

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**REJYONEL İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE LİDOKAİN VE
LİDOKAİN-MİDAZOLAMIN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nurbanu YAŞAR

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2013**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**REJYONEL İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE LİDOKAİN VE
LİDOKAİN-MİDAZOLAMIN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nurbanu YAŞAR

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Ayten BİLİR**

**ESKİŞEHİR
2013**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nurbanu YAŞAR'a ait "Rejyonel intraveöz anestezide lidokain ve lidokain-midazolamın etkinliklerinin karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 03/09/2013

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Ayten BİLİR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Üye

Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Üye

Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../.....

Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında 2009 yılından bu yana sürmekte olan uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ' ye, Prof. Dr. Yılmaz ŐENTÜRK' e, Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ' e, Prof. Dr. Birgül YELKEN' e, Doç. Dr. Serdar EKEMEN' e, Yrd. Doç. Dr. Dilek CEYHAN' a, teşekkür ederim. Son olarak bu çalışmanın yapılmasında bana güvenen, desteklerini esirgemeyen ve sonuna kadar yanımda olup emekli olan Prof. Dr. Cemil SABUCU' ya ve tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ayten BİLİR'e teşekkürlerimi borç bilirim.

ÖZET

Yaşar, N. Rejyonel intravenöz anestezide lidokain ve lidokain-midazolamın etkinliklerinin karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.

Bu çalışmanın amacı üst ekstremitte cerrahisi planlanan hastalarda rejyonel intravenöz anestezi uygulayarak lidokaine midazolam eklenmesi ile perioperatif anestezi ve analjezi kalitesinin üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ameliyathanesinde ASA I-II grubundan yaşları 18-60 arasından değişen 40 hasta ile yapıldı. Hastalar rastgele 2 guruba ayrıldı. Kontrol grubuna (Grup K) opere olacak koldan %2lik lidokain 3mg/kg, midazolam grubuna (Grup M) ise %2lik lidokain 3 mg/kg ve 50 µg/kg midazolam eklenip 40 cc volümde uygulandı. Hastaların operasyon öncesi demografik özellikleri ve hemodinamik parametreleri kaydedildi. Çalışma boyunca hemodinamik parametreler ile Visual Analog Skala (VAS) ve Ramsey Sedasyon Skorları (RSS) kaydedildi. Duysal ve motor blok başlama ve dönme zamanı ve ilk analjezik ihtiyaç zamanları kaydedildi. Grupların operasyon öncesinde ve operasyon süresince hemodinamik parametrelerinde periferik oksijen saturasyonu hariç anlamlı bir fark yoktu. Duysal ve motor blok başlama zamanları Grup M'de anlamlı olarak daha kısa bulundu. Motor blok dönme zamanı Grup K'da anlamlı olarak uzun bulundu. İlk analjezik gereksinim süresi, VAS ve RSS değerleri açısından her iki grup arasında fark bulunmadı. Sonuç olarak RİVA'da lidokaine midazolam eklenmesi ile daha hızlı başlangıçlı bir anestezi ve analjezi elde edilirken ilk analjezik gereksinimi az da olsa daha uzun bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Rejyonel intravenöz anestezi, lidokain, midazolam

ABSTRACT

Yaşar, N. Comparing effects of lidocaine and lidocaine-midazolam in regional intravenous anesthesia. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2013. The purpose of this study is to research the quality of perioperative anesthesia and analgesia in application of regional intravenous anesthesia by adding midazolam to lidocaine on patients planned for upper extremity surgery. The study was performed at Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation surgery on 40 patients with class of ASA I-II who were in ages between 18-60. The patients were randomly divided in to two groups. The control group (Group K) received 3mg/kg 2% lidocaine and the midazolam group (group M) received 3mg/kg 2% lidocaine and 50ug/kg midazolam in 40 cc volume on the arm that will be operated. The preoperative demographic characteristics and hemodynamic parameters were recorded. During the study hemodynamic parameters , Visual Analog Scale (VAS) and Ramsay Sedation Scale (RSS) were recorded. Onset and recovery times of sensory and motor block and first analgesic requirement time were recorded. Excluding the peripheral oxygen saturation, there were no significant changes in hemodinamic parameters of patients in both groups before and during the operation. Sensory and motor block onset times were significantly shorter in Group M. Recovery time of motor block was significantly longer in Group K. There were no differences found between both groups according to the time of first analgesic requirment, VAS and RSS scores. First analgesic requirement time for Group M was found to be longer that the other group. In conclusion, adding midazolam to lidocaine for IVRA was faster onset anesthesia and analgesia while causing a small increase in time for first analgesic requirement.

Key Words: Regional intravenous anesthesia, lidocaine, midazolam

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Rejyonel İntravenöz Anestezi	2
2.1.1. Tarihçesi	2
2.1.2. Avantajları	3
2.1.3 Dezavantajları	3
2.1.4. Endikasyonları	4
2.1.5. Kontrendikasyonları	4
2.1.6. Teknik	4
2.1.7. Sinir bloğunun etki mekanizması	6
2.1.8. Komplikasyonları	7
2.2. RİVA'da Kullanılan İlaçlar	8
2.2.1. Lokal Anestezikler	8
Lidokain	8
2.2.2 Midazolam	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi	12
4.BULGULAR	13
4.1. Demografik Özellikler	13
4.2. Turnike Süresi	13
4.3. Duysal ve Motor Blok Bulguları	14
4.3.1. Duysal Blok Başlama Zamanı	14

4.3.2. Motor Blok Başlama Zamanı	14
4.3.3. Duysal Blok Dönme Zamanı	14
4.3.4. Motor Blok Dönme Zamanı	15
4.4. Hemodinamik Bulgular	15
4.4.1. Sistolik Arteriyel Basınç	15
4.4.2. Diyastolik Arteriyel Basınç	16
4.4.3. Ortalama Arteriyel Basınç	18
4.4.4. Kalp Atım Hızı	19
4.4.5. Periferik Oksijen Saturasyonu	20
4.5. Vizüel Analog Skala (VAS) Değerleri	22
4.6. Ramsey Sedasyon Skalası (RSS)	23
4.7. İlk Analjezik Gereksinim Süreleri	24
5.TARTIşMA	26
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	Amerikan Anestezi Derneği
Ca	Kalsiyum
cm	Santimetre
DAB	Diyastolik Arteriyel Basınç
dk	Dakika
E	Erkek
G	Gauge
GABA	Gamma Aminobütirik Asit
K	Kadın
KAH	Kalp Atım Hızı
kg	Kilogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre cıva
NO	Nitrik Oksit
OAB	Ortalama Arteriyel Basınç
ort	Ortalama
preop	Preoperatif
RİVA	Rejyonel İntravenöz Anestezi
RSS	Ramsey Sedasyon Skalası
SAB	Sistolik Arteriyel Basınç
SpO2	Periferik Oksijen Saturasyonu
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
ss	Standard Sapma
SSS	Santral Sinir Sistemi
VAS	Visual Analog Skala
%	Yüzde
δ	Delta
κ	Kappa
μ	Mü
μg	Mikrogram

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Grupların demografik özellikleri	13
4.2. Grupların turnike süreleri	13
4.3. Grupların duysal blok başlama zamanı	14
4.4. Grupların motor blok başlama zamanı	14
4.5. Grupların duysal blok dönme zamanı	14
4.6. Grupların motor blok dönme zamanı	15
1.7. Grupların SAB değerleri	15
4.8. Grupların DAB değerleri	17
4.9. Grupların OAB değerleri	18
4.10. Grupların KAH değerleri	19
4.11. Grupların SPO2 değerleri	21
4.12. Grupların VAS değerleri	22
4.13. Grupların RSS değerleri	23
4.14. Grupların ilk analjezik gereksinim süreleri	24

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Grupların SAB değerleri	16
4.2. Grupların DAB değerleri	17
4.3. Grupların OAB değerleri	18
4.4. Grupların KAH değerleri	20
4.5. Grupların SPO2 değerleri	21
4.6. Grupların VAS değerleri	22
4.7. Grupların RSS değerleri	23

1. GİRİŞ

Rejyonel intravenöz anestezi (RİVA); uzun yıllardır kısa süreli ekstremitte cerrahisinde kullanılmakta olan bir anestezi yöntemidir. Kolay uygulanabilmesi, basit, ve başarı oranının yüksek olması nedeniyle sık kullanılmaktadır. Bu tekniğin operasyon süresinin turnike süresine bağlı olması, turnike ağrısı, kullanılan lokal anesteziğe bağlı olarak gelişebilecek toksisite ve operasyon sonrası yetersiz analjezi gibi dezavantajları vardır (1-4).

Rejyonel intravenöz anesteziye kullanılacak ideal ajanın etkisi hızlı başlamalı, yan etkisi minimal olmalı, turnike ağrısını azaltmalı ve operasyon sonrası analjezik etkinliği sağlamalıdır (3, 4). RİVA' da kullanılacak ideal ajan henüz bulunamadığından, blok kalitesini arttırmak için lokal anesteziyelere çeşitli adjuvan ajanlar eklenmektedir (3, 4, 5-7). Yapılan çalışmalar incelendiğinde adjuvan ajan seçiminde genel olarak analjezik özelliği olan ajanların seçilmiş olduğu tespit edilmiştir.

Midazolam sedatif, hipnotik etkileri nedeniyle anestezi pratiğinde sık kullanılan bir benzodiazepin türevidir. Midazolamın omurilikte bulunan gama aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptörleri aracılığıyla analjezik özelliği bulunmaktadır (8, 9). Periferik sinirlerde de GABA-A reseptörleri bulunmaktadır (10, 11). Yapılan çalışmalarda midazolamın brakial pleksus bloğunda analjezi kalitesini arttırdığı tespit edilmiştir (44, 45).

Midazolamın analjezik etkisinin olması ve literatür taramalarında RİVA'da adjuvan ajan olarak kullanımının az olması üzerine çalışmamızda RİVA uygulanarak üst ekstremitte cerrahisi planlanan hastalarda lidokaine midazolam ekleyerek perioperatif anestezi ve analjezi kalitesi üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

Rejyonel anestezi vücudun anatomik bir bölgesindeki sinir iletiminin ve ağrı duyusunun bilinç kaybı olmadan ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir. Rejyonel anestezi sinirlere bir ya da birden fazla ilacın kombinasyonu olarak uygulaması ile gerçekleştirilir (14). Rejyonel anestezinin hastanın bilincinin yerinde olması, hava yolunun açık olması, öksürük refleksi devam ettiği için mide içeriğinin aspirasyon riskinin olmaması, cerrahi ve travmaya bağlı stres cevabının azalması, operasyon sonrası analjezi, hastanın erken mobilize olması ve anestezi maliyetinin genel anesteziye göre daha düşük olması gibi avantajları bulunmaktadır (14, 15).

2.1. Rejyonel İntravenöz Anestezi

Rejyonel intravenöz anestezi (RİVA), ekstremitelerin turnike yardımıyla izole edilen kısımlarında lokal anestetik yardımıyla oluşturulan kısa süreli rejyonel anestezidir (1, 2, 16-18). Etki mekanizması; ekstremitede dolaşımın durması sonucunda ortaya çıkan iskemi ve hipoksi nedeniyle damar permeabilitesinin artarak lokal anestetiklerin dokuya infiltrasyonunu artırmasıdır (1, 2, 17). Basit ve hızlı etkili bir yöntem olmasının yanında teknik olarak başarısızlık oranı düşüktür. Yüksek güvenilirlik derecesine sahiptir (1, 15, 16, 19). Bu nedenlerden dolayı kısa süreli üst ve alt ekstremitelerde sıklıkla kullanılmaktadır (1, 15, 19).

2.1.1. Tarihçesi

İlk kez 1908'de August Karl Gustav Bier tarafından önkol ve el cerrahisi amacıyla uygulanmıştır (1, 2, 4, 19, 20). Bu nedenle genellikle Bier blok olarak da adlandırılmaktadır (1, 17, 21, 22). Bier, bloğu uygularken girişim bölgesinin distal ve proksimalinden lastik turnike yerleştirip %0.25- %0.5 lik prokain kullanarak hızlı gelişen bir anestezi tarif etmektedir. Ancak toksisite oluştuğunu bildirmektedir (1, 2, 21, 17). 1911 yılında gelişen perkütan brakial pleksus bloğunun Bier'in tekniğinden daha kolay ve güvenilir olması bu tekniğe gölge düşürmektedir (4, 22-24). 1931

yılında Morrison işlemin detaylarını açıklamaktadır (20-23). Momburg'un 1955 yılında çift hemostatik turnike kullanımını teknikte değişiklik yapmış olmaktadır (15). 1946 yılında Heerones tetrakain ve prokainin birlikte kullanımını açıklamaktadır(24). 1963 yılında Holmes' in lidokain ve çift lümenli turnike kullanımını tekniğin yaygınlaşmasında büyük katkı sağlayıp poplarite kazandırmaktadır (22, 23).

2.1.2. Avantajları

- 1) Basit bir yöntem,
- 2) Hızlı analjezi,
- 3) Yüksek başarı oranı,
- 4) Düşük komplikasyon oranı,
- 5) Hızlı derlenme,
- 6) Sedasyon ihtiyacının az olması,
- 7) Kas gevşekliği sağlaması,
- 8) Günübürlük işlemler için uygun (1, 2, 4, 15, 16, 18, 25)

2.1.3. Dezavantajları

- 1) Turnike kullanımının gerekliliği,
- 2) Turnike ağrısı,
- 3) Turnikeden hava kaçağı olmasına bağlı sorunlar,
- 4) Kanamanın azaltılması için venöz sistemin boşaltılması,
- 5) Lokal anesteziğe bağlı toksik etkiler,
- 6) Çocukların tolere edememesi,
- 7) Cerrahi süre turnike süresiyle kısıtlı olması,
- 8) Operasyon sonrası analjezi sağlamaması (1-4, 15, 16, 18, 25, 26)

2.1.4. Endikasyonları

Üst ekstremitte önkol ve el cerrahisi ile alt ekstremitte diz altı ve ayak cerrahisi geçirecek hastalarda kullanılabilir (2, 20, 23). Karpal tünel sendromu, kistik higroma, DeQuervain tendiniti, küçük amputasyonlar, Dupuytren kontraktürü, tendon yaralanmaları, tümör eksizyonu, yabancı cisim çıkarılması, laserasyon onarımı ve Colles kırığı gibi operasyonlarda kullanılabilir (23).

2.1.5. Kontrendikasyonları

- 1) Kullanılacak lokal anestetik ajana duyarlılığı olanlar
- 2) Uzun sürmesi planlanan operasyonlar
- 3) Dekompanse kardiyak hastalığı olanlar
- 4) Turnike kullanımının uygun olmadığı Raynaud hastalığı, skleroderma ve orak hücreli anemi varlığında
- 5) Cilt ve doku enfeksiyonu varlığında
- 6) Kooperasyon kurulamayan hastalar (1, 18, 20, 21, 23, 25)

2.1.6. Teknik

Hasta operasyon öncesinde genel anestezi alacakmış gibi değerlendirilir (1, 2). Genel anestezi için gerekli açlık süresine dikkat edilir (1, 20). Operasyon yapılacak ekstremitteye çift kahlı turnike üst ekstremitenin 2/3 ünü kaplayacak şekilde sarılır (2). Turnike manşonda kaçak olup olmadığı işleme başlamadan önce test edilir (2, 20).

Operasyon yapılacak ekstremitenin mümkün olduğunca distal bölgesinden venöz kanülasyon yapılır. Distal bölgeden uygun venöz yol bulunamadığı takdirde önkoldan veya antekubital fossadan da venöz kanülasyon yapılabilir; fakat bu durumda yamalı veya yetersiz anestezi oluşabilir (1). İntravenöz sıvı replasmanı ve ilaç uygulaması gerekmesi halinde kullanılmak üzere karşı kola da venöz kanül yerleştirilir.

Ekstremitte kanının tam boşaltılması etkin bir analjezi sağlayacağından ekstremitenin kan boşaltımının tam olması gerekir (1). Bu işlem sayesinde kullanılacak olan lokal anestezi ajanı kanla dilüe olmadığı için yüksek konsantrasyon sağlanır. Vasküler kompartmanın tam olarak boşaltılmaması sonucunda yapılan işlemlerde lokal ensteziğin ekstremiteye distribüsyonu tam olmaz (15, 24). Lokal anestezi enjeksiyonundan sonra ortaya çıkan eritem şeklindeki lekeler ekstremitede kalan kanın cilt altı dokulara geçmesi sonucunda oluşur ve kullanılan lokal anesteziğin distribüsyonunun iyi olduğunu gösterir (1, 15, 24). Ekstremitte kanının boşaltılması ekstremitte yukarı kaldırılarak veya esmarch bandajı kullanılarak yapılır (1, 2, 23, 27). Esmarch bandajıyla distalden proksimale doğru ekstremitte sarılarak kanı boşaltılır. Operasyon yapılacak ekstremitede kırık ya da laserasyon varlığında işlem için bandaj kullanılması durumunda ağrı oluşabileceğinden ekstremitte yukarı kaldırılarak 2-3 dakika yukarıda tutulmakta veya hava ile şişen splintler kullanılır (1, 18). Proksimaldeki turnike kan basıncından 50-100 mmHg daha fazla olacak şekilde şişirilerek distalden nabızların alınmadığı kontrol edilmelidir (1, 2, 23). Turnike basıncının inip inmediği de aralıklı olarak kontrol edilir (1, 2). Operasyon yapılacak ekstremitedeki venöz kanülle hazırlanan lokal anestezi kanı boşaltılmış olan venöz sisteme üst ekstremitte için 40-50 ml, alt ekstremitte için ise 80-100 ml volümde yavaş bir şekilde enjekte edilir (15). Pin-prick testi ile sensoryal blok ilgili dermatomlarda test edilir (2). Operasyon için yeterli analjezi ve anestezi sağlandıktan sonra distal turnike daha önce belirlenen basınçta şişirilip proksimal turnike indirilir (15, 16, 20).

Manşon operasyon sonunda kademeli ve yavaş bir şekilde indirilir (20, 26-28). Bu sayede yüksek doz lokal anesteziğin sistemik dolaşıma aniden geçmesiyle oluşabilecek toksik etkiler önlenir (26, 28). Operasyon bitiminde turnikenin siklik deflasyon tekniğiyle indirilmesi önerilir (2). Operasyon süresinin 30 dakikadan uzun sürdüğü durumlarda doku içine sızmış olan lokal anestezi toksik etkiler oluşturabilecek kadar hızla damar içine dönemez ve sistemik toksik etkiler oluşmaz (15, 28).

Turnike manşonunun indirilmesinden sonra 5-10 dakika içinde sensoryal ve motor blok ortadan kalkar (1, 2, 18, 28).

Lokal anestezi ajanının sistemik dolaşıma geçmesine bağlı gelişebilecek yan etkilerin gözlenmemesi üzerine işlem tamamlanır (1, 15).

2.1.7. Sinir Bloğunun Etki Mekanizması

Bier, uyguladığı tekniğin etki mekanizmasını öncelikle enjeksiyon bölgesindeki sinir uçlarında doğrudan blok oluşması ve sonrasında da sinir gövdelerinde derin blok oluşması şeklinde açıklamıştır (15, 17).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda RİVA ile oluşan cerrahi anestezinin çeşitli ve birbirini tamamlayıcı mekanizmalar sonucunda oluştuğu sonucuna varılmıştır. İlk etki periferik küçük sinirlerin ve sinir uçlarında blokajın ortaya çıkmasıdır. Esas anestezi komponenti ise proksimal periferik sinir gövdelerinin blokajı sağlamaktadır. Oluşan iskemi sonucunda sinir iletimi ve motor son plak fonksiyonu bloke olurken sinir gövdelerindeki kompresyon da yavaş komponentin oluşmasını sağlamaktadır (2, 15, 17).

Ekstremitenin venöz anatomisini, yüzeysel venlerin derin venöz sistemle ilişkisi ve venlerin sinirlerle bağlantısının bilinmesi enjekte edilen lokal anesteziğin dağılımını ve sinir blokajının oluşumunu anlamamızı sağlamaktadır. Yüzeysel geniş venlerde valvler bulunmaktadır. El sırtından bir venden yapılan enjeksiyon sonucunda damar içindeki basıncın artmasına bağlı olarak valvlere rağmen venler retrograd olarak dolmaktadır. Küçük venlerde ise valv bulunmamaktadır ve sinir gövdelerinde bulunan venüllerle zengin bir damar ağı bağlantıları bulunmaktadır (17).

Sinirler bağ dokusundan oluşan endonörrium, perinörrium ve epinörrium adı verilen özel zarlarla çevrilmektedir. Her bir sinir lifi endonörriumla sarılmaktadır. Endonörrium aynı zamanda küçük venlere direne olan vasa nervorum denen intranöronal kapiller ağı da sarmaktadır. Sinirlerin beslenmesini sağlayan kan damarları epinörrium adı verilen her bir sinir gövdelerini saran yapının içinde bulunmaktadır (17).

Lokal anestezi ajanı, enjeksiyonundan sonra venöz sistemdeki kapakçıklar nedeniyle proksimale doğru ilerleyerek turnikenin şişirildiği alana kadar ilerlemektedir. Venler dolduktan sonra retrograd akımla venüller ve kapillere akım

olmaktadır. Lokal anestezi kullanılan doz ve volüme bağı olarak damar dışına çıkarak dokulara diffüze olmaktadır (17). Böylece distalden proksimale ilerleyen blok oluşmaktadır (15, 17).

Rejyonel intravenöz anestezi de lokal anestezi ajanının sinirlere ulaşması bloğun oluşmasındaki en etkin mekanizmayı oluşturmaktadır. Bloğun oluşmasına yardımcı mekanizmaları ise eksterime kanının boşaltılması sonucunda oluşan iskemi ve turnikenin şişirilmesinin yarattığı bası oluşturmaktadır (15, 17).

2.1.8. Komplikasyonları

- 1) Turnike kullanımına bağı cilt travması,
- 2) Turnikeye bağı doku hipoksisi ve laktik asidoz ve methemoglobinemi,
- 3) Esmarch bandajıyla boşaltılan kanın dolaşıma yüklenmesi,
- 4) Turnike ağrısı,
- 5) Turnike süresinin uzun sürmesine bağı olarak hipertansiyon ve taşikardi olması,
- 6) Parestezi ve paralizi,
- 7) Kompartman Sendromu,
- 8) Tromboflebit,
- 9) Lokal anestezi toksisitesi: En önemli komplikasyondur. Turnike manşonunun erken indirilmesi ya da manşonun yetersiz olması durumunda yüksek volümdeki lokal anestezi dolaşıma geçerek toksik etkiler oluşabilir. (1, 2, 18, 26)

2.2. RİVA'da Kullanılan İlaçlar

2.2.1. Lokal Anestezikler

Uygun konsantrasyonda sinir dokusuna uygulandıklarında sinir iletimini geçici olarak bloke ederek duyuusal, motor ve otonomik fonksiyon kaybını sağlayan maddelere lokal anestezi denir.

Lokal anestezi maddelerin etki mekanizmalarıyla ilgili olarak birçok teori bulunmaktadır. Asıl etkileri sinirin elektriksel olarak uyarılabilme eşğini yükseltip

aksiyon potansiyelinin yükselme hızını düşürerek iletimi yavaşlatmaktır. Böylelikle aksiyon potansiyelinin iletilebilme ihtimali azalır ve sinir iletimi durur (29, 30).

Lokal anestezi kimyasal olarak hidrofobik aromatik halka, hidrofilik tersiyer amin grup ve bağlantıyı sağlayan ara zincirden oluşur. Ara zincirin yapısına göre de ester ve amid yapıları lokal anestezi olarak ikiye ayrılırlar (29-31).

Ester yapıları lokal anestezi paraaminobenzoik asit türevleridir. Plazma kolinesterazı tarafından metabolize edilirler. Metabolizmaları sonucu ortaya çıkan ürünler allerjik özelliktedir (29-31). Ester bağı ayrıca etki süresinin kısa olması ve toksik etkilerin azalması gibi özellikleri de sağlar (31).

Amid yapıları lokal anestezi karaciğerde metabolize olurlar (29-31). Daha stabil bir yapıdadırlar. Bir kısmı böbreklerden değişmeden atılır (29, 31).

Lidokain

Amid yapıları lokal anestezi içinde kullanıma ilk giren, etkisi hızlı başlayan ve orta etkili bir lokal anestezi olan lidokain spinal ve epidural anestezi, periferik blok, infiltrasyon anestezi, topikal anestezi ve rejyonel intravenöz anestezi kullanılmaktadır (30, 31).

Proteine %64 oranında bağlanır. Plazma yarı ömrü erişkinlerde 1,6 saat iken yenidoğanlarda üç saattir (31). Sinir hücresi membranının sodyum ve potasyum geçirgenliğini değiştirerek lokal anestezi etki gösterir (32). İlacın dozuna, uygulama süresi ve uygulanan bölgeye göre etkinin başlama hızı ve süresi değişiklik gösterir. Metabolitleri olan ksilidin ve monoetilaminoasetik asite, karaciğer mikrozomal enzimleri aracılığıyla dönüşürken %10 'u değişmeden idrarla atılır (31, 32).

Bilinen lidokain alerjisi, malign hipertermi öyküsü ve şiddetli kalp bloklarında kullanımı kesin kontrendike iken hipovolemi, şok, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır (32).

Sersemlik, yorgunluk ve amnezi gibi bulgular sistemik toksik etki ortaya çıkmadan olabilir (31). Uyuşukluk, parestezi, dizartri, nistagmus ve dezoryantasyon gibi hafif SSS bulgularından başlayıp gerekli önlemler alınmadığında konvülsiyon, solunum depresyonu ve komaya uzanan bir yan etki profili vardır (32).

2.2.2. Midazolam

İmidazol halka içeren bir benzodiazepindir (33-35). Hızlı başlayan ve çabuk biten etki süresi vardır. İntravenöz, oral ve intarmuskuler olarak kullanılabilir (34-37). Anksiyoliz, sedasyon, antikonvülzan, spinal kord aracılıklı kas gevşetici ve amnestik etkileri tüm diğer benzodiazepinler gibi farklı derecelerde vardır (33, 34, 37). Midazolomın fizyolojik ortamda imidazol halkasının kapanmasından dolayı yağda çözünürlüğü artar (33-35).

Santral sinir sisteminde bulunan ana inhibitör nörotransmitter olan gamma-amino bütirik asit (GABA)-A reseptörlerine etki ederek klor iyonlarının hücre içine geçişini arttırarak postsinaptik membranda hiperpolarizasyona sebep olur. Böylece nöronun eksitasyonu güç olur (33, 34, 36, 37). Sedasyon, antegrad amnezi ve antikonvülzan etkileri GABA-A alfa 1 alt tipi sağlarken anksiyolizis ve kas gevşemesinini GABA-A alfa 2 alt tipi sağlar (36).

Karaciğerde metabolize olarak hidroksimidazolama dönüşür ve idrarla atılır (33-37). Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroksimidazolam birikir ve sedasyon etkisinin uzamasına sebep olur (34, 36, 37).

Alerjik özelliği yoktur ve bu nedenle oldukça güvenli bir ilaçtır (36). Dozdan bağımsız olarak solunum depresyonu yapıcı etkisi vardır (34-37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, Etik Kurulu' nun 22.11.2011 tarih ve 280 sayılı onayı alındıktan sonra ASA I-II grup üst ekstremitte cerrahisi geçirecek yaşları 18-60 yaş arasında değişen 40 hasta rastgele iki gruba ayrılarak yapıldı.

Reynaud hastalığı, orak hücreli anemi, epilepsi, diyabet, hamile ya da emziren kadınlar, periferik arter hastalığı, kullanılacak ilaçlara allerjisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalar operasyon öncesinde değerlendirilerek hastalara yapılacak anestezi yöntemi hakkında bilgi verildi. Hastalara operasyon öncesinde 8 saat aç kalmaları belirtildi. Premedikasyon uygulanmadı.

Operasyon odasına alınan hastaların operasyon yapılmayacak olan el sırtından intravenöz damar yolu açılıp ve kristaloid infüzyonuna başlandı. Opere edilecek el sırtından da 20 G kanül ile intravenöz damar yolu açılıp tespit edildi.

Tüm hastaların demografik verileri kaydedildi. Bütün hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik arteriyel basınç (SAB), diyastolik arteriyel basınç (DAB), ortalama arteriyel basınç (OAB) ve periferik oksijen saturasyon (SpO₂) değerleri monitörden kontrol değeri olarak kaydedildi.

Operasyon yapılacak kol üç dakika boyunca yukarı kaldırıldı. Yerçekimi etkisiyle venöz kanın boşalması sağlandıktan sonra parmak uçlarından omuza doğru Esmarch bandajıyla kol sıkıca sarılarak venöz boşalma sağlandı. Kolun medial epikondilinin beş cm yukarısına altına pamuk sarıldıktan sonra çift kumlu pnömatik turnike yerleştirildi. Ardından proksimal turnike sistolik arteriyel basınçtan 100 mmHg fazla olacak şekilde (minimum turnike basıncı 250 mmHg olmak şartıyla) şişirildi ve Esmarch bandajı çıkarıldı. Opere olacak kolun sirkulasyondan izolasyonu elin inspeksiyonu, radial nabzın yokluğuyla takip edildi.

Operasyona alınacak hastalar rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Opere olacak el sırtındaki venöz kanülasyonundan kontrol grubuna (Grup K) 40 ml volümde 3 mg/kg %2 lik lidokain, midazolam grubuna (Grup M) ise toplamda 40 ml volümde 3 mg/kg %2 lik lidokain içinde 50 µg/kg midazolam 90 saniye içinde enjekte edildi.

İlaç enjeksiyonun bitiminde süre başlatıldı. Oluşan analjezi ve anestezi, duyuşal ve motor blok kontrol edildi.

Duyusal blok 22 G steril iğne ile *pinprick* testi kullanılarak medial ve lateral antebrakial kutanoz, radial, ulnar ve median sinire karşılık gelen dermatomlarda, karşı kol ile karşılaştırılmalı olarak, ilaç enjeksiyonundan sonra her 30 saniyede bir değerlendirildi. Duyusal blok başlama süresi; turnike altında enjeksiyonun sonlanmasından tüm sinir dermatomlarında iğne batma duyusunun algılanmasının kaybolmasına kadar geçen süre olarak belirlendi ve kaydedildi.

Motor blok beş dakika aralıklarla parmak ve el bileği hareketlerine bakılarak yok, var ya da hafif olarak değerlendirildi. Enjeksiyonun bitiminden parmak ve el bileğinde tam güç kaybı oluşuncaya geçen süre motor blok başlama süresi olarak kaydedildi.

Tüm dermatomlarda duyuşal blok oluştuktan sonra distaldeki turnike 250 mm Hg basınca şişirildi ve proksimal turnike indirilerek operasyona başlandı.

Çalışma boyunca 1., 5., 10., 15., 20., 30., 45. ve 60. dakikalardaki hemodinamik parametrelerin ölçümleri ile Visual Analog Skala (VAS) ve Ramsey Sedasyon Skorları (RSS) değerlendirildi.

Visual Analog Skala (VAS) : 10 cm'lik çizgi skala üzerinde 0= hiç ağrı olmaması, 10= dayanılmaz şiddette ağrı olacak şekilde görsel olarak değerlendirildi. Operasyon sırasında turnike ağrısı VAS > 4 olan hastalara 1 µg / kg fentanil yapılması planlanarak fentanil ihtiyaı olan hastalar kaydedildi.

Ramsey Sedasyon Skoru: İntraoperatif ve postoperatif turnikenin açılması sonucunda oluşabilecek komplikasyonları ve uygulanan midazolamin oluşturabileceği sedasyonu izlemek amacıyla beş puanlı skorlama kullanıldı.

1= Tamamen uyanık

2= Uyanık fakat uykuya meyilli

3= Uykulu fakat sözlü uyarıya yanıt var

4= Uyuyor, fiziksel uyarıya cevap var

5= Uyandırılmıyor.

Operasyon bitiminde turnike siklik olarak dönüşümlü indirme-şişirme periyodları ile indirildi. Turnike ilk önce indirildi ve 10 saniye beklendikten sonra tekrar şişirildi. Bir dakika beklenildikten sonra turnike tekrar indirildi ve 30 saniye beklenilip tekrar şişirildi. İki dakika beklenildikten sonra turnike tekrar şişirilmemek üzere indirildi. Enjeksiyondan sonra operasyon 30 dakikadan önce sonlanmış olsa bile turnike 30 dakikadan önce indirilmedi.

Turnike indirilmesinden sonra tüm sinir dermatomlarında pinprick testi ile ağrı duyusunun geri dönmesine kadar geçen süre duysal blok geri dönme süresi ve hastanın parmaklarını hareket ettirebilmesine kadar geçen süre de motor blok geri dönme süresi olarak belirlendi.

Hastalar turnike indirildikten sonra lokal anesteziğe ajana bağlı gelişebilecek komplikasyonlar (kulak çınlaması, kalp ritim değişiklikleri, hipotansiyon, hipertansiyon, uyku hali) açısından postoperatif derlenme odasına alınarak kaydedildi. VAS > 4 olan hastalara analjezik uygulandı ve hastaların ilk analjezik verilme zamanları kaydedildi. Analjezik verilen hastalarda postoperatif analjezinin bittiği kabul edilerek hastaların çalışma kriterleri açısından takibine son verildi.

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar ortalama değerler ve standart sapma (ort., ss, ±) kullanılmıştır.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Üst ekstremitte cerrahisi geçiren 40 hastanın çalışma sonuçları aşağıdadır.

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan hastaların yaş, kilo ve cinsiyet gibi demografik özellikleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri

	Grup K		Grup M		p
	Ort	Ss (±)	Ort	Ss (±)	
Yaş	39,2	14,2	37,8	11,9	0,892
Kilo	71,8	13,4	75,7	16,2	0,079
Cinsiyet (E/K)	15/5	%75	15/5	%75	-

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

4. 2. Turnike Süresi

Gruplar arasında turnike süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların turnike süreleri

	Grup K		Grup M		p
	Ort	Ss (±)	Ort	Ss (±)	
Turnike Süresi (dk)	59,650	18,463	53,700	11,328	0,484

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

4.3. Duysal ve Motor Blok Bulguları

4.3.1. Duysal Blok Başlama Zamanı

Grup K'daki olguların duysal blok başlama zamanı , grup M'deki olguların duysal blok başlama zamanından uzun bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.3 Grupların duysal blok başlama zamanı

	Grup K		Grup M		P
	Ort	Ss (\pm)	Ort	Ss (\pm)	
Duysal Blok Başlama Zamanı(dk)	3,500	0,649	2,400	0,641	0,000***

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

4.3.2 Motor Blok Başlama Zamanı

Grup K'daki olguların motor blok başlama zamanı, grup M'deki olguların motor blok başlama zamanından uzun bulunmuştur ($p < 0,05$)(Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Grupların motor blok başlama zamanı

	Grup K		Grup M		P
	Ort	Ss (\pm)	Ort	Ss (\pm)	
Motor Blok Başlama Zamanı(dk)	13,250	2,936	9,000	3,078	0,000***

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

4.3.3. Duysal Blok Dönme Zamanı

Gruplar arasında duysal blok dönme zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p > 0,05$)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Grupların duysal blok dönme zamanı

	Grup K		Grup M		P
	Ort	Ss (\pm)	Ort	Ss (\pm)	
Duysal Blok Dönme Zamanı(dk)	7,900	3,354	8,350	2,925	0,470

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

4.3.4. Motor Blok Dönme Zamanı

Grup K'daki olguların motor blok dönme zamanı, grup M'deki olguların motor blok dönme zamanından uzun bulunmuştur ($p<0,05$)(Tablo4.6).

Tablo 4.6 Grupların motor blok dönme zamanı

	Grup K		Grup M		P
	Ort	Ss (±)	Ort	Ss (±)	
Motor Blok Dönme Zamanı(dk)	12,600	3,068	9,600	2,703	0,003***

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

4.4 Hemodinamik Bulgular

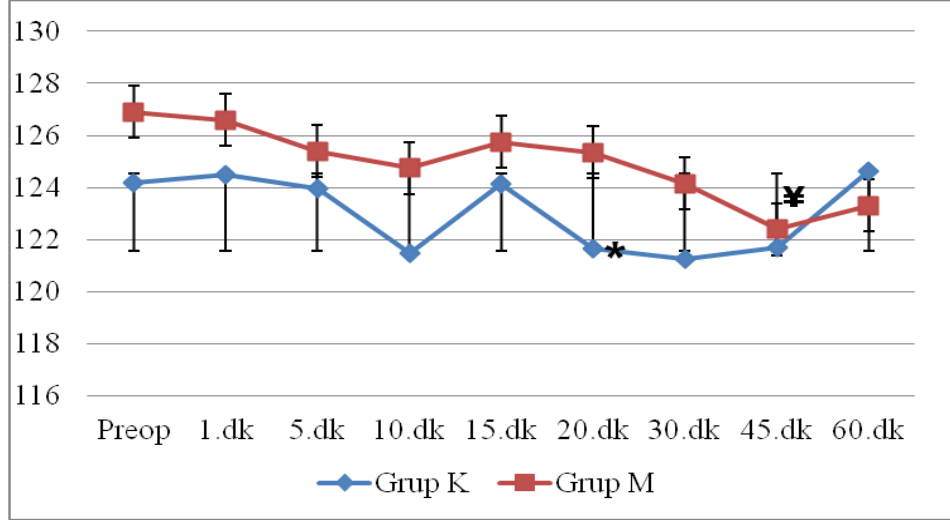
4.4.1 Sistolik Arteriyel Basınç (SAB)

Gruplar arasında SAB ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 4.7, Şekil 4.1).

Tablo 2.7 Grupların SAB değerleri

	Grup K		Grup M		P
	Ort	Ss (±)	Ort	Ss (±)	
Preop	124,200	10,446	126,900	9,147	0,394
1.dk	124,500	9,428	126,600	10,333	0,533
5.dk	123,950	9,191	125,400	9,133	0,597
10.dk	121,500	8,618	124,750	7,999	0,217
15.dk	124,150	10,143	125,750	8,675	0,655
20.dk	121,650	9,853	125,350	8,969	0,238
30.dk	121,250	8,711	124,150	8,254	0,401
45.dk	121,700	9,532	122,400	7,660	0,989
60.dk	124,647	9,219	123,300	6,325	0,290

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$



* $p < 0,05$ Grup K'da 20. dakika değeri 15. dakika değeri ile kıyaslandığında
 ‡ $p < 0,01$ Grup M'de 45. dakika değeri preoperatif değer ile kıyaslandığında

Şekil 4.1. Grupların SAB değerleri

Grup içi değerler incelendiğinde Grup K'daki olguların 15. dakika SAB ölçümüne göre 20. dakika ölçümündeki ve Grup M'deki olguların preoperatif SAB ölçümüne göre 45. dakikadaki ölçümde meydana gelen düşüş anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

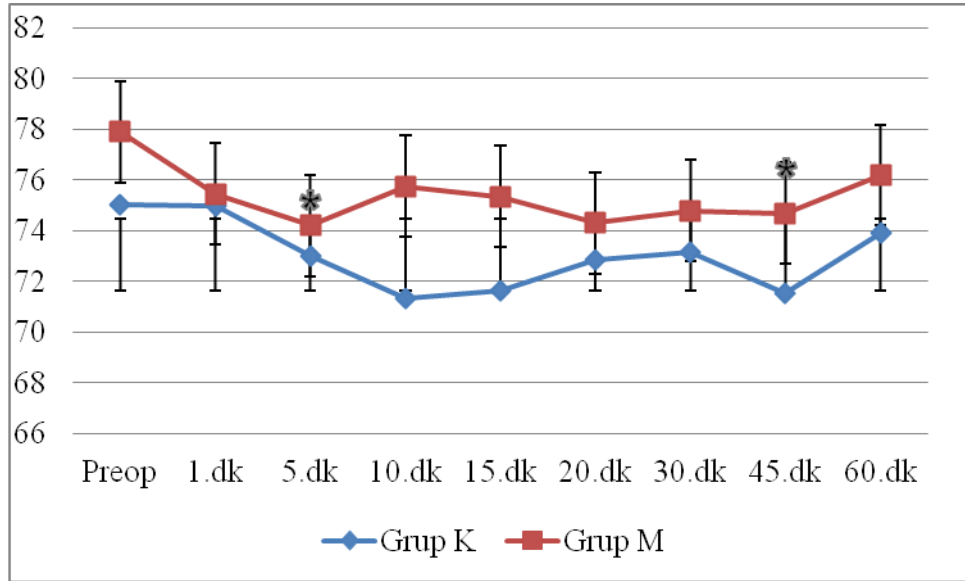
4.4.2. Diyastolik Arteriyel Basınç (DAB)

Gruplar arasında DAB ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.8, Şekil 4.2)

Tablo 4.8 Grupların DAB değerleri

	Grup K		Grup M		P
	Ort	Ss (±)	Ort	Ss (±)	
Preop	75,050	10,262	77,900	8,130	0,336
1.dk	75,000	8,411	75,450	8,787	0,914
5.dk	73,000	6,751	74,200	6,971	0,606
10.dk	71,350	8,418	75,750	5,457	0,085
15.dk	71,650	7,028	75,350	6,869	0,116
20.dk	72,850	9,488	74,300	7,665	0,625
30.dk	73,150	9,092	74,800	6,795	0,607
45.dk	71,550	8,432	74,700	7,449	0,393
60.dk	73,941	8,707	76,200	4,590	0,744

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001



* p<0,05 Grup M' de preoperatif değer ile kıyaslandığında

Şekil 4.2. Grupların DAB değerleri

Grup K'daki olgularda; DAB ölçümlerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Grup M'deki olguların preoperatif DAB ölçümüne göre, 5. ve 45. dakikadaki ölçümlerde meydana gelen düşüş anlamlı bulundu (p<0,05).

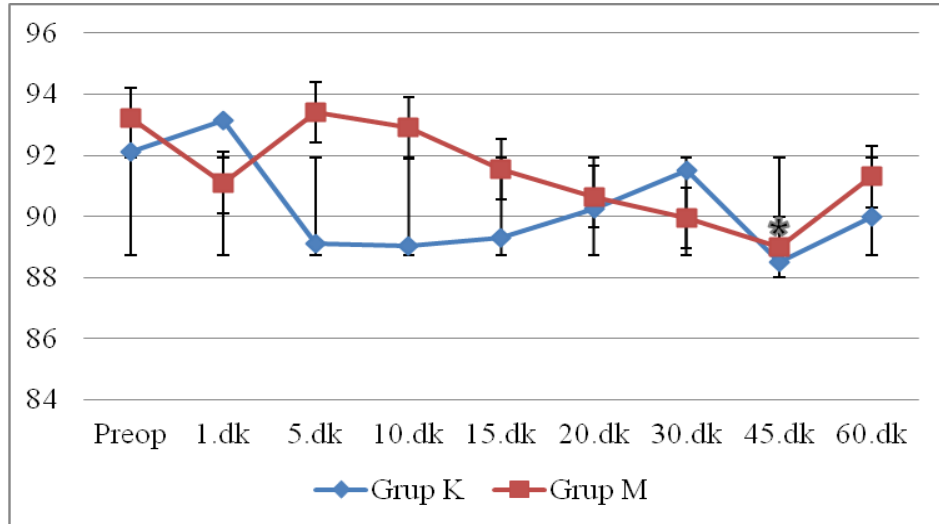
4.4.3. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)

Gruplar arasında OAB ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo4.9, Şekil 4.3).

Tablo 4.9 Grupların OAB değerleri

	Grup K		Grup M		p
	Ort	Ss (\pm)	Ort	Ss (\pm)	
Preop	92,100	9,824	93,200	8,823	0,735
1.dk	93,150	10,022	91,100	11,054	0,715
5.dk	89,100	8,441	93,400	6,778	0,140
10.dk	89,050	9,099	92,900	6,561	0,217
15.dk	89,300	9,873	91,550	8,056	0,464
20.dk	90,250	10,487	90,650	8,100	0,655
30.dk	91,500	9,731	89,950	7,654	0,560
45.dk	88,500	8,953	89,000	7,712	0,989
60.dk	90,000	10,149	91,300	6,750	0,920

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$



* $p<0,05$ Grup M' de preoperatif değer ile kıyaslandığında

Şekil 4.3 Grupların OAB değerleri

Grup K'daki olgularda; OAB ölçümlerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Grup M'deki olgularda preoperatif OAB ölçümüne göre, 45. dakikadaki ölçümde meydana gelen düşüş anlamlı bulundu ($p<0,05$).

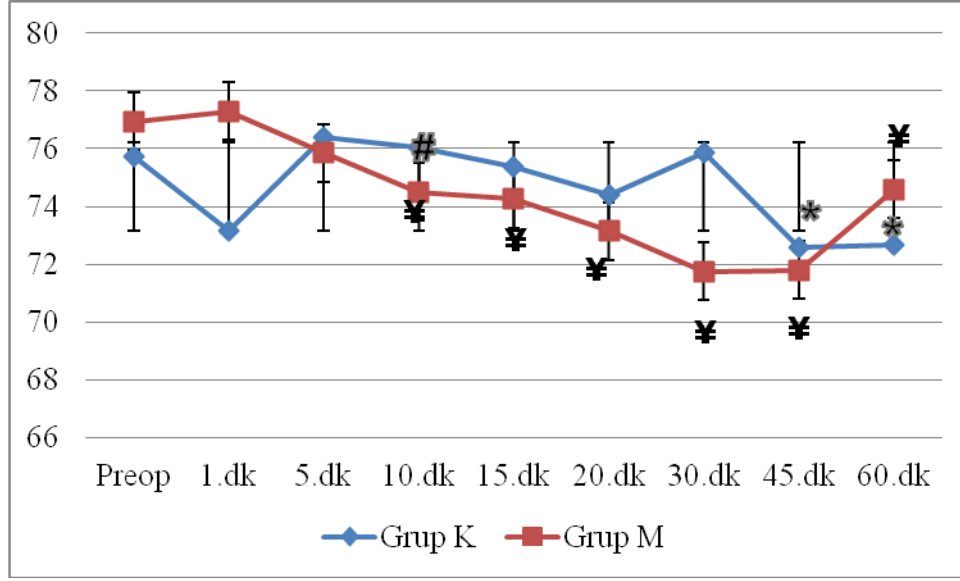
4.4.4. Kalp Atım Hızı (KAH)

Gruplar arasında KAH ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10, Şekil 4.4)

Tablo 4.10 Grupların KAH değerleri

	Grup K		Grup M		P
	Ort	Ss (\pm)	Ort	Ss (\pm)	
Preop	75,750	11,907	76,950	11,799	0,839
1.dk	73,150	18,779	77,300	11,225	0,685
5.dk	76,400	10,865	75,850	11,334	0,850
10.dk	76,050	12,779	74,500	9,897	0,766
15.dk	75,400	11,874	74,250	9,026	0,357
20.dk	74,400	10,644	73,150	8,393	0,579
30.dk	75,850	12,474	71,750	9,419	0,203
45.dk	72,600	11,440	71,800	8,782	0,883
60.dk	72,688	10,550	74,600	10,564	0,692

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$



* p<0,05 Grup K'da preoperatif değer ile kıyaslandığında
 # p<0,05 Grup M'de 5. dakika değeri ile 10. dakika değerleri kıyaslandığında
 ¥ p<0,05 Grup M'de peoperatif değerler ile kıyaslandığında

Şekil 4.4 Grupların KAH değerleri

Grup K'daki olgularda; preoperatif KAH ölçümüne göre 45. ve 60. dakikadaki ölçümlerde meydana gelen düşüş anlamlı bulundu (p<0,05).

Grup M'deki olgularda; preoperatif KAH ölçümüne göre 10., 15., 20., 30., 45. ve 60. dakikalardaki ölçümlerde meydana gelen düşüş anlamlı bulundu (p<0,05). Beşinci dakika ölçümüne göre 10. dakika ölçümünde meydana gelen düşüş anlamlı bulundu (p<0,05).

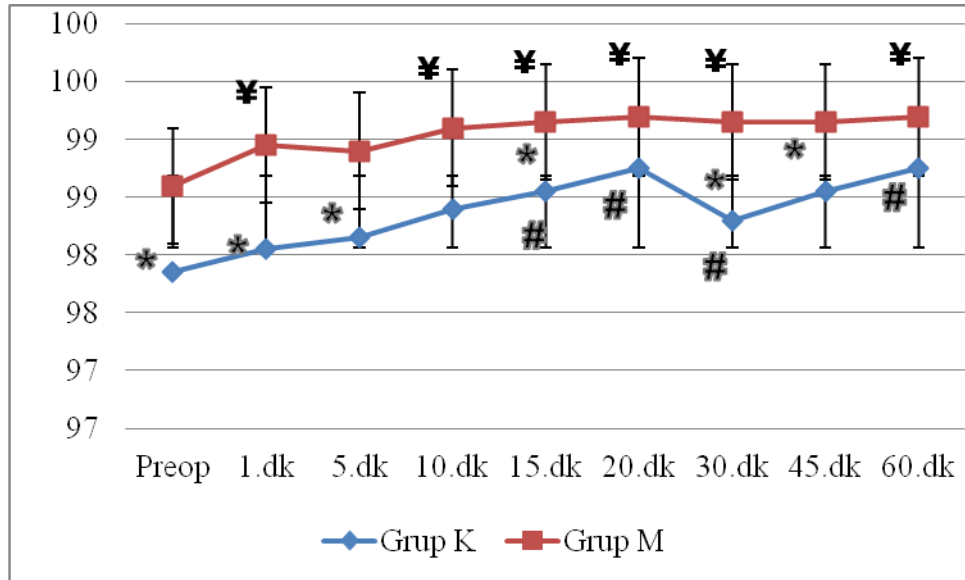
4.4.5. Periferik Oksijen Saturasyonu (SPO2)

Grup M'deki olguların preoperatif, 1.dk, 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk SPO2 ölçümleri, Grup K'daki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4.11, Şekil 4.5).

Tablo 4.11 Grupların SPO2 değerleri

	Grup K		Grup M		p
	Ort	Ss (±)	Ort	Ss (±)	
Preop	97,850	1,182	98,600	1,046	0,045*
1.dk	98,050	1,050	98,950	0,945	0,008**
5.dk	98,150	1,182	98,900	0,968	0,041*
10.dk	98,400	1,188	99,100	0,852	0,053
15.dk	98,550	0,887	99,150	0,875	0,031*
20.dk	98,750	0,851	99,200	0,696	0,073
30.dk	98,300	1,031	99,150	0,671	0,006**
45.dk	98,550	0,887	99,150	0,875	0,033*
60.dk	98,750	0,577	99,200	0,632	0,078

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001



* p<0,05 GrupM ile Grup K değerleri kıyaslandığında
 # p<0,05 Grup K'da preoperatif değerler ile kıyaslandığında
 ¥ p<0,05 Grup M'de preoperatif değerler ile kıyaslandığında

Şekil 4.5 Grupların SPO2 değerleri

Grup K'daki olgularda; preoperatif SPO2 ölçümüne göre, 15., 20. ve 30. dakika ölçümlerindeki artış anlamlı bulundu (p<0,05).

Grup M'deki olgularda; preoperatif SPO2 ölçümüne göre 1., 10., 15., 20., 30. ve 60. dakika ölçümlerindeki artış anlamlı bulundu (p<0,05)

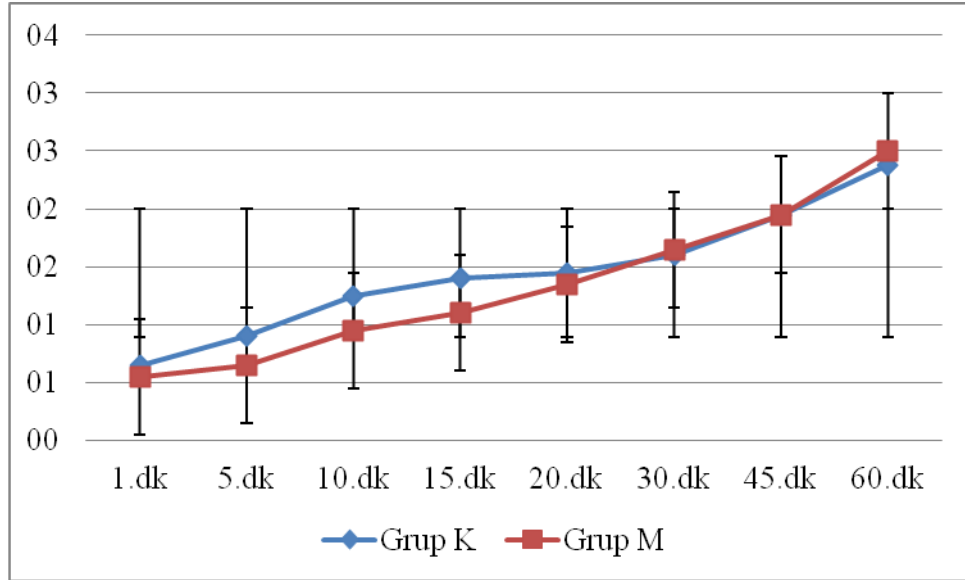
4.5. Vizüel Analog Skala (VAS) Değerleri

Gruplar arasında VAS ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12, Şekil 4.6).

Tablo 4.12 Grupların VAS değerleri

	Grup K		Grup M		p
	Ort	Ss (\pm)	Ort	Ss (\pm)	
1.dk	0,650	0,587	0,550	0,510	0,630
5.dk	0,900	0,641	0,650	0,587	0,213
10.dk	1,250	0,716	0,950	0,510	0,151
15.dk	1,400	0,598	1,100	0,447	0,096
20.dk	1,450	0,605	1,350	0,587	0,756
30.dk	1,600	0,598	1,650	0,671	0,868
45.dk	1,950	0,686	1,950	0,759	0,988
60.dk	2,375	0,806	2,500	1,080	0,977

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$



Şekil 4.6 Grupların VAS değerleri

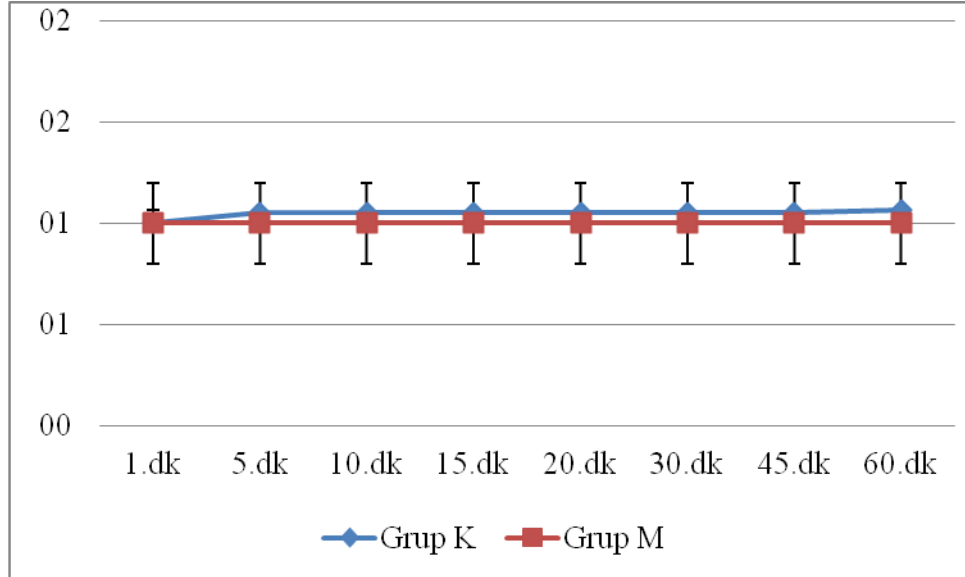
4.6. Ramsey Sedasyon Skalası (RSS)

Gruplar arasında SDS ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13, Şekil 4.7).

Tablo 4.13 Grupların RSS değerleri

	Grup K		Grup M		p
	Ort	Ss(±)	Ort	Ss(±)	
1.dk	1,000	0,000	1,000	0,000	-
5.dk	1,050	0,224	1,000	0,000	0,317
10.dk	1,050	0,224	1,000	0,000	0,317
15.dk	1,050	0,224	1,000	0,000	0,317
20.dk	1,050	0,224	1,000	0,000	0,317
30.dk	1,050	0,224	1,000	0,000	0,317
45.dk	1,050	0,224	1,000	0,000	0,317
60.dk	1,063	0,250	1,000	0,000	0,429

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$



Şekil 4.7 Grupların RSS değerleri

4.7. İlk Analjezik Gereksinim Süreleri

İlk analjezik gereksinim süresi Grup M'de Grup K'ya göre daha uzun bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Grupların ilk analjezik gereksinim süreleri

	Grup K		Grup M		p
	Ort	Ss (±)	Ort	Ss (±)	
İlk Analjezik Gereksinim Süresi (dk)	74,678	8,270	86,123	11,328	0,102

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

5. TARTIŞMA

Rejyonel intravenöz anestezi, genel anestezi ile kıyaslandığında sahip olduğu avantajlar nedeniyle özellikle kısa süreli üst ekstremitte operasyonlarında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. RİVA' da kullanılan lokal anesteziğin turnikenin erken indirilmesi ya da kaf basıncının yetersiz olmasına bağlı olarak yüksek volümde dolaşıma karışması sonucu oluşabilecek lokal anestezi toksisitesi en korkulan komplikasyondur. Çift kumlu turnike kullanımı ve turnikenin siklik deflasyon yöntemiyle indirilmesi ile bu ölümcül komplikasyon engellenmeye çalışılmıştır (1, 2, 18, 26). Aynı zamanda kullanılan lokal anestezi dozunu azaltmak da bu komplikasyonu önlemek için bir yöntemdir. Yeterli anestezi sağlamak ve kullanılan lokal anestezi dozunu azaltmak için de lokal anesteziğe adjuvan ajanlar eklenmiştir (3-7, 38).

Yapılan literatür taramalarında RİVA' da duysal ve motor blok başlama zamanını kısaltmak, anestezi kalitesini arttırmak ve operasyon sonrası analjezik ihtiyacını azaltmak için alfa-2 agonistler (deksmedetomidin, klonidin), opioidler (morfin, meperidin, fentanil, sufentanil, tramadol), kas gevşeticiler, NSAID' lar (ketorolak, tenoksikam), deksametazon, magnezyum sülfat, neostigmin eklenerek çalışmalar yapıldığı görülmüştür (4, 15, 23, 25).

RİVA' da adjuvan ajan olarak deksmedetomidin kullanılarak yapılan çalışmalarda deksmedetominin lidokaine eklenmesinin anestezi kalitesi ve konforunu arttırdığı ve daha uzun süreli analjezi sağladığı tespit edilmiştir (5, 39). Lidokaine loronxicam (7), ketamin (40), magnezyum (41), parasetamol (42), sisatrakuryum (43) eklenerek yapılan çalışmalarda da bu ajanların anestezi kalitesini arttırıp analjezi ihtiyacını azalttığı tespit edilmiştir.

Acalovschi ve arkadaşları lidokaine 100 mg tramadol ilave ederek yaptıkları çalışmada duysal blok başlama zamanının kıaldığını tespit etmişlerdir (44). Tan ve arkadaşları ise lidokaine 50 mg tramadol ekleyerek yaptıkları çalışmalarında tramadolun blok kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğunu belirtmişler (45).

Literatür taramalarında adjuvan ajan olarak kullanımı daha az olan ve analjezik etkisi bulunan midazolamı çalışmamızda kullandık. Bir benzodiazepin

türevi olan midazolam GABA-A reseptörlerine bağlanarak klor iyonlarının hücre içine geçişini arttırarak postsinaptik membranda hiperpolarizasyona sebep olarak nöronun eksitasyonunun güç olmasını sağlamaktadır (20, 22, 24, 27). Yapılan in vitro çalışmalarda benzodiazepin reseptörlerinin medulla spinalisin Lamina II ve dorsal boynuzunda bulunduğu gösterilmiştir (9).

Spinal anestezi uygulanacak hastalarda %0.5 'lik hiperbarik bupivakaine 2 mg midazolam ekleyerek yapılan çalışmada midazolam eklenen grupta sadece bupivakain ile yapılan gruba göre daha uzun süreli anestezi sağlandığı tespit edilmiştir. Bu etkinin de benzodiazepin reseptörlerinin in vitro çalışmalarda gösterildiği gibi Lamina II ve dorsal boynuzda olmasına ve bunun da ağrı modülasyonunun da etkisi olma olasılığıyla açıklamışlardır (46).

Yapılan çalışmalarda ağrı kontrolünde büyük rol oynadığı düşünülen inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın substansia gelatinoasada olduğu tespit edilmiştir. Substantia gelatinosada bulunan nöronlar A delta ve C liflerinden afferent lif almaktadır. A delta ve C liflerinin nosiseptif iletiminde önemli rolleri olduğu belirtilmektedir (9). Kontinen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada midazolamın A delta ve C liflerinin uyarılmış aktivitesini azalttığını tespit etmişlerdir (11).

Batra ve arkadaşlarının yaptıkları artroskopik diz cerrahisi geçirecek hastalara eklemiçi midazolam uyguladıklarında midazolam uygulamasının kontrol grubuna göre operasyon sonrası ağrıyı azalttığını tespit etmişlerdir (47).

Goodchild ve arkadaşlarının ratlara intratekal katater yerleştirerek yaptıkları çalışmalarında kataterden midazolam uygulamışlardır. Midazolamın antinosisepsiyon etkisi olduğunu tespit ettikten sonra ratlara naloksan vermişlerdir. Naloksan uygulaması sonrasında midazolamın etkilerinin geri döndürülebildiğini tespit etmişlerdir. Naloksanın δ ve κ opioid reseptörleri üzerinden etkisinin olması ve μ reseptörlerine etki etmemesi üzerine intratekal midazolamın da κ ve δ reseptörlerine etki ederek etkisini gösterdiğini tespit etmişlerdir (48). Analjezik etkisi olması ve literatür taramalarında RİVA'da adjuvan ajan olarak midazolam kullanılan çalışma sayısının az olduğunu tespit etmemiz üzerine çalışmamızda midazolamı kullandık.

Çalışmamıza alınan hastaların demografik özellikleri ve turnike süreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında bir fark bulunamamıştır. Bu da grupların eşit seçildiğini bize göstermektedir.

Duysal ve motor blok başlama zamanları karşılaştırıldığında midazolam grubundaki olguların duysal ve motor blok başlama zamanı kontrol grubundaki olgulara göre daha kısa bulunmuştur. Farouk ve arkadaşları (49) 3mg/kg %2lik lidokaine 50 µg/kg midazolam ekleyerek yaptıkları çalışmalarında duysal ve motor blok başlama zamanları arasında fark bulunamamıştır. Kashefi ve arkadaşları (50) ise aynı dozdaki lidokain ve midazolam ile yaptıkları çalışmalarında duysal ve motor blok başlama zamanlarında midazolam kullanılan grupta kısalma olduğunu tespit etmişlerdir. Lidokaine lornoksikam (7), deksmedetomin (5, 39, 40) eklenerek yapılan çalışmalarda da duysal ve motor blok başlama süreleri kısa bulunmuştur.

Midazolam grubunda duysal motor blok dönme zamanı kontrol grubuna göre daha uzun bulunmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Motor blok dönme zamanları karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda midazolam grubuna göre daha uzun bulunmuştur. Farouk ve arkadaşları (49) yaptıkları çalışmalarında gruplar arasında duysal motor blok dönme zamanı açısından fark bulunmazken Kashefi ve arkadaşları (50) midazolam kullanılan grupta duysal ve motor blok dönme zamanlarının anlamlı olarak daha uzun bulmuşlardır. Sisatrakuryum ekleyerek yapılan çalışmada duysal blok dönme zamanı her iki grupta aynı, motor blok dönme zamanı ise sisatrakuryum kullanılan grupta daha uzun bulunmuştur (43).

Chang ve arkadaşları (51) midazolamın endotelden nitrik oksit (NO) salınımı aracılığıyla endotel bağımlı ve voltaj kapılı Ca kanallarını inhibe ederek de endotelden bağımsız mekanizmalarla vazodilatasyona sebep olduğu sonucuna varmışlardır. Midazolamın vazodilatasyon etkisi ile lidokainin sinirlere dağılımını hızlandırması sonucunda çalışmamızda motor ve duysal blok başlama zamanının midazolam grubunda daha kısa ve motor blok dönme zamanı kontrol grubunda daha uzun bulunmasını açıklayabilir.

RİVA'nın en büyük dezavantajlarından birisi de turnike ağrısıdır. Turnike manşonunun şişirilmesinden sonra ekstremitede dolaşımın durmasına bağlı olarak iskemi ve hipoksi meydana gelir. Hipoksi sonucunda hücrelerin fonksiyonunu

sürdürebilmesi ve sinir iletimi için gerekli olan oksijen ve enerjiyi engellenir ve metabolik değişiklikler (asidoz, hiperkalemi, laktikasidemi) meydana gelir. Meydana gelen metabolik değişiklikler ve direk bası turnike ağrısının nedenleridir (17).

VAS ile değerlendirilen turnike ağrısı ölçümlerinde her iki grubun değerleri açısından anlamlı bir fark bulamadık. Gruplar içinde VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar olsa da klinik olarak her iki grupta da fentanyl ihtiyacı olmamıştır. Farouk ve arkadaşları (49) ile Kashefi ve arkadaşları (50) çalışmalarında ise turnike ağrısının midazolam kullanılan grupta kontrol grubuna göre daha az olduğunu bulmuşlardır. Farouk ve arkadaşları (49) bunu turnike ile dolaşıma yayılımı sınırlanan midazolamın periferik etkileri ile açıklanmıştır. Kashefi ve arkadaşları (50) ise iskemi ve oksidatif strese bağlı olarak gelişen turnike ağrısında midazolamın oksidatif strese bağlı olarak gelişen oksijen radikal üretimini etkilemesi ile açıklamışlardır.

Midazolamın sedatif etkili olmasından dolayı Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) kullanılarak gruplar arasında sedasyon açısından farklılık olup olmadığı araştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızın en önemli eksikliklerinden birisi operasyon sonrası dönemdeki VAS ve RSS değerlerinin skala ile ölçümlerinin yapılmamasıdır. Bu ölçümlerin yapılmaması da operasyon sonrası sedasyon ve ağrı hakkında çalışmamızın eksik kalmasına sebep olmuştur. Yapılan çalışmalarda operasyon sonrası VAS değerleri midazolam grubunda kontrol grubuna göre daha düşük, RSS skorları da daha yüksek bulunmuştur (49, 50). Hastaların derlenme odalarında takiplerinde belirgin bir sedasyon ve ağrı hastalar tarafından belirtilmemiştir. Hastalara derlenme odasında ve servislerinde belirli aralıklarla analjezi ihtiyaçları sorulmuştur.

İlk analjezik gereksinim süresi midazolam grubunda kontrol grubuna göre daha uzun bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($86,123 \pm 11,328$ - $74,2 \pm 8,27$). Kashefi ve arkadaşlarının (50) çalışmalarında operasyon sonrası 6. , 12. ve 24. saatlerdeki analjezik tüketimini karşılaştırılmışlar ve midazolam grubunda morfin tüketiminin daha az olmasına rağmen sadece 6. saatteki düşüklük anlamlı bulunmuştur. Lidokaine deksmedetomidin ve neostigmin ekleyerek yapılan çalışmada ise deksmedetomidin kullanılan grubun ilk analjezik gereksinim

süresi diğer gruplara göre daha uzun bulunmuştur (39). Memiş ve arkadaşlarının (5) çalışması da benzer sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda hemodinamik parametreler açısından periferik oksijen saturasyonu dışındaki tüm parametreler her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur. Gruplar içinde SAB, DAB ve OAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olmasına rağmen bu değişiklikler klinik olarak anlamlı olmadığından tedavi edilmelerine gerek görülmemiştir. Midazolam grubunda preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında KAH'de tüm dakika değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Periferik oksijen saturasyonu değerleri incelendiğinde midazolam grubundaki hastaların bazı zaman dilimindeki değerleri kontrol grubundaki hastaların değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fakat her iki grubun da periferik oksijen saturasyon değerleri fizyolojik sınırlar içinde olduğundan klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Üst ekstremitte cerrahisi geçirecek hastalarda 3 mg/kg %2 lik lidokaine 50 µg/kg midazolam eklenerek yapılan çalışmamızda midazolamın duysal ve motor blok başlama zamanını kısalttığı tespit edildi. Midazolama bağlı herhangi bir yan etki tespit edilmedi. Duysal ve motor blok dönme zamanı, turnike ağrısı ve operasyon sonrası ilk analjezik tüketim süresi üzerine etkisi tespit edilemedi.

Sonuç olarak RİVA'da lidokaine 50 µg/kg midazolam eklenmesi ile herhangi bir yan etki meydana gelmeden daha hızlı başlangıçlı bir anestezi ve analjezi elde edilir.

KAYNAKLAR

1. Erdine S. Rejyonel Anestezi İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2008, 104-107
2. Sarihasan B. İntravenöz Rejyonel Anestezi. Keçik Y. Temel Anestezi Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2012, 823-826
3. Turan A, White PF, Karamnlioğlu B, Pamukçu Z. Premedication with Gabapentin: The Effect on Tourniquet Pain and Quality of Intravenous Regional Anesthesia. *Anesth Analg.* 2007; 104: 97-101
4. Flamer D, Peng PWH. Intavenous Regional Anesthesia: A Review of Common Local Anesthetic Optins and The Use of Opioids and Muscle Relaxants as Adjuncts. *Lokal and Regional Anesthesia* 2011; 4: 57-76
5. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Pamukçu Z, Kurt I. Adding Dexmedetomidine to Lidocaine for Intravenous Regional Anesthesia. *Anesth Analg.* 2004; 98: 835-840
6. Choyce A, Peng P. A systematic Review of Adjuncts for Intravenous Regional Anesthesia for Surgical Procedures. *Can J Anaesth.* 2002; 49: 32-45
7. Sen S, Ugur B, Aydın ON, Ogurlu M, Gezer E, Savk O. The Analgesic Effect of Lornoxicam When Added to Lidocaine for Intravenous Regional Anesthesia. *British Journal of Anaesthesia.* 2006; 3: 408-413
8. Nishiyama T, Tamai H, Hanako K. Serum and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Midazolam After Epidural Administrations in dogs. *Anesth Analg.* 2003; 96: 159-162
9. Kohno T, Kumamoto E, Baba H, Ataka T. Actions of Midazolam Substantia Gelatinosa Cord Slices on GABAergic Transmission in Neurons of Adult Rat Spinal. *Anesthesiology.* 2000; 92: 507-515
10. Cairns BE, Sessle BJ, Hu JW. Activation of peripheral GABAA Receptors Inhibits Tempromandibular Joint-Evoked Jaw Muscle Activity. *J Neurophysiol.* 1999; 81: 1966-1969
11. Kontinen VK, Dickenson AH. Effects of Midazolam in The Spinal Nerve Ligation Model of Neuropathic Pain in Rats. *Pain.* 2000; 85: 425-431

12. Jaro K, Batra YK, Panda NB. Brachial Plexus Block With Midazolam and Bupivacaine Improves Analgesia. *Can j Anaesth.* 2005; 52: 822-826
13. Laiq N, Khan MN, Arif M, Khan S. Midazolam With Bupivacaine for Improving Analgesia Qulaity in Brachial plexus Block for Upper Limb Surgeries. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18: 674-678
14. Erdine S. Rejyonel Anestezi İstanbul: Nobel Tıp kitapevleri 2008, 7-12
15. Laura A. Barry, Segio A. Ballina, Alberto C. Galeppi Intravenous Regional Anaesthesia (Bier Block) Techniques in Regional Anaesthesia and Pain Management 2006; 10: 123-131
16. Abdula WY, Fahdil NM. A New Approach to Intravenous Regional Anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 75: 597-601
17. Rosenberg PH. Intravenous Regional Anaesthesia: Nerve Block by Multiple Mechanisms (1992 ASRA Lecture). *Regional Anaesthesia* 1993; 18: 1-5.
18. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Üçüncü Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık 2007, 524-528
19. Brown BL, Fink BR. The History of Neural Blockade and Pain Management. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors. *Neural Blockade in Clinical Anaesthesia and Management of Pain.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998, 3-34
20. Davis KJ, McConachie I. Intraveous Regional Anesthesia. *Current Anesthesia and Critical Care* 1998; 9: 261-264
21. Holmes CM. Intravenous Regional Neural Blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors. *Neural Blockade in Clinical Anaesthesia and Management of Pain.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.pp. 395-410
22. Hilgenhurst G. The Bier Block after 80 Years: A Historical Review. *Regional Anaesthesia* 1990; 15: 2-5
23. Sean JE, Vonda B, Cephas PS. Intravenous Regional Anaesthesia: A Review. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 1998; 1: 2-9
24. Colbern EC. The Bier Block for Intravenous Regional Anaesthesia: Technic and Literature Review. *Anaesthesia and Analgesia* 1970; 49: 935-940
25. Corinna MM. Intravenous Regional Anaesthesia. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2007; 8: 137-139

26. Guay J. Adverse Events Associated with Intavenous Regional Anesthesia (Bier Block): A Systematic Review of Complications. *Journal of Clinical Anesthesia* 2009; 21: 585-594
27. Strtveen CS. The Occasional Bier Block (Intravenous Regional Anesthesia). *Canadian Journal of Rural Medicine*. 1999; 4: 233-235
28. Sukhani R, Garcia CJ, Winnie AP, Rodvold KA. Lidocaine Disposition following Intravenous Regional Anesthesia with Different Tourniquet Deflation Technics. *Anesth Analg* 1989; 68: 633-7
29. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Lange Klinik Anesteziyoloji Dördüncü baskı: Güneş Tıp Kitabevleri 2008, 263-275
30. Turan A. Lokal Anestezikler. Keçik Y. Temel Anestezi Ankara: Güneş Tıp Kitapeleri 2012, 121-130
31. Erdine S. Rejyonel Anestezi İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2008, 23-44
32. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji Ankara: Hacattepe- Taş 2000, 789-803
33. Geze Ş. Psikotrop ve Antiepileptikler. Keçik Y. Temel Anestezi Ankara: Güneş Tıp Kitapeleri 2012, 203-210
34. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Lange Klinik Anesteziyoloji Dördüncü baskı: Güneş Tıp Kitabevleri 2008, 179-204
35. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji Ankara: Hacattepe- Taş 2000, 765-788
36. Can ÖS. Nonopioid İntravenöz Anestezikler. Keçik Y. Temel Anestezi Ankara: Güneş Tıp Kitapeleri 2012, 97-119
37. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji Ankara: Hacattepe- Taş 2000, 883-906
38. Singh R, Bhagwat A, Bhadoria P, Kohli A. Forearm IVRA, Using 0.5% Lidocaine in A Dose of 1.5 mg/kg with Ketorolac 0.15 mg/kg for Hand and Wrist Surgeries. *Minerva Anestesiologica*. 2010 February; 76(2): 109-114
39. Kuyruklyıldız U, Çelik MG, Koltka EN, Özçekiç AN, Sarar S. Rejyonel İntravenöz Anestezi (RİVA)'de Adjuvan Ajan Olarak Deksmetomidin veya Neostigmin. *Nobel Medicus*. 2012; 8(2): 102-106.
40. Kumar A, Sharma DK, Datta B. Addition of Ketamine or Dexmedetomine to Lignocaine in Intravenous Anesthesia: A Randomized Controlled Study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012; 28(4): 501-504

41. Turan A, Memiş D, Karamanlioğlu B, Güler T, Pamukçu Z. Intravenous regional anaesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth Analg.* 2005; 100: 1189-1192
42. Sen H, Kulahcı Y, Bicerer E, Ozkan S, Dağlı G, Turan A. The Analgesic Effect of Paracetamol When Added to Lidocaine for Intravenous Regional Anesthesia. *Anesth Analg.* 2009; 109(4): 1327-1330
43. Esmaoğlu A, Akın A, Mızrak A, Türk Y, Boyacı A. Addition of Cisatracurium to Lidocaine for Intravenous Regional Anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2006; 18: 194–197
44. Acaloyschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus R. Tramadol Added to Lidocaine for Intravenous Regional Anesthesia. *Anesth Analg.* 2001; 92: 209–214
45. Tan SM, Pay LL, Chan T. Intravenous Regional Anesthesia Using Lidocaine and Tramadol. *Ann Acad Med Singapore.* 2001; 30(5): 516-519
46. Chattopadhyay A, Maitra S, Sen S, Bhattacharjee S, Layek A, Pal S, Ghosh K. A Study to Compare the Analgesic Efficacy of Intrathecal Bupivacaine Alone with Intrathecal Bupivacaine Midazolam Combination in Patients Undergoing Elective Infraumbilical Surgery. *Anesthesiology Research and Practice.* 2013; Volume 2013: Article ID 567134, 1-5
47. Batra YK, Mahajan R, Kumar S, Rajeev S, Singh DM. A Dose-Ranging Study of Intraarticular Midazolam for Pain Relief After Knee Arthroscopy. *Anesth Analg.* 2008; 107(2): 669-672
48. Goodchild CS, Guo Z, Musgreave A, Gent JP. Antinociception by Intrathecal Midazolam Involves Endogenous Neurotransmitters Acting at Spinal Cord Delta Opioid Receptors. *British Journal of Anaesthesia.* 1996; 77: 758-763
49. Farouk S, Aly A. Quality of Lidocaine Analgesia With and Without Midazolam for Intravenous Regional Anesthesia. *J Anesth.* 2010 Dec; 24(6): 864-868.
50. Kashefi P, Montazeri K, Honarmand A, Safavi M, Hosseini HM. The Analgesic Effect of Midazolam When Added to Lidocaine for Intravenous Regional Anaesthesia. *J Res Med Sci.* 2011 September, 16(9): 1139-1148
51. Chang KSK, Feng MG, Davis RF. Midazolam Produces Vasodilation by Mixed Endothelium-Dependent and -Independent Mechanisms. *Anesth Analg.* 1994; 78(49): 710-717

