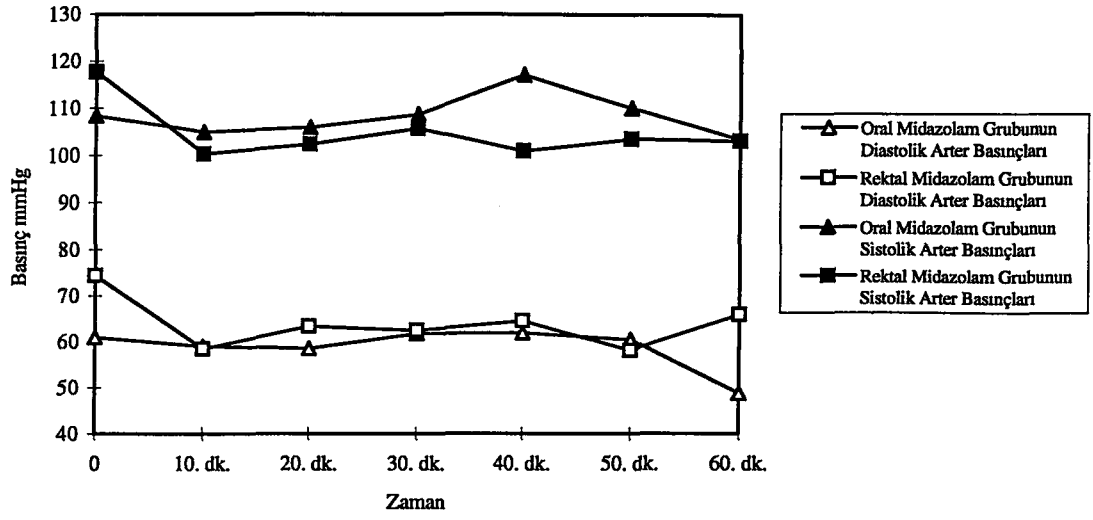
Her iki grupta yan etki gözlenen toplam hasta sayısı 31(%51.66)'dır. Hastaların bazılarında birden fazla yan etki birlikte görülmüştür.

Oral ve rektal midazolam gruplarının işlemden önce ve işlem süresince izlenen sistolik, diastolik arter basınçları ve nabızları Tablo XXIII' de verilmiştir.

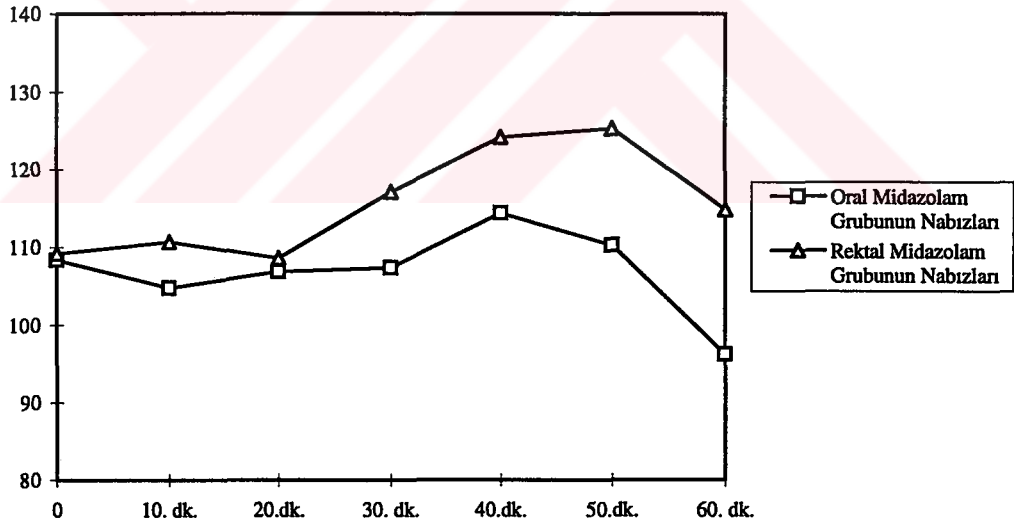
Tablo XXIII: Oral ve rektal midazolam gruplarının preoperatif ve ilaç verildikten sonraki sistolik, diastolik arter basınçları ve nabızları

			Preoperatif	İlaç Verildikten Sonra					
			0	10. dk.	20. dk.	30.dk.	40.dk.	50. dk.	60.dk.
Sistolik Arter Basıncı	Oral Midazolam Grubu	\bar{x}	108.41	104.86	105.85	108.71	117.08	110.20	103.40
		$S\bar{x}$	±4.39	±4.30	±3.35	±4.37	±5.01	±5.66	±5.75
	Rektal Midazolam Grubu	\bar{x}	117.63	100.12	102.26	105.68	101.07	103.54	103.14
		$S\bar{x}$	±4.43	±4.13	±4.75	±4.40	±3.62	±4.36	±6.87
Diastolik Arter Basıncı	Oral Midazolam Grubu	\bar{x}	60.91	58.86	58.42	61.76	61.83	60.33	48.80
		$S\bar{x}$	±3.99	±5.40	±4.47	±3.90	±4.43	±6.07	±3.80
	Rektal Midazolam Grubu	\bar{x}	74.36	58.31	63.26	62.50	64.46	58.00	65.85
		$S\bar{x}$	±6.02	±2.05	±3.18	±2.88	±3.51	±2.34	±2.38
Nabız/ Dakika	Oral Midazolam Grubu	\bar{x}	108.33	104.72	106.81	107.31	114.33	110.25	96.16
		$S\bar{x}$	±5.85	±4.75	±4.56	±4.43	±5.57	±8.25	±8.27
	Rektal Midazolam Grubu	\bar{x}	109.18	110.64	108.56	117.05	124.26	125.33	114.83
		$S\bar{x}$	±8.69	±5.17	±3.60	±6.14	±5.76	±4.36	±9.99

Oral ve rektal midazolam gruplarının zamana göre ortalama sistolik ve diastolik arter basınçları Şekil 23'de, ortalama nabızları ise Şekil 24'de gösterilmiştir. Sistolik, diastolik arter basınçlarındaki ve nabızlarındaki değişimler preoperatif değerlerin 10 dakika aralıkla 60 dakikaya kadar elde edilen değerler ile ayrı ayrı karşılaştırılması ile değerlendirilmiştir. Verilere Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi uygulanmıştır (Tablo XXIV-XXV).



Şekil 23: Oral ve rektal midazolam gruplarının zamana göre sistolik, diastolik arter basınçları



Şekil 24: Oral ve rektal midazolam gruplarının zamana göre nabızları

Tablo XIV: Oral midazolam grubunun sistolik, diastolik arter basınçları ve nabızlarındaki değişimlerin Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi ile değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Sistolik Arter Basıncındaki Değişimler	Diastolik Arter Basıncındaki Değişimler	Nabızdaki Değişimler
0-10. dk.	Anlamsız	Anlamsız	Anlamsız
0-20. dk.	Anlamsız	Anlamsız	Anlamsız
0-30. dk.	Anlamsız	Anlamsız	Anlamsız
0-40. dk.	Anlamsız	Anlamsız	Anlamsız
0-50. dk.	Anlamsız	Anlamsız	Anlamsız
0-60. dk.	Anlamsız	Anlamsız	Anlamsız

0 = Preoperatif Değer

— . dk. = Tedavinin —. Dakikası

p<0.05 = Anlamlı

Tablo XV: Rektal midazolam grubunun sistolik, diastolik arter basınçları ve nabızlarındaki değişimlerin Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi ile değerlendirilmesi

Karşılaştırma	Sistolik Arter Basıncındaki Değişimler	Diastolik Arter Basıncındaki Değişimler	Nabızdaki Değişimler
0-10. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-20. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-30. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-40. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-50. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız
0-60. dk.	Anlamlı	Anlamlı	Anlamsız

0 = Preoperatif Değer

— . dk. = Tedavinin —. Dakikası

p<0.05 = Anlamlı

TARTIŞMA

Dişhekimliğinde ve dişhekimliğinin ağrı ve anksiyete kontrolüne en fazla ihtiyaç duyulan dalı ağız cerrahisinde uzun ve komplike vakaların dışında zorunlu olmadıkça genel anesteziye veya koruyucu reflekslerin bir miktar deprese olduğu derin sedasyona başvurmak gerekmez (8,38). Genellikle uygulamalar lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir. Yine de, Bennet'in (8) Monheim ile ortak görüşü olarak belirttiği gibi dişhekimliği ve ağız cerrahisi hastalarının önemli bir kısmı da "tek başına lokal anestezinin ötesinde birşeyler" de talep etmektedirler. Bu beklenti ağrı ve anksiyete kontrolünde sedasyonun hafif seviyesi olan bilinçli sedasyonu ön plana çıkartmaktadır.

Bilinçli sedasyon çalışmaları yetişkin ve çocuk hastaların davranışlarının, davranış değişikliklerinin, anksiyetelerinin ve vital bulgularının değerlendirilmesindeki farklılıklar ile ilaçların farklı doz ve veriliş yolları ile verilmesinin daha uygun olması nedeni ile yetişkin ve çocuk hastalarda farklı gereç ve yöntemler uygulanarak yapılmaktadır.

Bu çalışmada da dental anksiyete bildiren yetişkin hastalara ve sedasyon gerektiren çocuk hastalara farklı gereç ve yöntemler uygulanarak iki ayrı çalışma ile ağız cerrahisindeki midazolam uygulaması sonuçlarının değerlendirilmesi istenmiştir.

Dişhekimliğinde ve ağız cerrahisinde sedasyon konusunda yetişkin hastalarla yapılan çalışmalara bakıldığında sedasyon uygulanan yetişkin hastaların seçiminin farklı biçimlerde yapıldığı görülmektedir.

Bazı çalışmalarda yetişkin hastaların operasyon öncesi anksiyete düzeyleri hiç değerlendirilmeden, ölçülmeden hasta seçimi yapılmaktadır (35, 73, 82, 94). Bazen de

yetişkin hastaların anksiyete düzeyleri VAS veya DAS gibi yöntemlerle ölçülmekte fakat hastaların anksiyete düzeylerinin düşük veya yüksek olmasına bakılmaksızın hastalar çalışmaya alınmaktadırlar (11, 54, 55, 103). Çalışmaların bir kısmında ise anksiyete herhangi bir yöntemle belirlenmeden hastalar yalnızca “aşın korkan”, “anksiyetesi fazla”, “lokal anestezi altında işlemi istemeyen”, “sedasyon gerektiren” hasta olarak değerlendirilmekte ya da “uzun işlem” gibi değerlendirmelerle çalışmaya alınmaktadırlar (4, 46, 57, 64, 76). Bütün bunların yanında bir kısım çalışmada ise anksiyete VAS veya DAS gibi yöntemler ile ölçülmeye çalışılmakta, bunun sonucunda da kesin bir ölçü konmadan “hafif, orta düzeyde anksiyete gösteren”, “sedasyon gerektiren” hastaların çalışmaya alındığı belirtilmektedir (7, 41, 47, 59, 62).

Bilinçli sedasyonun belirli düzeyde anksiyete bildiren olgular için daha gerekli olacağı düşüncesi ile bu çalışmanın anksiyete düzeyi yüksek olan seçilmiş olgularda gerçekleştirilmesi düşünülmüştür. Bu yüzden olguların anksiyete düzeylerinin ölçülmesi ve yalnızca belirli düzeyin üzerinde anksiyete bildiren yetişkin hastaların çalışmaya alınması istenmiştir. Böyle bir yöntem oluşturmak için ise bir ön çalışma yapılmıştır (93). Bu ön çalışmadan elde edilen sonuçlar ile birlikte VAS’ın sedasyon çalışmaları için yetişkin hasta seçiminde pratik ve yararlı bir yöntem olacağı düşüncesine ulaşılmıştır (53, 93). Corah ve arkadaşları (15) DAS değerinin 13 veya 14 olduğu durumlarda hekimin anksiyeteli bir hasta ile karşı karşıya olduğu konusunda şüpheye düşmesi gerektiğini, bu değer 15 veya daha yüksek olduğu olgularda ise hekimin yüksek düzeyde anksiyeteli hasta ile karşı karşıya olduğunu belirtmektedirler. “Anksiyete Ölçümünde Vizüel Analog Skala ile Corah’ın Dental Anksiyete Skalasının Karşılaştırılması” isimli ön çalışmada DAS değeri 15 ve üzerinde olduğunda buna uygun olan VAS değerinin 70 ve üzeri değerler olduğu belirlenmiştir (93). Bu yüzden VAS değeri 70 veya daha yüksek olan yetişkin hastalarda bilinçli sedasyon tekniklerinin kullanılmasının yararlı olacağı görüşü ile sadece bu olgular çalışmaya alınmıştır. Çalışmada operasyon sonrası aynı işlemin tekrarına karşı

yetişkin hastaların bildirdikleri VAS değerleri azalmış olarak bulunmuştur. Bu azalma ise operasyon sonrası anksiyetede azalma olarak da değerlendirilebilir. Yapılan diğer birçok çalışmada da sedasyon altında yapılan uygulamalar sonrasında anksiyetenin azalmış olduğu belirtilmektedir (7, 41, 54, 62). Gerçekte operasyon sonrası anksiyete düzeylerinde gözlenen bu azalmanın yalnızca uygulamanın sedasyon ile yapılmış olmasına bağlanması da doğru değildir. Çalışmamızda sadece lokal anestezi altında uygulama yapılan olguların operasyon sonrası aynı işlemin tekrarına karşı bildirdikleri VAS değerleri de azalmış olarak bulunmuştur.

Zacharias ve arkadaşları (103), preoperatif anksiyete düzeyinin midazolamın başlangıç dozundan sonra anlamlı olarak değişmediğini bildirmişlerdir. Bu bulgunun aşırı sedasyondaki hastanın kayıtlarının uygun bir biçimde alınmadığını gösterebileceği gibi sedatif ve anksiyolitik etkinin aynı şey olmadığı gerçeğini de açıklayabileceğini belirtmişlerdir.

Kayaalp'in (48)'de belirttiği gibi hipno-sedatif ilaçların terapötik yönden önemli olan anksiyolitik etkilerinin sedatif etkiden ayrı ve bağımsız bir etki olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur. Sedasyon; 1. Psikomotor reaktivitenin normal sınırın altına düşürülmesi, 2. Psikomotor reaktivite normal sınırların üstüne çıkmışsa, bunun normal bir dikkatlilik ve reaktivite düzeyine düşürülmesidir. Sadece sedatif etki ile değil fakat anksiyolitik etki ile de ikinci durum sağlanabilir. Anksiyolitik etki, ideal veya teorik olarak; ilacın birinci durumu oluşturmaksızın yani normal psikomotor reaktiviteyi normal sınır altına düşürmeksizin anksiyete halini ve ona eşlik eden aşırı psikomotor reaktiviteyi gidermesidir. Buna göre sedatif etki ve anksiyolitik etki kısmen benzerlik de gösterir. İyi bir anksiyolitik ilaç, yukarıda tanımlanan sedasyon halini oluşturmaksızın anksiyeteyi ortadan kaldırabilmelidir. Ancak bu kadar selektif etkili ve yeterince fazla etkili bir anksiyolitik ilaç halen yoktur (48). Midazolamın daha çok cerrahi işlem sırasındaki sedatif

ve anterograd amnezi etkisi yarar sağlamakta, sedatif etkisinden bağımsız olarak anksiyolitik etkisinden de çok fazla beklentimiz bulunmamaktadır. Ayrıca sedatif-anksiyolitik tedavi ile birlikte cerrahi uygulama yapıldıktan sonra hastaların aynı işlemin tekrarına karşı belki de temel dental anksiyete diyebileceğimiz anksiyetelerinde değişiklik olmamakta sadece bilinçli sedasyondan böyle bir değişikliği de beklememek gerekmektedir. Bu yüzden bilinçli sedasyon uygulanan hastalarla da hekimi sürekli olumlu bir iletişim kurup sürdürmesi gereği önemini asla kaybetmemiş görülmektedir.

Church ve arkadaşlarına (11) göre dişhekimliğinde kullanımda olan iki farklı midazolam sedasyon tekniğinden biri Verrill tekniği diğeri ise Glasgow Dental Hospital (GDH) tekniğidir. Verrill tekniğinde pupili kısmen örten ptosis ile yeterli sedasyona ulaşıldığına karar verilmektedir (7, 11, 12, 59, 60, 64). GDH tekniğinde ise hasta doğrudan sorulan soruları daha az cevaplamaya başladığında yeterli sedasyona ulaşıldığına karar verilmektedir (11). Verrill tekniğinin kullanıldığı çalışmaların bazılarında verilen ortalama midazolam dozlarını Clark ve arkadaşları (12) Çinli hastalar için 0.098 mg/kg, Barker ve arkadaşları (7) 0.14 mg/kg olarak belirtmişlerdir. Church ve arkadaşları (11) her iki tekniği karşılaştırdıkları çalışmalarında Verrill tekniği ile ortalama 0.12 mg/kg GDH tekniği ile ortalama 0.085 mg/kg midazolam vermişlerdir. Clark ve arkadaşları (12) yaptıkları çalışmada operasyon koşullarını kötüleştiren aşırı sedasyon ile karşılaştıklarını belirtmektedirler. Triger (88), Verrill bulgusunun yaygın olarak kullanılmasına rağmen santral sinir sistemi ve solunum depresyonu ile birlikte derin sedasyonu gösterdiğini belirtmektedir. Ho ve arkadaşları (41)da dişhekimliğinde sedasyonda Verrill tekniği kullanıldığında yüksek doz benzodiazepin verildiğini belirtmektedirler. Verrill tekniğinde kontrollü iyi bir sedasyon ve rahat operasyon koşullarını sağlamaktan daha çok hedeflenen bulgulara ulaşmak için fazla miktarda ilaç verildiği görülmektedir. Her iki teknik özellikle de Verrill tekniği kontrolü sedasyon yöntemi olarak gözükmektedir. Ramsay ve arkadaşlarının (69) 1974'de yoğun bakım hastalarında Alphaxalone-

Alphadolone ile kontrollü sedasyon sağlamayı amaçladıkları çalışmalarındaki sedasyonun derecelenmesi yoğun bakımdaki hastaların sedasyonunda ve anestezi uygulamalarında kontrollü sedasyon sağlamak amacıyla sık kullanılmaktadır. Bu çalışmada da yetişkin hastalara kontrollü sedasyon uygulanması amaçlanmıştır. Bu yüzden Ramsay ve arkadaşları (69) tarafından geliştirilen skorlama sistemi ile sedasyon gözlenerek midazolam intravenöz olarak verilmiştir. Bu şekilde verilen ortalama midazolam dozu 0.089 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu yolla hiç bir zaman aşırı sedasyon ortaya çıkmamış ve bu yüzden de operasyon koşulları hiç bir olguda kötüleşmemiştir. Olguların %96.6'sında operasyon koşulları iyi ve çok iyi, %90'ında da lokal anesteziyi kabul iyi olmuştur.

Son zamanlarda üzerinde çalışılan intraoperatif hasta kontrollü sedasyonda kullanılan ortalama midazolam dozunu Rodrigo ve arkadaşları (74) 0.09 mg/kg Uçkunkaya ve arkadaşları (91) ise 0.08mg/kg olarak belirtmektedirler. Bu ortalama dozlar yaptığımız çalışmada bulunan ortalama dozla benzerlik göstermektedir.

O'Boyle ve arkadaşları (62) ayaktan ağız cerrahisi uygulanan hastaların sedasyonunda intravenöz yolla verilen diazepamın oral yolla verilen temazepamdan daha fazla amnezi oluşturduğunu belirtmişlerdir. Fakat her iki ilaçta da operasyon sırasında oluşan amnezinin yeterli olmadığını da vurgulamışlardır. Rudkin ve arkadaşları (78) intraoperatif hasta kontrollü sedasyonda propofolün diş çekimi sırasında %70 amnezi oluşturduğunu belirtmişlerdir. Birçok çalışmada midazolamın retrograd amnezik etkisinin olmadığını ve midazolamın diazepamdan daha derin ve kaliteli anterograd amnezi oluşturduğunu belirtilmektedir (4, 7, 12, 57, 102). Rosenbaum ve arkadaşları (76) dişhekimliğinde intravenöz midazolam uygulaması üzerine yaptıkları açık çalışmada %99 hastada anterograd amnezi bildirmişlerdir. Van Der Bijl ve arkadaşları (94) intravenöz olarak verilen 0.1 mg/kg midazolam ile yaklaşık %80 olgunun diş çekimini

hatırlamadığını bildirmişlerdir. Rodrigo ve arkadaşları (73) üçüncü büyük azı cerrahisinde oral midazolamı uyguladıkları çalışmalarında yaklaşık %75 amnezi bildirmişlerdir. Luyk ve Whitley (54) oral ve intravenöz midazolamı kombine kullandıkları çalışmalarında 7.5 mg oral midazolam verildikten bir saat sonra hafızada zayıflama gözlemişler, intravenöz midazolamın verilmişinden sonra ise sözel uyarılara karşı derin amnezi olduğunu belirtmişlerdir. Luyk ve arkadaşları (55) bolus dozla birlikte devamlı infüzyon şeklinde midazolam uyguladıkları olgularda cerrahi işlem sırasında yaklaşık %80 amnezi olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda ağız içi enjeksiyon ve cerrahi uygulama safhasında %80, sütür işlemi safhasında ise %60 olguda amnezi izlenmiştir. Hastalar cerrahi girişim sırasındaki hoş olmayan travmatik olayları unutmak isterler. Midazolamın amnezik özelliği bu nedenle oldukça yararlıdır. Uygulamada amnezi süresinin cerrahi operasyon ve sedasyon süresinden daha uzun olmaması da istenir. Yapılan bu çalışmada da olguların ağız içi enjeksiyon ve cerrahi safhaları ile sütür işlemi safhasındaki amnezi durumunun farklı olduğu bulunmuştur. Ağız içi enjeksiyon ve cerrahi uygulama safhalarında amnezi daha yoğun iken sütür işlemi safhasında amnezi durumu azalmış olarak bulunmuştur.

Kimyasal özelliği nedeni ile midazolam suda kolayca çözünür. Diazepam da olduğu gibi organik çözücülere ihtiyaç göstermez (71). Bu yüzden organik çözücülerin neden olduğu lokal reaksiyonların midazolamda görülmesi beklenmemelidir. Buna rağmen nadir de olsa intravenöz enjeksiyon nedeni ile venöz komplikasyonlara rastlandığı bildirilmektedir (56). Carrougner ve arkadaşları (10) kolonoskopi ve özofagogastroduodenoskopi yapılacak 122 hastanın sedasyonunu intravenöz yolla 60 hastaya midazolam, 62 hastaya da diazepam vererek yapmışlar ve venöz komplikasyonları değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında venöz komplikasyonların %36 ile diazepam enjeksiyonunda daha sık olduğunu, midazolam enjeksiyonu sonrası, ise %7 ile

nadir venöz komplikasyon ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında venöz komplikasyon olarak palpe edilebilen venöz kordu diazepam grubunda %23, midazolam grubunda ise %2 olarak bildirmişlerdir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, diazepam grubunda %35, midazolam grubunda ise %7 hastada ortaya çıkmıştır. Enjeksiyon bölgesinde şişlik ve sıcaklık ise, her iki grupta anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Çalışmalarında, sigara içmenin, nonstreoid antiinflamatuvar ilaç kullanımının, intravenöz kateterin uygulandığı bölgenin, iğnenin bölgede kalış süresinin, alkol kullanımı ve enjeksiyon sırasındaki ağrının venöz komplikasyon insidansı ile ilgisi olmadığını da belirtmişlerdir. Mc Gimpsey ve arkadaşları (57) midazolam ve diazepam ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında, midazolam enjeksiyonu sırasında hiçbir hastada rahatsızlık ve ağrı şikayeti olmadığı halde diazepam enjeksiyonu sırasında %77.7 hastada ağrı şikayeti olduğunu, sadece midazolam ile yaptıkları 102 hastayı kapsayan açık çalışmalarında ise midazolam enjeksiyonu sırasında hiçbir hastada ağrı şikayeti olmadığını bildirmişlerdir. Aun ve arkadaşları (4) enjeksiyon yerinde ağrıyı midazolam verilen hastaların yalnızca %2.9'unda bildirmişlerdir. Ayrıca venöz komplikasyon olarak diazepam enjeksiyonu yapılan hastaların %22.6'sında tromboflebit bildirilirken, midazolam enjeksiyonu yapılan hastaların hiçbirinde venöz sekel ortaya çıkmamıştır. Rosenbaum (76) midazolam enjeksiyonu ile yalnızca %2 gibi çok az orandaki hastanın ağrı veya rahatsızlık şikayeti olduğunu bildirmiştir. Clark ve arkadaşları (12) da diazepam enjeksiyonu sırasında %74, midazolam enjeksiyonu sırasında ise yalnızca %10 hastada ağrı bildirmişlerdir. Wood ve arkadaşları (102) midazolam veya diazepam enjeksiyonlarından sonra lokal reaksiyon nedeni ile ağrı oluşabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında enjeksiyondan sonra diazepam grubunda %40, midazolam grubunda ise %6 ağrı şikayeti olduğunu rapor etmişlerdir. Geç venöz sekelin önem taşıdığını ve midazolam grubundaki hiçbir hastada tromboflebit görülmediğini de bildirmişlerdir. Church ve arkadaşları (11) ise

enjeksiyondan sonraki akşam elde enjeksiyon yerindeki ağrıyı değerlendirmişler ve Verrill grubunda %18, GDH grubunda ise %14 ağrı bildirmişlerdir.

Çalışmamızda intravenöz yolla midazolam enjeksiyonu yapılan yetişkin olguların yalnızca %3.3'ünde enjeksiyon sırasında ağrı veya rahatsızlık olduğu görülmüştür. Hiçbir olguda geç venöz sekel ile karşılaşılmaamıştır. Bu bulgu önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Midazolam ile enjeksiyon sırasında ağrı veya rahatsızlık çok az olmaktadır ve midazolam enjeksiyonuna bağlanabilecek önemli bir venöz komplikasyon beklenmemelidir.

Fields (24) sedasyon uygulamalarını ve genel anesteziyi takiben hastalarda bir takım histerik reaksiyonlar, halusasyonlar, seksüel uyarılmalar ve fantaziler gözlenebileceğini ve bunların da dişhekimi için kariyer kaybı, kişisel saygı yitimi, yasal sorunlar çıkması gibi riskler yaratabileceğini belirtmiştir. Çalışmamızda bu tür bir gözlemimiz olmamıştır. Ancak yine de sedasyonun bu gibi riskleri oluşturabileceği ihtimalini de göz önünde tutmalı ve sedasyon uygulamaları öncesinde bu gibi risklere yönelik gerekli önlemlerin alınmasını da ihmal etmemeliyiz.

Çalışmaya alınan yetişkin olgular operasyon sonrasında genellikle uyku hissedip uyuduklarını bildirmişlerdir. Operasyon sonrası %43.3 olgu baş ağrısı, %40 olgu baş dönmesi ve %6.6 olgu da bulantı ve kusma olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda bilinçli sedasyon uygulamasına karşı hastalarımızın düşünceleri de elde edilmiştir. Olguların %93.3'ü aynı şartlarda aynı operasyonu tekrar yaptırabileceklerini belirtmişlerdir.

Çalışmanın çocuk hastalarla yürütülen bölümüne yalnızca hasta-hekim işbirliği bilinen geleneksel yöntemler ile sağlanamayan olgular alınmıştır.

Hacıpaşaoğlu (36) mental gelişmeleri dış tedavisinin gereğini anlayabilecek seviyeye ulaşmamış korku ve anksiyete tepkilerinin sınırlamadan verildiği kronolojik yaş

grubunda hastanın tedaviyi kesintiye uğratan davranış bozukluklarına karşı klasik davranış yönlendirme metodlarının yetersiz kaldığı durumlarda tek seçenek olarak genel anestezinin görüldüğünü, yurtdışında özel muayenehanelerde bile rutin olarak kullanılan bilinçli sedasyonun ülkemizde ihmal edildiğini belirtmiştir. Atamer ve arkadaşları (3) da diş çekimi ve diş tedavisi öncesinde olumsuz davranış biçimi sergileyen çocuk hastaların sayısının oldukça fazla olduğunu ve bu çocukların kazanılmasının önemi üzerinde durmuşlardır. Ayrıca ülkemizde dişhekimliğinde sedasyon uygulamalarına ilişkin çalışmaların da son derece az olduğunu belirtmişlerdir. Kendilerinin sedasyon amacı ile çocuk hastalara diazepam uygulamasını sürdürdüklerini ve midazolamın 1993 yılı için ülkemizde bulunmamasının uygulama açısından sorun yarattığını belirtmişlerdir. Bugün için ülkemizde kullanımda olan midazolamın enjeksiyondan korkan çocuk hastalarda oral veya rektal yolla uygulanması önerilmektedir. Birçok çalışmada midazolamın rektal veya oral uygulamasında gerekli olan dozun intramuskuler uygulamada gereken dozdan daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. 0.25-0.40 mg/kg arasındaki rektal midazolam dozları yeterli sedasyon sağlamaktadır. Ancak 0.45mg/kg ve daha yüksek rektal midazolam dozlarında çocuklarda disinhibisyon reaksiyonlarının ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. Bu yüzden çocuklarda tavsiye edilen rektal midazolam dozu 0.25-0.35 mg/kg olarak belirlenmiştir (75, 97).

Saint-Maurice ve arkadaşları (80) 3-9 yaşlar arasındaki çocuklara rektal yolla 0.3 mg/kg midazolam vererek midazolamın farmakokinetik özelliklerini gözlemişlerdir. Uygulamadan 16 dakika sonra ortalama olarak 98.6 ng/ml'lik maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmış ve ortalama eliminasyon yarı ömrü de 1.7 saat olarak bulunmuştur. Bunun ise yetişkinlerdeki intravenöz uygulama sonrasındaki eliminasyon yarı ömrü ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu vurgulanmıştır.

Roelofse ve arkadaşları (75) genel anestezi altında diş çekimi yapılacak çocuk hastalara premedikasyon amacı ile 0.25, 0.35 ve 0.45 mg/kg rektal midazolam veya plasebo uygulamasını takiben dolaşım ve solunum fonksiyonlarını da izledikleri çalışmalarında kan basıncı, nabız veya solunum hızı açısından üç grup hasta arasında farklılık bildirmemişlerdir. Çalışmalarında plasebo verilen gruba göre ilaç verilen grupta 30 dakika sonraki arteriyel oksijen saturasyonunda gözlenen hafif düşmenin ise önemsiz olduğunu belirtmişlerdir.

Midazolam oral yolla verilmesinden hemen sonra emilir ve atılımı hızlıdır. Jones ve arkadaşları (44) yaşları 4-12 arasında değişen 30 elektif sünnet yapılacak çocuğa oral yolla 0.5 mg/kg midazolam ve atropin verdiklerinde 72.2 ng/ml'lik maksimum midazolam konstrasyonuna 60. dakikada ulaşıldığını bildirmişlerdir. Premedikasyonda 0.5 mg/kg'lık oral midazolamın en uygun verilme zamanını ise indüksiyon öncesindeki 30. ile 60. dakika olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca, oral midazolam verilisinden 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılsa bile bazı hastalarda yeterli anksiyolitik etkinin gözlenmesi için gereken sürenin iki saati bulabileceğini de belirtmişlerdir.

Gallardo ve arkadaşları (29) toplam 7.5mg'lık midazolamı tedavi öncesi oral yolla vererek tatmin edici sedasyon düzeylerine ulaştıklarını bildirmişlerdir. İlaç verildikten yarım saat sonra çocuk hastalarda yeterli sedasyon ve uyumu gözlemişlerdir. Gallardo ve arkadaşlarının (29) yaptıkları çalışmada ortalama hasta ağırlığı 23.1 kg olduğu için verilen ortalama midazolam dozu 0.32 mg/kg olmuştur.

Çalışmamızda oral yolla 0.5 mg/kg veya rektal yolla 0.35 mg/kg midazolam verilen hastalar arasında ilacın her iki yolla verilisinde de lokal anesteziyi kabul, operasyon koşulları, amnezi ve yan etki yönünden bir farklılık bulunmadığı halde hastaların oral yolla verilen midazolamı daha rahat kabul ettikleri bulunmuştur. Oral veya

rektal midazolam uygulamalarının sedasyonuna bağlı istenen özellikler yönünden benzerlik taşımaya rağmen, çocuklar tarafından daha kolay kabul edilmesi nedeni ile genellikle çocuklarda oral midazolam uygulamasının tercih edilmesi, ancak oral midazolam uygulamasını rahat kabul etmeyecek çok küçük yaştaki çocuklarda ise rektal midazolam uygulamasının tercih edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Forster ve arkadaşları (26) sağlıklı gönüllülerde yaptıkları bir çalışmada intravenöz olarak 15 saniyeyi aşacak şekilde verilen 0.15 mg/kg'lık midazolam ile sistolik kan basıncında %5, diastolik kan basıncında %10 azalma, nabızda ise %8 artış olduğunu bildirmişlerdir.

Mc Gimpsey ve arkadaşları (57) midazolamı intravenöz yolla 1-2 dakikayı aşacak biçimde yavaşça enjekte ettikleri çalışmalarında genel olarak nabızın dakikada yaklaşık olarak 10-15 atım arttığını, enjeksiyondan yarım saat sonra ise normal kontrol düzeyine geri döndüğünü, sistolik basınçta ise genelde 10-20 mmHg'lik bir düşme olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda yetişkin hastalara kontrollü bir biçimde intravenöz yolla midazolam verildikten sonra sistolik ve diastolik kan basınçlarında preoperatif değere göre istatistiksel olarak önemli, klinik olarak ise önem taşımayan düşmeler olmuştur. Nabız ise preoperatif değere göre artmış,fakat nabızdaki artışlar istatistiksel olarak önemli olmamıştır. Çalışmanın çocuk hastalar ile yürütölen bölümünde ise oral midazolam verilen hastaların sistolik, diastolik arter basınçları ve nabızlarında önemli değişimler olmamıştır. Rektal midazolam grubunda sistolik, diastolik arter basınçlarında ilaç verildikten sonra preoperatif değere göre anlamlı düşme olurken nabızda ise anlamlı bir değişim olmamıştır.

Aun ve arkadaşları (4) yaptıkları çift kör çalışmada 34 hastadan 4'ünde baş ağrısı olduğunu bildirmişlerdir. Barclay ve arkadaşları (5) midazolam uygulanmasından sonra 3 hastada hafif rahatsızlık bildirmişler, bu tür raporların da literatürde az olduğunu

belirtmişlerdir. Zacharias ve arkadaşları (103) intraoperatif hasta kontrollü sedasyon çalışmalarında midazolam uygulamasından sonra %14 olguda hıçkırma ve öksürme gibi minör semptomların ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Van Der Bijl ve arkadaşları (94) ağız cerrahisinde intravenöz midazolam uyguladıkları çalışmalarında uygulama sırasında ve sonucunda bütün yan etkileri kaydetmişlerdir. Midazolam grubundaki bütün hastaların üçte ikisinde konuşma bozukluğu ve ptozis olduğunu, plasebo grubunda ise konuşma bozukluğu ve ptozis olmadığını belirtmişlerdir. Plasebo grubundaki hastalarda %84 terleme olduğunu, midazolam grubunda ise terlemede belirgin bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Midazolam grubunda terlemenin belirgin olarak azalmasının anksiyolitik etkinin bir sonucu olabileceği gibi benzodiazepinlerin dar açılı glakomu şiddetlendirmesi, ağız kuruluğu, amnezi gibi diğer etkilerinin ortaya çıkmasında ve terlemenin azalmasında antikolinergik mekanizmaların da rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda yan etki olarak intravenöz yolla midazolam uygulanan yetişkin olguların %46'sında konuşma bozukluğu %30'unda diplopi, %15'inde baş dönmesi ve %7'sinde de emosyonel ağlama olmuştur. Oral veya rektal midazolam uygulanan çocuk hastalarda ise yan etki olarak %37 olguda diplopi, %18 olguda konuşma bozukluğu olmuştur. Ayrıca %11.62 olguda da disinhibisyon reaksiyonlarını andıran ajitasyon, öfori ve emosyonel ağlama ortaya çıkmıştır.

Çalışmada görülen diplopi, amnezi ve disinhibisyon reaksiyonlarını andıran ajitasyon, öfori ile diğer çalışmalarda bildirilen disinhibisyon reaksiyonları, terlemenin azalması gibi bulgular bu etkilerin altında yatan mekanizmaların antikolinergik sistemle bir ilişkisinin olabileceği yönündedir (25, 94, 95). Ayrıca bu yan etkiler fizostigmin gibi antikolinesteraz inhibitörleri kullanılarak ortadan kaldırılabilir (25). Bütün bunlar midazolamın antikolinergik özelliğe sahip bir ilaç olduğu yönünde düşünceler ortaya çıkartmaktadır. Bu nedenle midazolamın kolinerjik etkilerinin doza bağlı olarak ortaya çıkıp çıkmadığının anlaşılması için ilave farmakolojik çalışmalara gereksinme olduğu düşüncesindeyiz.

Ağız cerrahisinde bazı olgu ve uygulamalarda bilinçli sedasyon ihtiyacı ortaya çıkmakta, bu vakalarda cerrahi uygulamada bilinçli sedasyona yer verilmesi operasyon koşullarının çok daha iyi olmasını sağlamaktadır. Geçmişte bu amaçla çeşitli yöntem ve ilaçlar kullanılmıştır. Bu yöntem ve ilaçların çoğunluğu ise, bugünün klasik bilgileri içerisinde yer almakla birlikte, uygulamada ya hiç kullanılmamakta ya da pek az uygulanmaktadırlar. Günümüzde bilinçli sedasyonda kullanılan ilaç ve yöntemler daha kolay uygulanabilir ve güvenli duruma gelmiştir. Bu güven ve kolaylığın sağlanmasında ilaç olarak midazolamın kullanımının da önemli bir yeri olmuştur. Ağız cerrahisinde midazolam uygulaması dental anksiyetesi yüksek yetişkin ve sedasyon gerektiren çocuk hastaların yani güç olguların cerrahi işlemlerinin de daha rahat bir biçimde gerçekleştirilmesini sağlamaktadır.



SONUÇ

Çalışmamızın bütün bulguları incelendiğinde; dental anksiyete bildiren yetişkin hastalara intravenöz, sedasyon gerektiren pediatrik hastalara ise oral veya rektal midazolam uygulamasından şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Ağız cerrahisinde bilinçli sedasyonun özellikle aşırı korku taşıyan ve anksiyete düzeyi yüksek, seçilmiş olgularda uygulanması daha yararlı olacaktır.

2. Preoperatif olarak VAS ile 70 ve üzerinde anksiyete bildiren yetişkin hastaların bilinçli sedasyonu ile olguların 27 (%90)'sinde lokal anesteziyi kabul iyi 29(%96.6)'unda da operasyon koşulları iyi ve çok iyi olmuştur.

3. Midazolam ile bilinçli sedasyon uygulansın veya uygulanmasın ağız cerrahisi uygulamaları sonrasında bütün olguların anksiyete düzeyleri azalmaktadır.

4. Ağız cerahisinde uygulamanın başarısı için bilinçli sedasyon uygulanan hastalarla da hekimin sürekli olumlu bir iletişim kurup sürdürmesi gereği vardır.

5. Ağız cerrahisinde yapılan bir çok çalışmada görüldüğü gibi aşırı doz uygulaması ve aşırı sedasyon nedeni ile operasyon koşullarında kötüleşmeye sebep olan Verrill bulgusu yerine Ramsay ve arkadaşlarının kontrollü sedasyon yöntemi ile midazolam sedasyonu uygulaması tercih edilmelidir.

6. Ramsay ve arkadaşlarının skortlama sistemi izlenerek yapılan kontrollü sedasyonda yetişkin hastalara intravenöz yolla verilen ortalama midazolam dozu 0.08 mg/kg olmaktadır.

7. Yetişkin hastalara intravenöz yolla bilinçli midazolam sedasyonu uygulandığında %80 olgu ağız içi enjeksiyon ve cerrahi işlem safhalarını %60 olgu da sütür işlemi safhasını hatırlamamaktadır.

8. Midazolam enjeksiyonuna bağlanabilecek önemli bir venöz komplikasyon beklenmemelidir.

9. Oral veya rektal yolla midazolam verilen sedasyon gerektiren çocuk hastalar arasında ilacın her iki yolla verililişinde de lokal anesteziyi kabul, operasyon koşulları, amnezi ve yan etki yönünden bir farklılık bulunmadığı halde hastalar oral yolla verilen midazolamı daha iyi kabul etmektedirler. Bu nedenle genellikle çocuklarda oral midazolam uygulaması tercih edilmelidir.

10. Oral midazolam uygulamasını rahat kabul etmeyecek çok küçük yaştaki çocuklarda ise rektal midazolam uygulaması tercih edilmelidir.

11. Bilinçli midazolam sedasyonu ile yetişkin ve çocuk hastalarda gözlenen yan etkiler ve midazolamın amnezi özelliği, nabız artırması gibi özellikleri midazolamın kolinerjik etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

12. Kontrollü olarak yapılan bilinçli midazolam sedasyonu ile yetişkin ve çocuk hastalarda solunum ve dolaşım sisteminde önem taşıyan bir değişiklik olmamaktadır.

ÖZET

Çalışma, dental anksiyetesi yüksek yetişkin ve sedasyon gerektiren çocuk hastaların cerrahi işlemlerinde midazolam uygulamasının değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

İki ayrı grupta planlanan çalışmanın ilk bölümünde preoperatif olarak Vizüel Analog Skala (VAS) ile 70 ve üzerinde anksiyete bildiren 30 yetişkin hastaya Ramsay ve arkadaşlarının (69) geliştirdikleri yöntemle sedasyon düzeyleri gözlenerek intravenöz yolla midazolam verilmiştir. Yetişkin hastaların bilinçli sedasyon altında yapılan operasyonları sonrasında aynı işlemin tekrarına karşı anksiyete düzeylerindeki muhtemel değişikliklerin belirlenmesini ve hangi ortalama midazolam dozunda kontrollü sedasyon sağlanabildiğinin belirlenmesine çalışılmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde ise Frankl Ölçeğine göre tedavi öncesi davranış skoru 1 veya 2 olan 60 çocuk hastanın rastgele seçilen 30'una oral yolla 0.5 mg/kg, rastgele seçilen diğer 30'una ise rektal yolla 0.35 mg/kg midazolam verilerek her iki gruptaki hastaların ilaç verilme yolunu kabulü, lokal anesteziyi kabulü, operasyon koşulları, amnezi düzeyi ve yan etkileri karşılaştırılmıştır.

Çalışma sonunda yetişkin hastalara kontrollü olarak intravenöz yolla verilen ortalama midazolam dozu 0.08 mg/kg olarak bulunmuştur. Yetişkin hastaların aynı işlemin tekrarına karşı bildirdikleri anksiyete düzeyleri de azalmıştır. Sedasyon gerektiren çocuk hastalara oral veya rektal yolla uygulanan midazolamın ise çalışma kolaylığı yönünden benzer özellikler taşımasına rağmen, çocuk hastalar tarafından daha kolay kabul edilmesi nedeni ile çocuk hastalarda genellikle oral midazolam uygulamasının tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The study has been undertaken to evaluate the application of midazolam during oral surgical procedures in adult patients with high levels of dental anxiety and pediatric patients requiring sedation.

The study has been designed in two different groups and in the first part of the study intravenous midazolam applied to 30 adult patients informing 70 and above preoperative anxiety with Visual Analogue Sacale (VAS) by observing the sedation levels with the method developed by Ramsay et all. (69). We tried to determine the probable changes in anxiety levels for repetition of the same procedure after the surgical procedures under conscious sedation in adult patients and which average dose of midazolam will provide a controlled sedation. In the second part of the study, 60 pediatric patients who have the pretreatment behavioural score of 1 or 2 according to Frankl scale was studied. Oral midazolam 0.5 mg/kg was applied to randomly selected 30 pediatric patients and remaining 30 patients received 0.35 mg/kg rectal midazolam. The acceptance of the mode of treatment and local anesthesia, the level of amnesia and side effects for these two groups of patients have been compared.

In adult patients the dose of intravenous midazolam in controlled manner is found to be 0.08 mg/kg. The anxiety levels reported by the adult patients for the repetition of the same procedure was decreased. In pediatric patients requiring sedation although the oral or rectal applications of midazolam have similar characteristics in respect of ease of working, oral midazolam application is generally preferred due to its easy acceptance in the pediatric patients.

KAYNAKLAR

1. Aktoğu, S., Hasegeli, L., Dereli, M.Ş.: Fiberoptik Bronkoskopide Midazolam ve Diazepam'ın Sedatif Etkilerinin Karşılaştırılması. Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası., 22: 157-160, 1994.
2. Alderson, P.J., Lerman, J.: Oral Premedication for Paediatric Ambulatory Anaesthesia: A Comparison of Midazolam and Ketamine. Can. J. Anaesth., 41(3): 221-226, 1994.
3. Atamer-Şimşek, S., Akyüz, S., Şener, G.: Diazepamın Premedikasyon Ajan Olarak Medikal ve/veya Maternal Anksiyeteli Çocuklarda Etkisi. Klinik Psikofarm. Bül., 3(1-2), 92-95, 1993.
4. Aun, C., Flynn, P.J., Richards, J., Major, E.: A Comparison of Midazolam and Diazepam for Intravenous Sedation in Dentistry. Anaesthesia., 39: 589-593, 1984.
5. Barclay, J.K., Hunter, K.M., Mc Millan, W.: Midazolam and Diazepam Compared as Sedatives for Outpatient Surgery Under Local Analgesia. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 59: 349-355, 1985.
6. Barclay, J.K., Hunter KM.: A Comparison of Midazolam With and Without Nalbuphine for Intravenous Sedation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 70: 137-140, 1990.
7. Barker, I., Butchart, D.G.M., Gibson, J., Lawson, J.I.M., Mackenzie, N.: I.V. Sedation for Conservative Dentistry., 58: 371-377, 1986.
8. Bennett, C.R.: Conscious Sedation: An Alternative to General Anesthesia. J. Dent. Res. 63(6): 832-833, 1984.
9. Blouin, R.T., Conard, P.F., Perreault S.; Gross, J.B.: The Effect of Flumazenil on Midazolam-Induced Depression of the Ventilatory Response to Hypoxia During Isohypercarbi. Anesthesiology., 78: 635-641, 1993.

10. Carrougher, J.G., Kadakia, S., Shaffer, R.T., Barrileaux, C.: Venous Complications of Midazolam Versus Diazepam. *Gastrointest. Endosc.* 39: 396-399, 1993.
11. Church, J.A., Pollock, J.S.S., Parbrook, G.D.: Comparison of Two Techniques for Sedation in Dental Surgery. *Anaesthesia.*, 46: 780-783, 1991.
12. Clark, R.N.W., Rodrigo, M.R.C.: A Comparative Study of Intravenous Diazepam and Midazolam for Oral Surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 44: 860-863, 1986.
13. Clark, M.S., Silverstone, L. M., Coke, J.M., Hicks, J.: Midazolam Diazepam and Placebo as Intravenous Sedatives for Dental Surgery. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 63: 127-131, 1987.
14. Collins, S., Carter, J.A.: Resedation After Bolus Administration of Midazolam to an Infant and Its Reversal by Flumazenil. *Anaesthesia.*, 46: 471-472, 1991.
15. Corah, N.L., Gale, E.N., Illig, S.J.: Assessment of A Dental Anxiety Scale JADA. 97: 816-819, 1978.
16. Çelebioğlu, B., Kanbak, M., Erdem, K., Aypar, Ü.: Flumazenil Uygulaması Sonrası Oluşan Kardiyak Arrest (Olgu Sunumu). *Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası.*, 23: 208-210, 1995.
17. Çifter, İ.: *Psikiyatri. G.Ü. Basın Yayın Y.O. Basımevi Üçüncü Baskı, Ankara, 1986.*
18. Dağlı, G., Süer, A.H., Erk, K., Sızlan, A.: Minör Jinekolojik Girişimlerde Propofol ve Propofole Eklenen Alfentanil Uygulaması. *GATA Bülteni.*, 37: 231-234, 1995.
19. Dağlı, G., Süer, A.H., Orhan, M.E., Erk, K., Türker, M.: Propofolün Postoperatif Dönemde Görülen Bulantı ve Kusma Üzerine Etkisi. *GATA Bülteni*, 37: 223-226, 1995.
20. Dembo, J.B.: The Use of Intravenous Anesthesia and Sedation Techniques in Oral and Maxillofac Surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 51: 346-351, 1993.

21. Demiralp, A.S., Demiralp, S.: Dişhekimliğinde Anestezi. Ankara Üniversitesi Basımevi., Ankara, 1987.
22. Dundee, J.W., Wilson, D.B. : Amnesic Action of Midazolam. *Anaesthesia.*, 35: 459-461, 1980.
23. Esener, Z.: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., İstanbul, 1991.
24. Fields, M.: Intravenous Sedation: The Risk to the Dentist. *British Dental Journal.* 169 (1): 4-5, 1990.
25. Fiset, L., Milgrom, P., Beirne, R., Roy-Byrne, P.: Disinhibition of Behaviorus With Midazolam Report of a Case. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 50: 645-649, 1992.
26. Forster, A., Gardaz, J.P., Suter, P.M., Gemperle, N.: I.V. Midazolam as An Induction Agent for Anaesthesia: A study in Volunteers. *Br. J. Anaesth.* 52:907-911, 1980.
27. Frankl, S.N., Shiere, F.R., Fogels, H.R.: Should the Parent Remain With the Child In the Dental Operatory?. *J. Dent Child.* 29:150-163, 1962.
28. Frazer, M., Hampson, S.: Some Personality Factors Related to Dental Anxiety and Fear of Pain. *Br. Dent. J.* 165:436-439, 1988.
29. Gallardo, F., Cornejo, G., Boric, R.: Oral Midazolam as Premedication for the Apprehensive Child Before Dental Treatment. *J. Clin. Pediatr, Dent.* 18 (2):123-127, 1994.
30. Ghoneim, M.M., Block, R.I., Sum Ping, S.T., El-Zahaby, H.M., Hinrichs, J.V.: The Interactions of Midazolam and Flumazenil on Human Memory and Cognition. *Anesthesiology.*, 79: 1183-1192, 1993.
31. Ghoneim, M.M., Mewaldt, S.P.: Benzodiazepines and Human Memory: A Review. *Anesthesiology.*, 72:926-938, 1990.
32. Ghouri, A.F., Ramirez Ruiz, M.A., White, P.F.: Effects of Flumazenil on Recovery After Midazolam and Propofol Sedation. *Anesthesiology.*, 81:333-339, 1994.

33. Görgün, S., Öztaş, B., Babadağ M.: Hasanoğlan Atatürk Anadolu Öğretmen Lisesi Hazırlık Sınıfı Öğrencilerinde Dental Anksiyete Skalası Belirlenmesi. A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg. 21:127-131, 1994.
34. Greenblatt, D.J., Abernethy, D.R., Locniskar, A., Harmatz, J.S., Limjuco, R.A., Shader, R.I.: Effect of Age, Gender, and Obesity on Midazolam Kinetics. *Anesthesiology*, 61:27-35, 1984.
35. Guidon-Attali, C., Mouillac, F., Quilichini, D., Paut, O., Francois, G.: Profol as the Main Anaesthetic Agent in Dental Surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 34:397-399, 1990.
36. Hacıpaşaoğlu, G.: Çocuk Dişhekimliğinde Hasta İle Kooperasyonun Sağlanması İçin Kullanılan Trichloryl ve Atarax Süspansiyonun Bilinçli Sedasyondaki Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1991.
37. Hall, N., Edmondson, H.D.: The Aetiology and Psychology of Dental Fear. *Br. Dent. J.* 154:247-252, 1983.
38. Hastings, G.B., Lawther, S., Eadie, D.R., Haywood, A., Lowry, R., Evans, D.: General Anaesthesia: Who Decides, and Why? *Br. Dent. J.*, 177:332-336, 1994.
39. Hempenstall, P.D., Campbell, J.P.S., Bajurnow, A.T., Reade, P.C., Mc Grath, B., Harrison, C.: Cardiovascular, Biochemical, And Humoral Responses to Intravenous Sedation With Local Analgesia Versus General Anesthesia in Patients Undergoing Oral Surgery. *J Oral Maxillofac. Surg.*, 44: 441-446, 1986.
40. Henderson, B.N., Triplett, R.G., Gage, T.W.: Anxiolytic Therapy. *Dent Clin. North. Am.* 38 (4), 603-617, 1994.
41. Ho, E.T.F., Parbrook, G.D., Still, D.M., Parbrook, E.O.: Memory Function After I.V. Midazolam or Inhalation of Isoflurane for Sedation during Dental Surgery *British Journal of Anaesthesia.*, 64:337-340, 1990.

42. Ikeda, T., Doi, M., Morita, K., Ikeda, K.: Effects of Midazolam and Diazepam as Premedication on Heart Rate Variability in Surgical Patients. *British Journal of Anaesthesia*, 73: 479-493, 1994.
43. İzmitli, G., Tüzüner, F., Demiralp, S.: Intraplevral Kateterle Lidokain Uygulamasıyla Post Torakotomi Ağrısının Kontrolü. *Ankara Tıp Mecmuası*, 46:435-448, 1993.
44. Jones, R.D.M., Visram, A.R., Kornberg, J.P., Irwins, M.G., Gunawardene, W.W. S.: Premedication with Oral Midazolam in Children - An Assessment of Psychomotor Function, Anxiolysis, Sedation and Pharmacokinetics. *Anaesth. Intens. Care*, 22:539-544, 1994.
45. Katz, Y., Boulos, M., Singer, P., Rosenberg, B.: Cardiac Arrest Associated with Flumazenil. *Br. Med. J.* 304:1415, 1992.
46. Kaufman, E., Davidson, E., Sheinkman, Z., Magora, F.: Comparison Between Intranasal and Intravenous Midazolam Sedation (With or Without patient Control in a Dental Phobia Clinic). *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 52:840-843, 1994.
47. Kaufman, E., Hargreaves, K.M., Dionne, R, A.: Comparison of Oral Triazolam and Nitrous Oxide with Placebo and Intravenous Diazepam for Outpatient Premedication. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 75:156-164, 1993.
48. Kayaalp, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt II, 6. bs., Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 1992.
49. Kirvelä, O., Katila, A., Aantaa, R., Kanto, J., Himberg, J.J.: Metabolic and Subjective Responses to Oral Diazepam and Midazolam. *European Journal of Anaesthesiology* 11: 365-369, 1994.
50. Korttila, K., Tarkkanen, O.: Comparison of Diazepam and Midazolam for Sedation during Local Anaesthesia for Bronchoscopy. *Br. J. Anaesth.*, 57: 581-586, 1985.
51. Köknel, Ö.: Genel ve Klinik Psikiyatri Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1989.

52. Locker, D., Liddell, A., Burman, D.: Dental Fear and Anxiety in an Older Adult Population. *Community Dent Oral. Epidemiol.* 19:120-124, 1991.
53. Luyk, N.H., Beck, F.M., Weaver, J.M.: A Visual Analogue Scale in the Assessment of Dental Anxiety. *Anesth. Prog.* 35:121-123, 1988.
54. Luyk, N.H., Whitley, B.D.: Efficacy of Oral Midazolam Prior to Intravenous Sedation for the Removal of Third Molars, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 20:264-267, 1991.
55. Luyk, N.H., Zacharias, M., Wanwimolaruk, S.: Bolus Dose with Continuous Infusion of Midazolam as Sedation for Outpatient Surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 21:172-175, 1992.
56. Malamed, S.F.: *Sedation: A Guide to Patient Management.* The C.V. Mosby Co., St Louis, 1989.
57. Mc Gimpsey, J.G., Kavar, P., Gamble, J.A.S., Browne, E.S., Dundee, J.W.: Midazolam in Dentistry. *Br. Dent. J.*, 155:447-50, 1983.
58. Meyers, C.J., Eisig, S.B., Kraut, R.A.: Comparison of Propofol and Methohexital for Deep Sedation. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 52:449-452, 1994.
59. Milgrom, P., Weinstein, P., Fiset., L., Beirne, O.R.: The Anxiolytic Effects of Intravenous Sedation Using Midazolam Alone or in Multiple Drug Techniques *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 52:219-224, 1994.
60. Nassif, R.A.: *Double Blind Comparison of Oral Ketamine and Intravenous Midazolam in Outpatient Sedation for Dental Surgery A Thesis,* The Ohio State University, 1994.
61. Newman, M.G., Trieger, N., Miller, J.C.: Measuring Recovery from Anesthesia- A Simple Test. *Anesthesia and Analgesia.* 48 (1): 136-140, 1969.
62. O'Boyle, C.A., Harris,D., Barry, H.: Sedation in Outpatient Oral Surgery. *Br. J. Anaesth.*, 58: 378-384, 1986.

63. Olkkola, K.T., Aranko, K., Luurila, J., Hiller, A., Saanivaara, L., Himberg, J.J., Neuvonen, P.J.: A Potentially Hazardous Interaction Between Erythromycin and Midazolam. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 53:298-305, 1993.
64. O'Neil, R., Verrill, P.J., Aellig, W.H., Laurence, D.R.: Intravenous Diazepam in Minor Oral Surgery. *British Dental Journal.*, 6:15-18, 1970.
65. Oral, U., Arıboğan, A., Akman, H., Işık G., Özcengin, D., Coşar, E., Herdem, Ü.: Pediyatrik Olgularda Propofol - Ketamin Anestezisi, *Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası.*, 22:273-278, 1994.
66. Özköse, Z., Çelebi, H., Bozkırlı, F.: Benzodiazepin Antagonisti Flumazenilin Laparoskopilerde Derlenme Zamanı ve Kalitesi Üzerine Etkisi. *Türk. Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası*, 22:133-136, 1994.
67. Philip, B.K.: Flumazenil: The Benzodiazepine Antagonist. In: Ornstein, E (ed): *New Drugs in Anesthesia., Part I. Anesthesiology, Clinics of North America.*, 11 (4):799-814, 1993.
68. Pruitt, J.W., Goldwasser, M.S., Sabol, S.R., Prstojevic, S.J.: Intramuscular Ketamine, Midazolam, and Glycopyrrolate for Pediatric Sedation in the Emergency Department. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 53:13-17, 1995.
69. Ramsay, M.A.E., Savege, T.M., Simpson, B.R.J., Goodwin, R.: Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. *Br. Med. J.*, 2:656-659, 1974.
70. Reinhard, M., Schäfer, R.: *Anesteziyoloji Klinik Klavuzu.* Çev: Mesud Yelbuz., Yüce Yayım., İstanbul, 1995.
71. Reves, J.G., Fragen, R.J., Vinik, H.R., Greenblatt, D.J.: Midazolam: Pharmacology and Uses. *Anesthesiology.*, 62:310-324, 1985.
72. Richter, J.J.: Current Theories About the Mechanisms of Benzodiazepines and Neuroleptic Drugs. *Anesthesiology.*, 54:66-72, 1981.

73. Rodrigo, M.R.C., Cheung, L.K: Oral Midazolam Sedation in Third Molar Surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 16:333-337, 1987.
74. Rodrigo, M.R.C., Tong, C.K.A.: A Comparison of Patient and Anaesthetist Controlled Midazolam Sedation for Dental Surgery. *Anaesthesia.*, 49:241-244, 1994.
75. Roelofse, J.A., Van Der Bijl, P., Stegmann, D.H., Hartshorne, J.E.: Preanesthetic Medication with Rectal Midazolam in Children Undergoing Dental Extractions. *J Oral Maxillofac. Surg.*, 48:791-796, 1990.
76. Rosenbaum, N.L.: The Use of Midazolam for Intravenous Sedation in General Dental Practice. *Br. Dent. J.* 158:139-140, 1985.
77. Rubin, J.G., Slovin, M., Krochak, M.: The Psychodynamics of Dental Anxiety and Dental Phobia. *Dental Clinics of North America.* 32 (4):647-656, 1988.
78. Rudkin. G.E., Osborne, G.A., Curtis, N.J.: Intra-Operative Patient-Controlled Sedation *Anaesthesia*, 46:90-92, 1991.
79. Saarnivaara, L., Lindgren, L., Klemola, M.: Comparison of Chloral Hydrate and Midazolam by Mouth as Premedicants in Children Undergoing Otolaryngological Surgery. *Br. J. Anaesth.* 61:390-396, 1988.
80. Saint-Maurice, C., Meistelman, C., Rey, E., Esteve, C., de Lauteure, D., Olive, G.: The Pharmacokinetics of Rectal Midazolam for Premedication in Children. *Anesthesiology.*, 65:536-538, 1986.
81. Scott, D.S., Hirschman, R.: Psychological Aspects of Dental Anxiety in Adults. *J.A.D.A.*, 104:27-31, 1982.
82. Skelly, A.M., Girdler, N.M., File, S.E.: The Use of Temazepam Elixir in Surgical Dental Sedation: A Comparison with Intravenous Midazolam. *Br. Dent. J.* 172:153-157, 1992.
83. Snow, J.C.: *Anestezi El Kitabı. Çev: Elar, Z., İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 1986.*

84. Stephens, A.J., Sapsford, D.J., Curzon, M.E.J.: Intravenous Sedation for Handicapped Dental Patients: A Clinical Trial of Midazolam and Propofol Br. Dent. J., 175:20-25, 1993.
85. Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V.: Biyoistatistik 3. bs., Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 1990.
86. Şengün, O.: Flunitrazepam-Ketamin Kombinasyonun Klinik Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1982.
87. Thomson, P.J., Coulthard, P., Snowdon, A.T., Mitcheel, K.: Recovery from Intravenous Sedation with Midazolam-the Value of Flumazenil. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery., 31:101-103, 1993.
88. Trieger, N.: Conscious Sedation. In: Laskin, D.M. (ed): Oral and Maxillofacial Surgery, Vol:1, The C.V. Mosby Company., St. Louis, 1980; 652-658.
89. Trieger, N.: An Oral Surgeon's Approach to the Fearful Patient. Dent. Clin North. Am. 32 (4):817-822, 1988.
90. Twersky, R.S., Hartung, J., Berger, B.J., Mc Clain, J., Beaton, C.: Midazolam Enhances Anterograde but not Retrograde Amnesia in Pediatric Patients. Anesthesiology. 78:51-55, 1993.
91. Uçkunkaya, N., Gören, S., Kaplan, N., Şahin, Ş.: Intraoperatif Hasta Kontrollü Sedasyonda Propofol ile Midazolamın Karşılaştırılması. Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası. 23:145-149, 1995.
92. Uzbay, T.T.: Flumazenil: Spesifik Benzodiazepin Reseptör Antagonisti. Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi., 2 (3): 252-260, 1994.
93. Üçok, C., Güner, Y., Üçok, Ö., Okçu, K., Aydınтуğ, Y.S., Özen, T.: Dental Anksiyete Ölçümünde Vizüel Analog Skala ile Corah'ın Dental Anksiyete Skalasının Karşılaştırılması. A.Ü. Diş. Hek. Fak. Derg (Baskıda).

94. Van Der Bijl, P., Roelofse, J.A., De V. Joubert, J.J., Breytenbach, H.S., Intravenous Midazolam in Oral Surgery, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 16: 325-332, 1987.
95. Van Der Bijl, P., Roelofse, J.A.: Disinhibitory Reactions to Benzodiazepines. A Review. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49:519-523, 1991.
96. Van Der Bijl, P., Roelofse, J.A., De V. Joubert, J.J., Van Zy, J.F.: Comparison of Various Physiologic and Psychomotor Parameters in Patients Sedated with Intravenous Lorazepam, Diazepam, or Midazolam during Oral Surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 49:672-678, 1991.
97. Van Der Bijl, P., Roelofse, J.A., Stander, I.A.: Rectal Ketamine and Midazolam for Premedicant in Pediatric Dentistry. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49:1050-1054, 1991.
98. Vinik, H.R., Reves, J., Greenblatt, D., Abernethy, D., Smith, L.: The Pharmacokinetics of Midazolam in Chronic Renal Failure Patients. *Anesthesiology*, 59:390-394, 1993.
99. Walbergh, E.J., Wills, R.J., Eckhert, J.: Plasma Concentrations of Midazolam in Children Following Intranasal Administration. *Anesthesiology*, 74:233-235, 1991.
100. Weaver, J.: Management of Pain and Anxiety. In: Peterson, L.J. (ed): *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol. 1, J.B., Lippincott Co., Philadelphia, 1992, 125-136.
101. Weisenberg, M.: Psychologic Aspects of Pain and Anxiety Control. In: Laskin, D.M (ed): *Oral and Maxillofacial Surgery*. Vol 1. The C.V. Mosby Company St. Louis., 1980, 601-633.
102. Wood, N., Sheikh, A.: Midazolam and Diazepam for Minor Oral Surgery. *Br. Dent. J.*, 11:9-12, 1986.
103. Zacharias, M., Hunter, K., M., Luyk, N.H.: Patient Controlled Sedation Using Midazolam. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 32:168-173, 1994.