

Anestezi idamesinde midazolamın iki farklı yöntemle kullanımı ve flumazenilin uyanmaya etkileri

Ali BORAZAN, Selmin ÖKESLİ, Ateş DUMAN, Cemile Öztin ÖĞÜN

S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Çalışmaya batin cerrahisi ameliyatı geçirecek ASA I-II 40 hasta alındı. Hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Anestezi idamesinde midazolam 0.1mg/kg bolus (grup I) (n=20) ve 0.1mg/kg/saat sürekli infüzyon şeklinde (grup II) (n=20) iki farklı yöntemle uygulanarak hemodinamik parametrelere etkileri araştırıldı. Postoperatif kullanılan flumazenilin her iki gruptaki uyanma ve hemodinamiye etkileri de karşılaştırıldı. Tüm olgulara İM 0.07mg/kg midazolam+0.5mg atropin ile premedikasyon uygulandı. İndüksiyonda iv 0.3mg/kg midazolam, 0.5mg/kg atracurium, idamede her iki grupta %50N₂O+%50O₂ ve iv 1mg/kg meperidin kullanıldı.İndüksiyondan 1 dakika sonra, entübasyon sonrası, cerrahi insizyon ve peroperatif 10 dak. ara ile SAB, DAB, KAH kaydedildi. SpO₂ sürekli izlendi. Ekstübasyondan 1 dakika sonra Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme Skalası ile uyanma skorları saptandı. İV 0.2mg flumazenil verildi. Daha sonra 1'er dakika ara ile skor 1 oluncaya dek 0.1mg dozda flumazenil tekrarlandı. İstatistiksel değerlendirmede Student's t testi kullanıldı (p<0.05 anlamlı kabul edildi). Hemodinamik bulgular her iki grupta stabil seyretti, Grup II'de kullanılan total midazolam dozu anlamlı düşük bulundu ve hastalar daha hızlı uyandılar. Genel anestezi idamesinde fraksiyone bolus veya sürekli infüzyon midazolam yeterli ve stabil anestezi sağlamaktadır. Uyanmanın daha hızlı gerçekleşmesi ve midazolam total dozunun anlamlı düşük olması nedeniyle anestezi idamesi için infüzyon midazolam yönteminin tercih edilmesini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Midazolam, flumazenil, anestezi, İdame

SUMMARY

Midazolam for maintenance of anaesthesia: two different methods and the effects of flumazenil on emergence

40 ASA I-II patients undergoing abdominal surgery were included in the study. They were randomly allocated into two groups. Midazolam was used for maintenance. Group I (n=20) recieved iv 0.1mg/kg bolus increments as needed while group II (n=20) recieved 0.1mg/kg/hr continiuous infusion. The effects on hemodynamics was studied. The effects of postoperative flumazenil on emergence and hemodynamics were also evaluated. All patients were premedicated with IM 0.07mg/kg midazolam+0.5mg/kg atropine. 0.3mg/kg midazolam, 0.5mg/kg atracurium was used for induction. Maintenance was supplemented with 50%O₂+50%N₂O and iv 1mg/kg meperidine in both groups. The SAB,DAP,HR were recorded at the first minute after induction, intubation, incision and every 10 minutes perioperatively. SpO₂ was monitored continiously. One minute after extubation the alertness was assesed with the Alertnes-Sedation Scale and iv 0.2mg flumazenil was given. Flumazenil was repeated every minute until the score became 1. Student's t test was used for analysis (p<0.05 was considered as significant). The hemodynamic parameters were stable in both groups. The total midazolam dose was sigificantly lower and emergence was more rapid in group II. Either incremental bolus or infusion midazolam provides stable and satisfactory anaesthesia maintenance. Because of lower midazolam dosage and more rapid emergence, the infusion method is more preferable.

Key words: Midazolam, flumazenil, anaesthesia , maintenance

Midazolam, kısa etkili bir benzodiazepin türevi olduğu için son yıllarda genel anestezi indüksiyonunun yanı sıra idamesinde de kullanılan bir ajan olmuştur. Suda çözünür olması, birikici etkisinin azlığı, anterograd amnezi yapması, yan etkilerinin

azlığı ve spesifik antagonistinin olması giderek yaygın kullanılmasının nedenleridir (1,2,3). Midazolam'ın idamede kullanılış yöntemi ve dozları konusunda fikir birliği yoktur (4).

Bu çalışmada, midazolam anestezi idamesinde

Haberleşme Adresi: **Doç.Dr. Selmin ÖKESLİ**, S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA.

fraksiyone bolus ve infüzyon şeklinde iki ayrı yöntemle uygulanarak, gerekli total doz miktarları ve hemodinamik etkileri karşılaştırıldı. Ayrıca bu olgulara anestezi sonrası spesifik benzodiazepin antagonisti olan flumazenil kullanılarak uyanmaya, hemodinamiye etkisi ile uygulama sırasında oluşan lokal veya sistemik komplikasyonlar da araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Fakültemiz Etik Kurulunun onayı alınarak ve hastalar yazılı olarak bilgilendirildikten sonra, ASA I-II sınıflamasında yer alan 22'si kadın 18'i erkek (yaşları 15-58yıl) batın cerrahisi planlanan toplam 40 olgu çalışmaya alındı. Hastalar idame için bolus midazolam kullanılan birinci grup (Grup I) (n=20) ile idamede sürekli midazolam infüzyonu uygulanan ikinci grup (Grup II) (n=20), olarak rasgele iki gruba ayrıldılar.

Tüm olgulara operasyondan 30-45dk önce İM 0,07mg/kg midazolam+0.01mg/kg atropin ile premedikasyon yapıldı. Olguların oksijen saturasyonları (SpO₂), ve elektrokardiyografileri (EKG), sürekli monitorize edildi. Kalp atım hızları (KAH), sistolik arter basınçları (SAB) ile diastolik arter basınçları (DAB) indüksiyon öncesi (kontrol değeri) (K), indüksiyondan 1 dakika sonra (İS), entübasyon sonrası (ES), cerrahi insizyonda (Cİ), daha sonra 10'ar dakika ara ile 40 dakika, ekstübasyondan sonra (EkS), flumazenilden sonra (FS) ve flumazenil sonrası 5. dakikada (FS5) kaydedildi. SpO₂ için %90 kritik değer olarak alındı; bunun altındaki değerler oksijen desatürasyonu olarak kabul edildi.

Anestezi indüksiyonunda iv 0.3mg/kg midazolam ve 0,5mg/kg atrakuryum kullanıldı. Endotrakeal entübasyondan sonra I. grupta anestezi idamesi %50 O₂/%50 N₂O ve uyanıklık belirtileri (KAH,SAB veya DAB'ında %10'luk artış) gözlemlenince 0,1mg/kg İV bolus midazolam ile sağlandı. II. grupta ise idame %50 O₂/%50 N₂O'e ek olarak %5 dekstroz çözeltisi içerisinde hazırlanmış %0.01'lik midazolam ikinci bir damar yolundan 0,1mg/kg/saat dozunda infüzyonla sürdürüldü. Her iki grupta analjezi için, fraksiyone bolus şeklinde toplam 1mg/kg iv bolus meperidin ; kas gevşemesi içinse gerektiğinde 0,2mg/kg iv bolus atrakuryum kullanıldı. Solunum dakika volümü 100ml/kg olarak ayarlandı. Sıvı ihtiyacı 6-8ml/kg/saat %5 dekstroz + dengeli elektrolit solüsyonu ile

karşılandı. Cerrahi işlemin bitimine 30 dakika kala bolus midazolam ve atrakuryum, 10 dakika kala da midazolam infüzyonları sonlandırıldı. Gerekli görülen olgulara 0.1mg/kg atropin+0.3mg/kg neostigmin uygulandı. Cerrahi girişim sonrası spontan solunumları yeterli (dakika volümü 100ml/kg) olarak ölçülen olgular ekstübe edildi.

Tüm olgulara ekstübasyondan 1 dakika sonra 0,2mg Flumazenil 30 saniyede iv verildi. Uyanıklık dereceleri, Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme Skalası [Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale(OAASS)] aracılığıyla değerlendirildi (Tablo 1) Skor 1-2 olana kadar 1'er dakika aralıklarla 0.1mg ek doz flumazenil verildi. Gözlenen yan etkiler kaydedildi. Olgular, tam uandıktan ve yan etkiler düzeldikten sonra derlenme odasına alındılar. Olgular 15., 30. ve 120.dk'larda yeniden skorlandılar.

Tablo 1: Uyanıklık- sedasyon değerlendirme skalası

Uyanıklık skoru	Uyanıklık Durumu
5	Hasta uyuyor ve uyarılara yanıt vermiyor
4	Hasta uyuyor ancak uyarılabilir
3	Hasta uykuya meyilli
2	Hasta uyanık ancak koopere değil
1	Hasta uyanık ve koopere

Elde edilen veriler ortalama standart sapma olarak ifade edildi ve Student's-t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildiler. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında olgu sayısı, cinsiyet, yaş, ağırlık ve anestezi süreleri açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2).

İndüksiyonda kullanılan midazolam dozlarında gruplar arasında fark bulunmazken (p>0.05), grup I'de idame için harcanan midazolam miktarı anlamlı olarak fazlaydı (p<0.05). Meperidin, atracurium dozlarında gruplar arasında fark yoktu (p>0.05)(Tablo 3).

Kalp atım hızlarında, her iki grupta kontrol değerlerine göre İS, ES ve Cİ ölçümlerinde anlamlı yükselmeler olurken (p<0.05), diğer zamanlardaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Gruplar arasındaki KAH farkları anlamsızdı (p>0.05) (Tablo 4).

Tablo 2: Demografik veriler ve anestezi süreleri (Ort.±SD)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Cinsiyet (K/E)	11/9	11/9
Yaş (yıl)	38.15±13.0	35.1±11.6
Ağırlık (kg)	68.3±9.45	63.95±9.31
Anestezi süresi (dk.)	70.0±34.7	82.0±33.85

Sistolik arter basınçları her iki grupta kontrol ölçümlerine göre sadece İS anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). Gruplar arasında fark bulunamadı ($p>0.05$). DAB değişiklikleri grup içi ve gruplararası istatistiksel değerlendirmelerde anlamsızdı.

Tablo 3: Kullanılan ilaç dozları (Ort±SD)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
İndüksiyon midazolam dozu (mg)	20.35±2.55	19.0±2.83
İdame midazolam dozu (mg)	15.89±7.44	8.0±4.11*
Total meperidin dozu (mg)	68.25±10.4	64.25±11.1

* $p>0.05$

Tablo 4 : Hemodinamik veriler (SAB, DAB, KAH)

SÜRE	SAB (mmHg, Ort SD)		DAB (mmHg, Ort SD)		KAH (atım/dk, Ort SD)	
	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Kontrol (K)	119.5±12.76	114.0±10.95	75.5±9.46	72.5±9.1	88.01±13.92	88.05±13.27
İndüksiyondan 1dak Sonra (İS)	112±50.20*	109.5±45.77*	75.0±38.73	71.0±37.15	97.6±62.52*	97.15±58.61*
Entübasyon Sonrası (ES)	122.0±48.17	117.0±47.01	75.0±38.73	70.0±37.42	96.8±51.33*	95.7±53.98*
Cerrahi İnsizyon (Ci)	122.5±50.74	115.5±38.67	74.0±40.99	70.5±38.67	95.7±43.38*	94.8±50.47*
10. Dk.	117.0±49.19	111.0±34.35	72.5±48.73	70.5±38.67	94.05±58.11	90.0±53.44
20. Dk.	124.0±57.27	110.5±43.53	73.5±45.3	70.5±38.67	93.8±69.45	89.0±54.52
30. Dk.	128.5±49.55	117.0±51.19	74.5±45.77	71.5±35.43	95.85±72.64	90.6±45.44
40. Dk.	121.58±58.76	116.0±41.0	73.0±44.94	72.35±33.25	92.5±71.99	90.6±46.23
Ekstübasyon Sonrası (EKS)	122.0±55.86	115.5±49.95	74.0±45.6	70.0±37.42	91.1±45.3	89.0±42.28
Flumazenil Sonrası (FS)	117.36±62.99	115.5±45.77	73.0±47.12	70.0±37.42	89.7±18.19	90.8±45.11
Flumazenil Sonrası 5. Dk. (FS5)	118.5±63.68	115.0±43.59	73.0±47.0	70.0±37.42	87.35±46.52	86.9±43.03

* $p<0.05$

SpO₂ değerleri her iki grupta anestezi ve uyanma dönemleri süresince kritik değer kabul ettiğimiz %90'ın üzerinde seyretti, oksijen desatürasyonu olmadı.

Uyanma skorları açısından kıyaslandığında, ilk flumazenil dozundan önce ve birinci ek doz öncesi grup II'nin skoru daha düşüktü ($p<0.05$). İkinci ek dozda skor farkı anlamsızdı ($p>0.05$). Üçüncü ek doz ve sonrası sayı yetersizliğinden istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulamadı (Tablo 5). 5 dakikada tüm olgular uyanık ve koopereydiler. 15. dak., 30. dakika ve 120. dakikalardaki değerlendirmelerde de tüm olgular yine uyanık ve koopere durumdaydılar.

Flumazenil uygulamasından sonra en sık rastlanan yan etki bulantı şikayeti idi (Tablo 6). Görülen yan etkilerin tümü 1-2 dakika içerisinde müdahalesiz düzeldi.

Postoperatif kullanılan flumazenil'e bağlı olarak II. grupta hiçbir hemodinamik yan etki gözlenmezken I. grupta kısa süreli ve klinik müdahaleyi gerektirmeyecek düzeyde 2 olguda bradikardi ve 1 olguda taşikardi meydana geldi. Bu yan etkiler 2 dakika içerisinde kendiliğinden düzeldi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, IV anestezide kabul edilen farklı idame yöntemleri olan sürekli infüzyon ve fraksiyone bolus uygulamalarının hemodinami ve uyanma dönemine olan etkileri ile her iki idame yönteminden sonra flumazenil kullanımının da uyanmaya etkilerini araştırmayı amaçladık.

Midazolam'ın opioidlerle ve indüksiyon ajanlarıyla

sinerjik etkileri bilinmektedir (5,6,7). Tverskoy ve ark. mofin ve meperidin'in midazolam dozunda azalmaya olanak verdiğini belirtmektedirler (8). Mevcut çalışmada indüksiyonda 0.3mg/kg midazolam, analjezi içinse 1mg/kg total dozda meperidin kullanıldı.

Çalışmamızda ortaya çıkan indüksiyon sonrası sistolik arter basıncı düşüşü, daha önceki çalışmalarda da görülmüş ve entübasyondan sonra normal sınırlara döndüğü gösterilmiştir (2). Boralessa ve ark. i.v. 0.3mg/kg midazolam indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon sonrası hemodinaminin stabil kaldığını bildirmişlerdir (9). Forster ve ark. ise sağlıklı kişilerde yaptıkları bir çalışmada i.v. 0.15mg/kg midazolam indüksiyonundan sonra SAB'da düşüş ve KAH'da artış olduğunu, bu artışın cerrahi insizyondan 10 dakika sonrasına kadar devam ettiğini, daha sonra uyanma dönemi de dahil kontrol değerlerine döndüğünü belirtmektedir (10). Bizim çalışmamızla da uyumlu olan bu bulgular baroreseptörler

Tablo 5: Flumazenil uygulaması ve uyanıklık skorları

Ölçüm zamanı ve flumazenil dozu	ilaç verilen hasta sayısı	Grup I	Grup II
		(n=20)	(n=20)
		skor(Ort±SD)	ilaç verilen hasta sayısı skor(Ort±SD)
Ekstübasyon sonrası			
1. dak.			
0.2 mg flumazenil	20	3.4±0.41*	20 2.8±0*
2. dak.			
0.1mg flumazenil	19	2.26±0*	15 2.1±0.18*
3. dak.			
0.1mg flumazenil	10	1.9±0	8 1.75±0
4. dak. ‡			
0.1mg flumazenil	6	1.5±0	1 1±0
5. dak. ‡			
0.1mg flumazenil	1	1±0	0 0
15.dak. ‡	0	1±0	0 1±0
30.dak. ‡	0	1±0	0 1±0
120. dak. ‡	0	1±0	0 1±0

* p<0.05

‡ istatistik değerlendirme yapılmadı

Tablo 6: Uyanma sırasında görülen yan etkiler (Hasta sayısı)

YAN ETKİ	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Bulantı şikayeti	3	3
Başdönmesi şikayeti	1	1
Üşüme hissi	1	1
Terleme	2	-
Ağlama	1	-
Titreme	1	1
Bradikardi (<60/dak.)	2	-
Taşikardi (>120/dak.)	1	-

aracılığıyla oluşan refleks kardiyak yanıtı bağlanmaktadır (10). Çalışmamızda hemodinamik parametrelerin operasyon süresince stabil seyretmesi, her iki idame yönteminin de yeterli derinlikte anestezi sağladığı şeklinde değerlendirildi.

Midazolam anestezisinde postoperatif uyanmanın gecikmesi ve solunum depresyonu olasılığı vardır (10). Bu yan etkilerin benzodiazepin antagonisti flumazenil ile önlenemekte olması diğer idame yöntemlerine bir üstünlük sağlamaktadır (11).

Flumazenil'in uyanma dozlarının belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda 0.1 mg/lık dozlarla titrasyon yapılan hastaların iki ile üç dakikada hızlı, daha rahat ve kademeli olarak uyandıkları gösterilmiştir (11,12). Çalışmamızdaki uygulama ve elde edilen bulgular bu sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Olguların tamamı flumazenil uygulamasından 5 dakika sonra koopere idi (Tablo 6). Flumazenil'in erişkinlerde i.v. olarak başlangıçta 0,2mg daha sonra istenen sonuca ulaşılıncaya kadar 0,1mg'lık ilavelerle kullanılması önerilmektedir (12). Çalışmamızda, her iki grupta ilk doz olarak 0,2mg i.v. flumazenil uygulandı. 1 dakika sonra OAASS uyanıklık skoru 2 ve üzerinde olanlara ilave 0,1mg flumazenil verilerek yeterli uyanıklık sağlanmaya çalışıldı. Elde ettiğimiz skorlar flumazenilin midazolamin hipnotik etkisini antagonize etmekte etkili olduğunu göstermektedir (Tablo 5).

Flumazenilin, midazolam anestezisinin santral sinir sistemi etkilerini ortadan kaldırırken önemli hemodinamik değişikliklere yol açmadığı iddia edil-

mektedir (13,14). Geller ve ark. ise 110 olgu üzerinde yaptıkları araştırmada flumazenil sonrası, kalp hızının ve ortalama arter basıncının arttığını bu değişikliklerin de 10 dk. sonra basal değerlere düştüğünü bildirmişlerdir. Bu değişikliklerin nedenini benzodiazepinlerin santral sinir sisteminde oluşturduğu depresif etkilerin birdenbire geri çevrilmesiyle oluşan refleks fizyolojik değişikliklere bağlamışlardır (15).

Flumazenil tüm uygulanma yollarından iyi absorbe edilir. Midazolamın aksine, yüksek dozlarının iyi tolere edildiği gösterilmiştir. En sık rastlanan yan etkiler, baş dönmesi, sersemlik, fasiyal eritem, anksiyete ve baş ağrısıdır. Tüm bu etkilerin hafif derecede olup, genellikle birkaç dakika içinde kaybolduğu ve hemen daima önerilen klinik dozun 10 katı olan yüksek dozlarla ilişkili olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir(16,17).

Çalışmamızda grup I'de flumazenil sonrası 8 olguda toplam 11 yan etki, grup II'de 6 olguda 6 yan etki gözlemlendi (Tablo 6). Tüm yan etkiler 1-2 dk içerisinde kendiliğinden düzeldi ve hiçbir klinik müdahale gerektirmedi. Çelebioğlu ve ark. postoperatif flumazenil uyguladıkları bir olguda bradikardi ve kardiyak arrest olduğunu ancak resüsitasyona cevap aldıklarını bildirmişlerdir (18). Birch ise, sedasyonun flumazenil ile antagonize edilmesi sırasında, flumazenil'in direkt sempatik etkisi ile kardiyak instabilite oluşturarak ventriküler aritmi, şiddetli miyokard hasarı ve sol ventrikül fonksiyonunun bozulmasına sebep olduğunu ileri sürmüştür (19). Flumazenil'in kardiyak arrestten tek başına sorumlu olup olmadığı tartışmalıdır(20,21). Çalışmada sadece 1. grup hastalarda flumazenil sonrası 2 olguda bradikardi, 1 olguda taşikardi gözlemlendi. Bu değişiklikler müdahalesiz 2 dakika içerisinde kendiliğinden düzeldi. Diğer tüm olgularda hemodinami stabil seyretti. Bu bulgular önceki literatürlerle uyumludur (13-15).

Flumazenil sonrası SpO₂ değerlerinde kritik değerin altına düşüş görülmemesini flumazenilin etkin antagonist etkisine bağladık. Midazolam'ın solunum sistemine etkilerini araştıran Forster ve arkadaşları 0.15 mg/kg midazolamın 0.3 mg/kg diazepamı eşdeğer bir solunum depresyonuna yol

açtığıını bildirmektedirler (10). Bu çalışmada midazolam daha yüksek dozda indüksiyon ve anestezi idamesi için kullanılmıştır. Postoperatif SpO₂ değerlerimiz de flumazenil uygulanmasından sonraki değerlerdir. Sonuçlarımız flumazenilin midazolamin yaptığı solunum depresyonunu antagonize ettiğini belirten araştırmaları destekler niteliktedir (10,11).

Sonuç olarak, anestezi idamesinde midazolam 0.1mg/kg dozda fraksiyone bolus ya da 0.1mg/kg/saat sürekli infüzyonla kullanıldığında N₂O ve opioid

kombinasyonu ile yeterli derinlikte anestezi sağlamaktadır. Hemodinamik stabilite her iki yöntemde benzer bulunmuştur. Total midazolam dozunun infüzyon grubunda anlamlı şekilde düşük olması ve uyanmanın hızlı gerçekleşmesi nedeniyle anestezi idamesinde midazolam kullanılması düşünüüyorsa infüzyon yönteminin tercih edilmesini ve ekstübasyondan sonra fraksiyone dozlarda flumazenil kullanılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1984; 28:519-26.
2. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR. Midazolam: pharmacology and use in anesthesiology. *Anesthesiology*, 1988; 62:310-4.
3. Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 30:653-60.
4. Witwam JG. Flumazenil and midazolam in anaesthesia. *Acta Anaesth Scand*, 1995; 39(suppl 108):15-22.
5. Tverskoy M, Fleishman G, Ezry J, Bradley EL, Kissin I. Midazolam-thiopental anaesthetic interactions in patients. *Anesth Analg*, 1989; 67:342-5.
6. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I. Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg*, 1989;69:213-7.
7. Ben-Schlomo I, Abd-El-Khalim H, Zohar S. Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1990; 64: 45-9.
8. Tverskoy M, Fleishman G, Ezry J, Bradley EL, Kissin I. Midazolam-morphine sedative interaction in patients. *Anesth Analg*, 1989; 68:282-5.
9. Boralessa H, Senior DF, Withwam JG. Cardiovascular responses to intubation: a comparative study of thiopentone and midazolam. *Anaesthesia*, 1983; 38:623-7.
10. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Geperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology*, 1980; 53:494-7.
11. Blouin RT, Conard PF, Perreault S, Gross JB. The effect of flumazenil on midazolam induced depression of the ventilatory response to hypoxia during isohypercarbia. *Anesthesiology*, 1993; 78:635-41.
12. Amrein R, Leishman B, Bentzinger C . Flumazenil in benzodiazepine antagonism. Actions and clinical use in intoxication and anaesthesiology. *Med Toxicol*, 1987; 2: 411-3.
13. Lois M, Forster A, Suter PM, Gemperle M. Clinical and hemodynamic effects of a specific benzodiazepine antagonism (Ro15-1788) after open heart surgery. *Anesthesiology*, 1984; 513A :312-7.
14. Fisher GC, Hutton P. Cardiovascular response to flumazenil-induced arousal after arterial surgery. *Anaesthesia*, 1989; 44:104-6.
15. Geller E, Weinbroum A, Halpern P. The use of flumazenil in the treatment of drug overdose- a clinical study of 110 patients. *Drugs*, 1991; 42:36-41.
16. Whitwam JG. Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. *Br Med J*, 1988; 297: 999-1000.
17. Koltz U, Kanto J. Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil. *Clin Pharmacokinetics*, 1988; 14:1-12.
18. Çelebioğlu B, Kanbak M, Erdem K . Flumazenil uygulaması sonrası oluşan kardiyak arrest (olgu sunumu). *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*, 1995; 23: 208-11.
19. Birch BRP. Cardiac arrest associated with flumazenil. *Br Med J*, 1992; 305: 180-3.
20. Birch BRP, Miller RA. Death after flumazenil? *Br Med J*, 1990; 300:467-71.
21. Katz Y, Boulo M, Singer P, Rosenberg B. Cardiac arrest associated with flumazenil. *Br Med J*, 1992; 304:1415-8.