

Sezaryen anesteziisinde ketamin-tiyopental ve ketamin-midazolam kombinasyonlarının karşılaştırılması

Selmin ÖKESLİ, Alper YOSUNKAYA, Ateş DUMAN, Ali BORAZAN, Sema TUNCER, Aybars TAVLAN

Selçuk Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET:

Sezaryen ameliyatlarında kullanılan genel anesteziklerin anne ile birlikte yenidoğanı da etkilemesi anestetik ajan seçimini daha da önemli kılar. Sadece ketamin kullanılan olgularda özellikle eksitör fenomen (EF) gibi istenmeyen etkiler yüksek oranda görülmektedir. Bu etkilerin, düşük dozlarda azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, elektif sezaryen olgularında, induksiyonda düşük doz ketamine tiyopental veya midazolam eklenerek, anneye ve yenidoğan APGAR skoru üzerine olan etkileri karşılaştırıldı. Elektif sezaryen operasyonu geçirecek ASA-I klasiifikasyonuna giren 42 kadın hasta randomize olarak eşit iki gruba ayrıldı. Hastalara premedikasyon yapılmadı. İndüksiyonda; I.Gruba İV 1mg/kg ketamin+ 3 mg/kg tiyopental, II. Gruba İV 1mg/kg ketamin+0.2mg/kg midazolam uygulandı. Her iki gruba İV 1-1.5 mg/kg süksinil kolin verilerek entübasyon yapıldı. Bebek çıkana kadar hastalar %100 O₂ ile solutuldu. Doğumdan sonra idame; %50 O₂ +%50 N₂ O+%1-1.5 isofluran ve atrakuryum ile sağlandı. Operasyondan önce, induksiyondan, cilt insizyonundan, bebek çıktıktan sonra kan basıncı ve kalp atım hızları kaydedildi. Yenidoğan APGAR skorları 1 ve 5. dakikalarda değerlendirildi. Operasyondan sonra annede farkında olma ve ketamine ait yan etkiler araştırıldı. Bulgular student's t testi ile değerlendirildi. Hemodinamik parametreler açısından her iki grup arasında fark yoktu (P>0.05). I.Gruptan 2 hastada postoperatif EF gözlemlendi. 1. ve 5. dakikalarda kaydedilen APGAR skorlar karşılaştırıldığında gruplar arası fark tespit edilmedi (P>0.05). Sezaryen operasyonlarında kullanılan her iki yöntemin gerek annede meydana getirdiği yeterli derinlikte anesteziye, gerekse yenidoğan APGAR skorları açısından birbirlerine herhangi bir üstünlüğünün olmadığı gözlemlendi. Fakat ketamine midazolam ilavesinin, postoperatif ketaminin istenmeyen etkilerini azalttığı için daha uygun bir yöntem olacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Ketamin, tiyopental, midazolam, APGAR skoru, induksiyon, sezaryen operasyonu.

SUMMARY:

The comparison of ketamine-thiopental and ketamine-midazolam combinations for cesarean section anaesthesia

The choice of anaesthetics for cesarean sections is important for both the newborn and the mother. Emergence phenomena (EP) is observed with clinical doses of ketamine that can be avoided with lower doses. Ketamine-thiopentone or ketamine-midazolam combinations were used for cesarean section anaesthesia induction. Side effects and newborn APGAR scores were evaluated. After institutional approval and informed consent 42 women (ASA I) were randomly allocated to two groups. Group I (n=21) received induction doses of IV ketamine 1mg/kg+thiopentone 3mg/kg, group II (n=21) received ketamine 1mg/kg+midazolam 0.2mg/kg. Both groups were intubated with IV1-1.5mg/kg succinylcholine. The patients were ventilated with 100% O₂ until the umbilical cord was clamped. Anaesthesia was maintained with 50%O₂+50%N₂O, 1-1.5% isoflurane and atracurium. Heart rate, arterial pressures were recorded before the operation, induction, skin incision and perioperatively. The APGAR scores were evaluated at the first and 5th minutes. The patients were interviewed 12 hours postoperatively for EP. The data was analysed with Student's t test. The two groups were hemodynamically comparable (p>0.05). EP was observed in 2 patients of group I. The APGAR scores were similar in both groups (p>0.05). Both anaesthetic combinations showed similarity in APGAR scores and anaesthesia. Because of its fewer side effects ketamine+midazolam combination is more favourable.

Key Words: Ketamine, thiopental, midazolam, APGAR scores, induction, cesarean section.

Sezaryen operasyonlarında kullanılan genel anesteziklerin anne ile birlikte yenidoğanı da etkilemesi, anestetik ajan seçimini daha da önemli kılar. Sezaryen anesteziisi sırasında bebekte ilaçların neden olduğu solunum ve dolaşım depresyonu en aza indirilmeye çalışılırken, annede farkında olma gibi problemlere yol açılmaktadır (1-3).

İndüksiyonda birden fazla ilacın kombine edilmesi her bir ilacın daha düşük dozlarının kullanılmasını mümkün kılar. Bu teknikte uygulanan ilaçların sinerjik etkileri bir avantaj olarak kullanılmaktadır. Böylece tek ilaçlı induksiyonla karşılaştırıldığında her bir ilacın istenmeyen veya olumsuz etkileri azaltılmış olur (4). Bu çalışmada, elektif sezaryen operasyonu

Tablo 1. APGAR Değerlendirme sistemi

	0	1	2
Kalp hızı	Yok	100/dk altında	100-140/dk
Solunum gayreti	Yok	Zayıf,düzensiz iç çekic	iyi,ağlıyor düzenli
Kas tonusu	Tamamen Gevşetici	Eksremiteelerde kısmi fleksiyon	Tam fleksiyon
Reflex irritabilite (nasal katetere cevap)	Cevap yok	Yüz buruşturmak	Öksürük,aksırık iç çekme
Vücut rengi	Soluk mavi	Gövde pembe Ektremite mavi	Pembe

geçirecek hastaların anestezi indüksiyonunda, düşük doz ketamine I. grupta tiyopental ve II. grupta ise midazolam kombine edilerek, annenin anestezi kalitesi ve yenidoğan APGAR skoru (Tablo 1) üzerine etkileri karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalında, elektif sezaryen operasyonu uygulanacak, ASA- I grubundan, 37-41 haftalık gebeliği olan, 42 olgu üzerinde, olgular bilgilendirildikten sonra, etik komite izni alınarak yapıldı. Annelerin sezaryen endikasyonları Tablo II de gösterildi.

Hipertansiyon, preeklamsi veya eklamsi, antepartum hemoraji, fetal distres bulguları (amniyotik sıvıda mekonyum, fetal kalp hızı 160 / dk' dan yüksek veya 120 / dk' dan düşük), diabetes mellitus, kardiyak, renal veya karaciğer hastalığı ve cerrahiden önce herhangi bir ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hiçbirine premedikasyon yapılmadı.

Ameliyathaneye alınan hastaların kan basınçları ve nabız sayıları kaydedilerek damar yolu açıldı ve % 5 dekstrozu ringer laktat solüsyonu infüzyonuna başlandı. Bütün hastalar indüksiyondan önce en az 2 dakika % 100 oksijen ile solutuldu. 42 kadın hasta randomize olarak iki eşit gruba ayrıldı. Cerrahi ekip sterilizasyonu tamamlayıp hazır olduklarını bildirdikten sonra I. gruba 1mg/kg ketamin + 3mg/kg tiyopental, II. gruba 1mg/kg ketamin + 0.2 mg/kg midazolam intravenöz olarak 20 saniyede uygulandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra 1-1.5 mg/kg suk-sinilkolin verilerek, yeterli kas gevşemesi sağlandı. Olgular entübe edilerek cerrahi girişim başlatıldı.Umbilikal kordon klempe edilene kadar hastalar % 100 oksijen ile solutuldu. Anestezi idamesi % 50 O₂ + % 50 N₂O + % 1 - 1.5 isofluran ve at-rakuryum ile sağlandı.

Kirpik refleksi kaybolmasından umbilikal kordon klempleninceye kadar geçen süre doğum süresi olarak kaydedildi.

Operasyondan önce, indüksiyondan, entübasyondan, cilt insizyonundan , bebek çıktıktan sonra ve operasyon süresince 5 dakikada bir arteriyel kan basıncı, kalp atım sayıları ve EKG traseleri izlenerek kaydedildi.

Yenidoğanların APGAR skorları 1. ve 5. dakikalarda aynı doktor tarafından değerlendirildi. Bebeklerin boy ve kiloları ölçüldü.

Anestezi sonrası anneler uyanma odasına alınarak yan etkiler açısından gözlemlendi. Soruları tam ve açık olarak cevaplayabildiği dönemde (12 saat sonra) kendisine bebeğin çıkışına kadar olan olayları ve bebeğin çıkışını hatırlayıp hatırlamadığı soruldu.

Elde ettiğimiz veriler Student's t testine göre değerlendirildi.P < 0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

BULGULAR

Annelerin yaş, ağırlık, gebelik haftası ve doğum süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo-III). Yenidoğan gruplarında da boy ve ağırlık açısından istatistiksel olarak fark olmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo-IV).

İndüksiyon esnasında, hastalarımızın hiçbirinde ketamine bağlı yan etkiler ve eksitator fenomene rastlanılmadı. Hiç bir ilaçta ilave doza gereksinim duyulmadı.

Kirpik refleksinin kaybolma süresi I. grupta (ketamin - tiyopental) 20.71 ± 7.12 saniye iken II. grupta (ketamin - midazolam) 43.50 ± 17.18 saniye idi. Süreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo III).

Gruplar arasında anestezinin değişik dönemleri esnasında hemodinamik parametreler açısından önemli bir fark gözlenmedi (p>0.05). Hiçbir hastada yenidoğanı etkileyebilecek düzeyde hipotansiyon oluşmadı. Her iki grubun hemodinamik değerleri Tablo-V' de özetlenmiştir.

Yenidoğanların 1. ve 5. dakikalarda kaydedilen APGAR skorları karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel fark yoktu (p>0.05) (Tablo-VI).

Ketamin - tiyopental grubundan bir, ketamin - midazolam grubundan ise iki yenidoğanda, doğum sonrası maske ile solunum desteği gereği duyuldu. Postoperatif dönemde annelerin hiçbirinde bulantı-kusma ve hatırlama problemleriyle karşılaşmazken, ketamin-tiyopental grubundan iki annede (% 10) halüsinasyon tesbit edildi.

TARTIŞMA

Sezaryen operasyonları için ideal bir anestezi yöntemi seçiminde fikir birliği yoktur. Anesteziyolog anne için en rahat ve emniyetli, yenidoğan üzerine en az depresan etkisi olan ve cerraha rahat çalışma şartları sağlayacağına inandığı metodu seçmek zorundadır. Anestezi indüksiyonunda ilaçların tek başına kullanılması yerine sinerjik etkisi olanların kombine edilerek kullanılması bir takım avantajlar sağlayabilir.

Tiyopental, genel anestezi ile sezaryen operasyonu geçirecek olgularda, anestezi indüksiyonunda çok sık kullanılan bir ilaçtır. Lipidde eriyebilirliği yüksektir ve proteinlere bağlanarak saniyeler içinde plasentadan geçer ; maternal-fötal eşitleme hızlıdır(1/2-2 dakika.) Sonra kademeli olarak düşer (5, 6). Sezaryen operasyonlarında tiyopentalin fetusa geçmeden doğumun gerçekleştirilmesi mümkün değildir. Ancak 4mg/kg ve daha düşük dozlarda yapılan indüksiyonda ise fötal beyin yüksek konsantrasyonda barbitürata maruz kalmaz (6,7). Düşük dozda tiyopental kullanımı annede farkında olma problemine neden olabilmektedir. Kutlay ve arkadaşları (8), 5 mg/ kg tiyopental ile indüksiyon sağladıkları 10 sezaryen olgusunun 7'sinde annelerin bebek çıkışını hatırladığını bildirmişlerdir. Pettz ve arkadaşları (9) indüksiyonda tiyopental uyguladıkları 100 sezaryen olgusunun 16'sında uyanıklık, 12'sinde bebeğin sesini duyma, 4'ünde insizyonu hissetme gibi yetersiz anestezi belirtilerinden söz etmektedirler. Bu uyanıklık durumunu elimine etmek için çeşitli yöntemler ileri sürülmüştür (10,11). Anestezinin de-

Tablo 2. Hastaların sezaryen endikasyonuna göre dağılımları.

	Grup I	Grup II
Geçirilmiş sezaryen	7	11
Baş-pelvis uyumsuzluğu	3	5
Primipar+kıymetli bebek	4	3
Primipar makat geliş	1	1
Geçirilmiş miyometomi	1	--
Yan geliş	2	1
Elektif plasenta previa	3	--
Toplam	21	21

Tablo 3. Annelerin demografik değerleri ve gebelik haftası, kirpik refleksi kaybolması ve doğum sürelerinin karşılaştırılması (Ort±SD).

	Grup I	Grup II	Grup I-II karşılaştırılması
Olgu sayısı	21	21	
Yaş (Yıl)	27.76±3.67	28.61±4.74	P>0.05
Ağırlık (kg)	76.95±7.79	79.04±8.51	P>0.05
Gebelik haftası	38.71±1.38	39.09±0.88	P>0.05
Kirpik Refleksi	20.71±7.12	43.57±17.18	P<0.05*
Doğum süreleri (saniye)	225.71±66.24	220.23±59.12	P>0.05

rinleştirilmesi için volatil anestezi ilavesini savunan görüşlerin yanı sıra volatil kullanımının doğru olmadığını iddia edenler de vardır (12).

Conklin ve arkadaşları (13) midazolam ve diazepamın travayda ve doğumda sedasyonunun yanı sıra genel anestezi indüksiyonunda da kullanılabilirliğini göstermişlerdir. Midazolam benzodiazepinler grubunda en kısa süreli eliminasyon yarı ömrüne sahip ajandır ve suda erir. Fizyolojik pH' da lipidlerde eriyebildiği için plasental geçişi de vardır. Midazolamın plasental geçiş oranı diazepam oranla daha azdır (14). Ayrıca plasental geçiş tiyopental'den (15), diazepam, oxazepam veya lorazepam'dan daha yavaştır (16). Anterograd amnezik etkisinin diazepamdan kuvvetli olması , sezaryen operasyonlarında kullanımında bir avantaj olabilir (6).

Ketamin de hemodinamik açıdan stabil olmayan veya kanamalı hastaların sezaryen indüksiyonunda sık olarak kullanılan bir ajandır. Ancak ketamin uyanma döneminde, yüksek oranda halusinasyon gibi istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir. Bu etkilerin ketamin dozunu düşürmekle veya benzodiazepin ilavesiyle önlenebileceği gösterilmiştir (17-19).

Çalışmada her iki gruptaki hemodinamik bulgular oldukça stabil seyretti (Tablo V). Bu bulgular literatürle de uyumlu bulunmuştur (20,21). Eroğlu ve arkadaşları (21) indüksiyonda midazolam veya ketamin kullanmak yerine her iki ilacın azaltılmış dozlarının kombine edilmesinin indüksiyonda hemodinaminin daha stabil olmasını sağladığını göstermişlerdir. Halbuki anestezi indüksiyonunda tiyopental ve ketamin tek başlarına kullanıldığında laringoskopi ve insizyondan sonra arteriyel kan basıncında ve kalp atış hızında anlamlı artış gözlenmektedir (8, 22).

Çalışmamızda her iki kombinasyon ile 1. ve 5. dakikalarda yüksek APGAR skorları (7 ve üzeri) elde ettik (Tablo VI). APGAR skorumuz sistemi çok duyarlı olmamakla birlikte yeni doğanların çok yönlü değerlendirmesine olanak sağlar (23).

Ravlo ve arkadaşları (24) elektif sezaryen operasyonlarında indüksiyonda 4 mg/kg tiyopental veya 0,3mg/kg midazolamı %67 N2O/O2 ile kullandıkları çalışmalarında 1. ve 5. dakika APGAR skorunu, midazolam ile 9,3 ve 9,9 , tiyopental ile 9,6 ve 9,9 olarak bulmuşlardır. Biz ise çalışmamızda APGAR skorlarını 1. ve 5. dakikalarda, ketamin-midazolam grubunda 9.00± 0.94 ve 9.85 ±0,35, ketamin-

Tablo 4. Yenidoğanların demografi verileri (Ort±SD).

	Grup I	Grup II	Grup I-II karşılaştırılması
Olgu sayısı	21	21	
Boy (cm)	49.95±0.66	49.66±2.49	P>0.005
Ağırlık (gr)	3228.57±359.36	3281.81±298.62	P>0.05
Cinsiyet (E/K)	13 / 8	12 / 7	

Tablo 5 . Annelerin hemodinamik verileri (Ort.±SD).

	Kontrol	İndüsiyon sonrası	Entübasyon sonrası	İnsizyon sonrası	Doğum sonrası	
SAB (mmHg)	I. Grup	121.90±12.09	116.66±14.60 t=4.69 p<0.05	126.66±14.60 t=2.91 p>0.05	126.19±14.99 t=2.01 p>0.05	115.71±11.21 t=2.77 p<0.05
	II. Grup	114.28±15.94	110.00±16.73 t=1.71 p>0.005	115.42±17.96 t=0.33 p>0.05	120.43±17.96 t=0.33 p>0.05	111.90±15.19 t=0.00 p>0.05
	Grup I-II	t=1.74 p>0.05	t=-1.38 p>0.05	t=-2.42 p>0.05	t=-1.42 p>0.05	t=-1.91 p>0.05
DAB (mmHg)	I. Grup	77.42±12.44	77.14±12.70 t=0.55 p>0.05	77.61±13.38 t=0.23 p>0.05	77.61±13.38 t=-0.23 p>0.05	74.76±11.67 t=2.12 p>0.05
	II. Grup	70.52±12.44	68.09±12.09 t=-1.83 p>0.05	68.09±12.09 t=-1.83 p>0.05	68.09±12.09 t=1.83 p>0.05	67.14±11.46 t=-1.83 p>0.05
	Grup I-II	t=2.06 p<0.05	t=-2.36 p<0.05*	t=-2.42 p<0.05*	t=-2.42 p<0.05*	t=2.13 p<0.05*
KAH (atm/dk)	I. Grup	100.00±9.12	101.95±9.55 t=1.62 p>0.05	105.23±8.06 t=2.31 p>0.05	102.71±8.19 t=1.11 p>0.05	95.90±8.44 t=1.59 p>0.05
	II. Grup	100.23±16.68	110.33±14.78 t=6.75 p<0.05*	108.71±15.52 t=5.52 p<0.05*	108.42±14.48 t=5.15 p<0.05*	96.95±13.39 t=1.057 p<0.05*
	Grup I-II	t=0.05 p>0.05	t=2.18 p>0.05	t=0.91 p>0.05	t=1.57 p>0.05	t=1.057 p>0.05

Tablo 6 ı Yenidoğanların APGAR skorları (Ort±SD).

	Grup I (n=21)	Grup II (n=21)	Grup I-II karşılaştırılması
1. dakika	9.04±0.86	9.00±0.94	P>0.05
5. dakika	9.90±0.30	9.85±0.35	P>0.05

P>0.05 anlamsız

tiyopental grubunda ise 9.04±0,86 ve 9.90±0,30 olarak bulduk. Bu araştırmacılar %67 N2O/O2 kullandıkları halde I.dakika APGAR skorları bizden çok hafif daha yüksektir. Ancak 5. dakikadaki APGAR aynı bulunmuştur. Bach (15) İndüksiyon-Doğum aralığı (İ-D aralığı) uzadıkça midazolamın bebekte depresyon yapıcı etkisinin azaldığını göstermiştir. Tiyopental seviyesi de 1/2-2 dakikada pik yaptıktan sonra umbilikal vende konsantrasyonu giderek düşmektedir. Bu araştırmacıların İ-D aralığının bizden uzun olduğunu görüyoruz (tiyopental grubunda 8.1 dakika, midazolam grubunda 7.5 dakika). Apgar skorunun daha yüksek oluşu muhtemelen bu nedene bağlıdır.

Çalışmamızda toplam 42 yeni doğanda ketamin - tiyopental grubundan bir, ketamin - midazolam grubundan ikisinde yüz maskesi ile solunum desteğine ihtiyaç görülürken, Ravlo ve arkadaşlarının (24) toplam 40 yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada, tiyopental verilen gruptan üç, midazolam verilen gruptan da beş yenidoğanda, yüz maskesi ile solunum desteğine ihtiyaç duyulmuştur. İ-D aralığı 10 dakikayı geçtiğinde fetal dokular azot protoksite doyar,

bunun sonucunda yeni doğanda ilk dakikalarda bir miktar depresyon ve yeterli oksijenasyon yapılmazsa diffüzyon hipoksisi gelişebilir (6). Ravlo'nun çalışmasında bilhassa midazolam verilen grupta daha çok solunum desteğine ihtiyaç duyan bebeklerin olmasının nedeni midazolam dozunun daha yüksek olması ile azot protoksite kullanımına bağlı olabilir .

Erdem ve arkadaşlarının (25) elektif sezaryenlerde indüksiyon ajanı olarak, midazolam ve tiyopental kullanarak yaptıkları çalışmada, 1.dakikada APGAR skorlarını midazolam ile 7.4 ± 1.3, tiyopental ile 8.8 ± 0.9 olarak bulmuşlardır. Bu değerler çalışmamıza oranla düşüktür. Fakat 5. dakikada elde ettikleri sonuçlarla bizim sonuçlarımız benzerlik göstermektedir. Ayrıca 0.2 mg/kg midazolam dozda gerçekleştirilen anestezi indüksiyonu esnasında yeterli derinliğe ulaşmak için 20 olgudan 2'sinde 1. dozun yarısı kadar ilave midazolam uygulamak zorunda kaldıklarını ifade etmişlerdir . Bu çalışmada ketamin kombinasyonu nedeniyle hiç bir olguda yetersiz anesteziyle karşılaşılmamıştır.

Bland ve arkadaşları (26) elektif sezaryen geçirecek 60 olguda 0.2 mg/kg midazolam veya 3.5 mg/kg tiyopental ile %50 N2O/O2 + % 0.5 halotan indüksiyonu uyguladıkları çalışmalarında midazolam grubunda 5 yenidoğanda ciddi solunum depresyonuna rastladıklarını; üçünün endotrakeal

entübasyonla İPPV ile resüsite edildiğini; tiyopental grubunda sadece bir bebekte maske ile resüsitasyon gerektiğini bildirmişlerdir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular bizim sonuçlarımızdan farklıdır. Çünkü biz induksiyonda N2O ve halotan kullanmadık.

Crawford ve arkadaşlarının (10) midazolam ve tiyopental ile yaptıkları çalışmada, midazolam uyguladıkları gruptan hiçbirinde postoperatif bulantı - kusmaya rastlamadıkları halde tiyopental grubundan beş hastada bulantı - kusma olmuştur. Biz ise hiçbir hastamızda postoperatif bulantı - kusmaya rastlamadık. Fakat ketamin - tiyopental uyguladığımız

gruptan iki hastada postoperatif halüsinasyonlar gözledik.

Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan ketamin - tiyopental, ketamin - midazolam kombinasyonları anelerde sağladığı emniyetli ve yeterli derinlikte anestezi ve yenidoğanlarda elde edilen yüksek APGAR skorları nedeniyle sezaryen anestezi induksiyonunda tercih edilebilir yöntemlerdir. Bu iki kombinasyonun hemodinamik açıdan birbirlerine üstünlüğü olmamasına karşın, ketamin - midazolam kombinasyonunda ketaminin postoperatif istenmeyen yan etkileri daha az gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Baraka A, Louis F, Noueihid R, Diab M, Dabbous A, Sibai A. Awareness following different techniques of general anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 1989;62:645-8.
2. Haram K, Lund T, Sagen N, Boe OE. Comparison of thiopentone and diazepam as induction agents of anaesthesia for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981;25:470-6.
3. Lyons G, Macdonald R. Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 1991;46:62-4.
4. White PF. Pharmacological interactions of midazolam and ketamine in surgical patients. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1981; 12:6-10.
5. Crawford ME, Carl P, Buch V, Ravlo O, Mikkelsen BO, Werner M. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia. I. Mothers. *Anesth Analg* 1989;68:229-33.
6. Esener Z : Klinik Anestezi , Logos yayıncılık , İstanbul, Ekim 1991, p 528-29,533-34.
7. Finster M, Mark LC, Morishima HO, Moya F, Perel JM, James LS, et al. Plasma thiopentone concentrations in the newborn following delivery under thiopentone - nitrous oxide anaesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1966;95:621-7.
8. Kutlay O, Baran O . Sezaryen uygulanacak olgularda induksiyon sırasında kullanılan tiyopental ve ketamin'in etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1987;15:118-22.
9. Pettz B, Sinclair DM. Induction agents for caesarean sections. *Anaesthesia* 1973;28:37-43.
10. Crawford JS . Awareness during operative obstetrics under general anaesthesia *Br J Anaesth* 1972;43:179-83.
11. Drowning JW, Coleman AJ , Meer FM. An intravenous method for anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 1972;44:1069-74.
12. Collis AA. Correspondance : Awareness during caesarean section. *Br J Anaesth* 1986;58:936-41.
13. Conklin KA, Graham CW, Murad S, Carl P. Midazolam and diazepam : Maternal and fetal effects in pregnant ewe. *Obstet Gynecol* 1980;56:471-4.
14. Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, Giles HG, Sellers EM, Shader RI. In vitro quantitation of benzodiazepine lipophilicity : relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth* 1983;55:985-9.
15. Bach V, Carl P, Ravlo O, Crawford ME, Jensen AG, Mikkelsen BO, et al. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia : III. Placental transfer and elimination in neonates. *Anesth Analg* 1989;68:238-42.
16. Kento JH. Use of benzodiazepines during pregnancy, labour and lactation, with particular reference to pharmacokinetic considerations. *Drugs* 1982;23:354-80.
17. Sadove MS, Shulman M, Hatano S, Fevold N. Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anaesth Analg Current Researches* 1971;50:3-7.
18. Slogoff S, Allen GW, Wessel JV. Clinical experience with subanaesthetic ketamine. *Anaesth and Analg* 1974;53:354-60.
19. Cartwright DP, Pingel SM. Midazolam and diazepam in ketamine anaesthesia. *Anaesthesia* 1984;38:430-6.
20. White PF . Coparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction - thiopental, ketamine and midazolam. *Anesthesiology* 1982;57:279-84.
21. Eroğlu F, Baran Ö, Top G, Ertunç N. Midazolam-ketamin kombinasyonunun nöromusküler ve kardiyovasküler etkilerinin incelenmesi. *Anestezi Dergisi* 1997;5:28-32.
22. Schultetus RR, Paulus DA, Spohr GL. Haemodynamic effects of ketamine and thiopentone during anaesthetic induction for caesarean section. *Can Anaesth Soc* 1985;32:592-6.
23. Datta S, Alper MH. Anaesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1980;53:142-6.
24. Ravlo O, Carl P, Crawford ME, Bach V, Mikkelsen BO, Nielsen HK. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia. II Neonates *Anesth Analg* 1989;68:234-7.
25. Erdem G, Işık G, Özcengiz D, Arıboğan A, Balcıoğlu O. Sezaryende endüksiyon ajanı olarak midazolam, etomidat ve tiyopentalin yenidoğan üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi. *ÇÜ Tıp Fak Dergisi* 1992;17:44-54.
26. Bland BA, Lawes EG, Duncan PW, Warnell I, Downing JW. Comparison of midazolam and thiopental for rapid sequence anaesthetic induction for elective cesarean section. *Anesth Analg* 1987;66:1165-8.