

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

+

KISA JİNEKOLOJİK GİRİŞİMLERDE SUBANESTETİK DOZDA
KETAMİN HİDROKLORÜR UYGULANIMI VE İSTENMEYEN YAN ETKİLERİN
FİZOSTİGMİN İLE ÖNLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. C. ALİ EGEMENLİK

T288 / 1-1

ANTALYA - 1989

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>SAYFA NO:</u>
G İ R İ Ş	1 - 2
GENEL BİLGİLER	3
KETAMİN HİDROKLORÜR	3 - 9
FİZOSTİGMİN	10 - 18
YÖNTEM VE GEREÇLER	19 - 21
BULGULAR	22 - 31
TARTIŞMA	32 - 36
S O N U Ç	37
Ö Z E T	38 - 39
KAYNAKLAR	40 - 44

G İ R İ Ő

1965 yılından bu yana, anestezi indüksiyonunda ve devamında, ayrıca küçük cerrahi girişimlerde tek anestetik olarak pek çok araştırmacı tarafından kullanılan Ketamin Hidroklorür (Ketamine Hydrochlorure, Ketanest, Ketalar, Ketaject) ülkemizde son yıllarda anesteziyoloji pratiğinde geniş uygulama alanı bulmuştur (12.13.19.23.30.31.32.35.47). Birçok çalışmada analjezik özelliği olduğu vurgulanmış, tek anestetik olarak kullanıldığında ameliyat sonrası dönemi de içeren derin bir analjezi oluşturmıştır (5.10.30.31.32.40). Genellikle intravenöz ve intramusküler yoldan uygulanmakta olup; intratekal, epidural ve intranasal yollarda kullanılabilir. 0,5 mg/kg lık subanestetik dozlarda ve kısa süreli girişimlerde kullanımı, bazı üstünlüklere sahip olabilecek yeni bir tekniktir (5.31.32.40). Bu üstünlükleri yanında oluşan yan etkiler, pek çok çalışmacı tarafından çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılarak önlenmeye çalışılmıştır (10.11.23.30.34). Son senelerde Fizostigmin (Physostigmine, Antilirium, Anticholium) ile yapılan çalışmalar, kan-beyin bariyerini geçen bu kolinesteraz inhibitörünün, ketamin hidroklorürün yaptığı halüsinasyon ve sedasyonu ortadan kaldırdığı halde analjezik özelliğine herhangi bir etkide bulunmadığını göstermiştir. (24.33).

Biz bu bilgilerin ışığı altında kısa jinekolojik girişimlerde subanestetik dozlarda ketamin hidroklorür uygulayarak bu ajanın yan etkileri ve girişim sonu sedasyon etkisi üzerine Fizostigminin ne denli etkin olduğunu araştırmayı ve Klinikte kalma süresini kısaltmayı amaçladık.

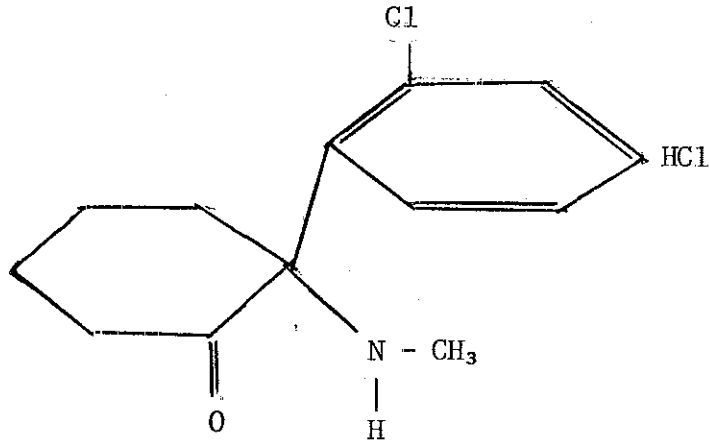
GENEL BİLGİLER

KETAMİN HİDROKLORÜR (Ketamine Hydrochlorure, Ketanest, Ketalar, Ketaject)

İlk defa 1958 yılında phencyclohexylamine gurubu droglar üzerinde Greifenstein ve arkadaşları tarafından çalışılmış, aynı yıl Vault tarafından 64 hastada elde edilen sonuçlar rapor edilmiştir (9). 1959 yılında Johnstone, Evans ve Baigel 67 hasta üzerinde çalışma yaparak etkilerini açıklamışlardır (14). Chen ve arkadaşları tarafından hayvanlar üzerinde etkileri gözlemlendikten sonra ilk drog olan phencyclidine (Cl-395) insanlar üzerinde kullanılmaya başlanmıştır (13). Ameliyatın takibinde birçok hastada psişik değişikliklerin görülmesi ve bu yan etkilerin uzun sürmesi nedeniyle Cl-395 in kullanımı bırakılmıştır (6). Lear ve arkadaşları (26) 1959 yılında ketamin hidroklorürün yapısına çok benzeyen cyclohexamine türevi olan Cl-400 ü, 282 cerrahi girişiminde kullanmışlar, büyük ameliyatların devamı için barbiturat, azot protoksit ve kas gevşeticisine gereksinme duymuşlardır. 1965 yılında Domino ve Corssen ayrıca Mc Carthy ve arkadaşları hayvanlarda experimental olarak, gönüllü kişilerde ve daha sonra klinik çalışmalarda Ketamin hidroklorürün (Cl-581) uygun bir intravenöz anestetik olduğunu göstermişlerdir (30). 1967 yılında Langrehr (25) ketamin hidroklorürün

farmakolojik özelliklerini inceleyerek çeşitli cerrahi girişimlerde iyi sonuç almıştır. Stanley ve arkadaşları (36) 1968 yılında kardiyovasküler ve solunum fonksiyonu üzerine etkilerini araştırmışlardır. Aynı yıl Nolte ve arkadaşları 1971 yılında Sadove ve arkadaşları iyi bir analjezi sağladığını göstermişlerdir (9).

Ketamin hidroklorür'ün açık formülü Şekil I de görüldüğü gibidir.



Şekil I: Ketamin Hidroklorür açık formülü
2-(O-Chlorophenyl) -2- (Methylamino) -
Cyclohexanone - Hydrochloride

Kimyasal bakımından fenisiklidin ve sikloheksamine benzeyen ama anesteziye kullanılan diğer droglarla hiçbir benzerliğe sahip olmayan, nonbarbiturat ve nonmarkotik bir anestetiktir. Suda kolayca erir ve asit karakterde bir çözelti yapar. (pH 3,5 - 5,5) Molekül ağırlığı 238, iyonlaşma derecesi 7,5 tur.

Anestezi için; intravenöz 1-3 mg/Kg intramusküler 5-8 mg/Kg, intratekal 0,06 - 0,1 mg/Kg, postoperatif analjezi için, epidural 0,50 - 1,5 mg/Kg, premedikasyon için rectral 8 - 15 mg/Kg, intranazal 3 mg/Kg dozlarda kullanılmaktadır. Kullanılan yol, doz ile etkisinin başlaması ve kullanım amacı Tablo I de görülmektedir (2.10.17.29.30.42).

Ketamin hidroklorürün oluşturduğu derin analjezi alışılmışın dışında bir bilinçsizlikle birlikte. Hasta uykudan çok çevresi ile ilgisiz görünümündedir. Bu durumla ilişkili olarak ketaminin santral sinir sistemindeki etkilerini tanımlamak üzere, Domino ve arkadaşları 1965 yılında Dissosiyatif Anestezi Terimini kullanmışlardır (10.12.13.47).

Kullanım Yolu	Dozu mg/Kg	Etkisinin Başlaması	Etkisinin Süresi	Kullanım Amacı
İntravenöz	1 - 3	20-60 saniye	10-20 dakika	Anestezi
İntramusküler	5 - 8	2- 8 dakika	20-40 dakika	Anestezi
İntratekal	0,06-0,1	5-10 dakika	20-25 dakika	Anestezi
Epidural	0,50-1,5	5-20 dakika	2- 5 saat	Postoperatif analjezi
Rektal	8 - 15	5-14 dakika		Premedikasyon
İntranazal	3	3- 9 dakika		Premedikasyon

Tablo I: Ketamin hidroklorürün kullanım yolu, dozu, etkisinin başlaması, etkisinin süresi ve kullanım amacı.

Ketamin hidroklorürün etkisi ile Talamo-Neokortikal ve Limbik Sistemler arasında fonksiyonel ve elektrofizyolojik bir dissosiyasyon meydana gelmektedir. Burada bir çeşit katalepsi söz konusudur. Hastanın gözleri açıktır ama göremez. Kas tonusu anestezi öncesindeki gibidir, veya daha da artmıştır. En önemlisi hasta derin bir analjezi içindedir. Bu etki ameliyattan 45-50 dakika sonrasına kadar sürer. İstem dışı bazı kas hareketleri olabilirse de işitsel uyarılara cevap alınamaz.

1980 yılında Agoston ve arkadaşları, White ve arkadaşları tarafından yapılan ayrı ayrı çalışmalar ketaminin Stereo-spesifik olarak reseptörlerine bağlandığını göstermiştir (10).

Ketamin anestezisinde, premedikasyonda atropin almamış hastalarda, tükürük salgısı artarsa da yutkunma refleksi korunduğu için önemli değildir. Dil kas tonusu yerindedir. Bu nedenle solunum yolu açık kalır.

Ketamin hidroklorür ile yavaş indüksiyon esnasında, göz hareketleriyle birlikte nistagmus görülür. Kısa bir süre sonra anestezinin hipnotik fazı başlar. Göz kapakları tersine çevrilirse mukozada şiddetli hiperemi izlenebilir. Hiperemi hastanın bütün yüzünü kaplayabilir. Çoğu hastada gözler açık kalır. İnteraoküler basınç orta derecede artmıştır.

Ketamin hidroklorürün intravenöz 0,1 mg/Kg lık dozu bilinçte bir değişiklik yapmaz. 0,5 mg/Kg dozu % 50 olguda bilinç kaybı oluşturur. Bu bilinç kaybı 3-8 dakika sürer. 1 mg/Kg dozda 3-7 dakika süren bilinç

kaybı olur, 2 mg/Kg dozda ise bilinç kaybının 10 dakika kadar sürdüğü görülmektedir. Ayılma süresi, hastanın premedikasyon alıp almadığına göre değişir. Barbituratlar, narkotikler, nöroleptikler ve trankilizanlarla premedike edilmiş hastalar uzun sürede ayılırlar.

Ketamin hidroklorür anestezisinde uyanma reaksiyonları sık olarak görülebilir. Bu reaksiyonların insidansı, şiddet derecesi ve taşıdığı önem konusunda bildirilenler pek birbirini tutmamaktadır (10). Uyanma reaksiyonları, son derece rahatsızlık veren ve beraberinde saçma sapan davranışların bulunduğu halüsinasyonlardan, hoşnutluk veren canlı görüntülerin hakim olduğu rüyalara kadar büyük değişiklikler göstermektedir. Hasta tam olarak uyandığında bu belirtilenler ortadan kalkmaktadır. Ancak bunların durup durup bir kaç hafta boyunca tekrarladığından söz eden çalışmalarda vardır (10). Belirtilerin insidansları % 5-50 arasında değişmekte ve burada uygulanan dozaj, hastanın psikolojik durumu ve uyanma döneminde çevrenin sakin ya da gürültülü olması gibi etkenler rol oynamaktadır. Bu yan etkinin çocuklarda pek görülmediği genellikle kabul edilmektedir. Ancak, hangi yaştan itibaren belirgin hale geldiğinin saptanması da zordur. Bazı araştırmacılar yaş sınırının puberte olduğunu belirtmişlerdir (10). Reaksiyonların ortaya çıkmasına elverişli zemin hazırlayan başlıca faktörler şunlardır:

- a) Premedikasyon yapılmaması,
- b) Cinsiyetin kadın olması,
- c) Ameliyatın kısa süreli olması,
- d) Daha başka drogların kullanılmamış olması,
- e) Hastanın erkenden uyandırılmağa çalışılması,
- f) Ketaminin yüksek dozda kullanılması.

Bu tip reaksiyonlara, daha rahat bir uyanma safhası beklenen, kültür düzeyi yüksek toplumlarda daha sık rastlandığı ileri sürülmüştür. Ancak bunun aksini ileri süren araştırmacılar da vardır (10). Ameliyattan önce hastaya, meydana gelebilecek psikolojik değişiklikler konusunda ve bunların önem dereceleri hakkında bilgi verilmesi, başka ilaçlar kullanılsın ya da kullanılsın, bu yan etkinin insidansını azaltabilir. Bu yaklaşım söz konusu yan etkilerin önlenmesinde uygulanacak başlıca yöntem olmalıdır. Premedikasyon uygulanmış, daha başka anestetiklerin de

kullanıldığı büyük ameliyat geçirecek hastaların anestezi indüksiyonunda ketamin kullanılması durumunda, bu yan etkiler önem taşımaz. Hoş olmayan rüya ve halüsinasyonları hafifleten bir çok ilaç arasında en fazla işe yarayanlar kuşkusuz benzodiazepinlerdir. Dundee ve Lilburn'a göre (1977) bunların içinde en etkilisi ağızdan veya intravenöz olarak 2-4 mg dozunda premedikasyonda kullanılan lorazepam'dır (10). Diazepam ve flunitrazepam intravenöz olarak özellikle ameliyat sırasında verildiklerinde etkilidirler. Fakat tüm bu droglar hastanın uyanmasını geciktirirler. White ve arkadaşlarının 1982 yılında yaptıkları çalışmada midazolam'ında bu alanda bazı üstünlüklere sahip olduğunu göstermişlerdir (10). Suda erimesi, uyanma döneminin kısa olması, uyutucu etkiye sahip metabolitlerinin olmaması, ketamin anestezisinden önce seçkin bir premedikasyon ajanı olarak kullanılmasını sağlayabilir (10). Nöroleptik bir ajan olan dehidrobenzperidol de bu amaçla sık kullanılan bir drogdur. Psikojenik reaksiyonları minimuma indirdiği konusunda çalışmalar vardır (11).

Ketamin hidroklorür, kardiyovasküler sistem üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olması ve solunumda pek az depresyon oluşturması nedeni ile bütün intravenöz anestetiklerden farklıdır. Diğer anestetikler gibi ketaminin de kalp kası üzerine doğrudan depresyon yapıcı etkisi vardır. Ancak bu etki, Santral Sinir Sistemi'nin doğrudan uyarılmasına bağlı semptomimetik etkiler tarafından nötralize edilmektedir. Ketaminin kalp üzerine başlıca etkisi kronotropiktir. Bunun sonucu olarak, hız-basınç çarpımında doza bağlı bir artış, kalp indeksinde geçici bir yükselme ve atım indeksinde de pek az bir etki oluşur. Hipertansif etkinin değişik dozlarda farklı olduğunu akla getiren bazı kanıtlar vardır. 1-1,5 mg/Kg gibi düşük dozların sistolik kan basıncında neden olduğu artış, 2-2,5 mg/Kg veya 3 mg/Kg gibi biraz daha yüksek dozların neden olduğu artıştan daha hafiftir. Bütün bunlara rağmen, tüm erişkin hastalarda 15-25 mm Hg dolayında bir sistolik basınç artışı olur (10). Kalp atım sayısında kesin bir artış ile kan basıncında ortalama 15-25 mm Hg yükselme şeklinde bir artış olur. Hastanın yaşı ile ketaminin pressör etkisi arasında pek bir ilişki yoktur. Hipertansif hastaların bu pressör etki karşısında gösterdikleri reaksiyon normotensif insanlardakinden farksızdır. Pulmoner arter direncinde artış meydana getirmesi nedeniyle pulmoner

arter basıncını ve sağ ventrikül atım hacmini artırır. Bu nedenle ilacın, sağ ventrikül rezervi sınırlı olan hastalarda kullanılması sakıncalı olabilir. Pulmoner vasküler direncin ve sağ kalbin yapmak durumunda olduğu işin artması, intrapulmoner şantta artışa yol açabilir(15). Kanama şoku ve septik şok olgularında, kan basıncını arttırmaya devam etmesi spesifik tedavi yapılınca kadar zaman kazandırır da aynı zamanda spesifik tedavinin yapılmasını geciktirebilir. Bazı kritik hastalarda ketamin verildikten sonra kan basıncında beklenmedik bir düşme görülebilir. Bu azalma, ilacın söz konusu hastalarda sempatik sinir sistemini doğrudan deprese edici nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu etki, ilacın dengeli anestezi tekniğinin bir bölümü olarak kullanıldığı durumlarda hafiflemektedir (10). Benzodiazepinler ketaminin kalp-damar sistemi üzerindeki etkilerini azaltırlarsa da bu her zaman görülebilen bir etki değildir(27). Fakat midazolam ile White ve arkadaşlarının 1982 yılında yaptıkları çalışmalara ait sonuçlar bu bakımdan cesaret vericidir(10). Çeşitli ganglion blokerleri ile kalsiyum kanal blokerlerinin bu konudaki etkileri de araştırılmış, bunlardan yalnızca labetalol etkili bulunmuştur(27). Ketaminin pressör etkisine, beyne giden kan akımı ve kafa içi basıncındaki artış eşlik eder. Göz içi basıncında da yükselme görülür.

Klinik dozlarda kullanılan ketamin hidroklorür, solunum üzerinde önemli bir depresyon oluşturmaz. Karbondioksit gösterilen tepki, anestezi süresince hiç değişmeksizin sürer (10). Bronşları genişletici etkiye sahip olması, bronşiti ve astımı olan hastalarda ayrı bir üstünlüktür. Bronş salgısıyla, tükürük salgılanmasının artması özellikle çocuklarda sorun yaratabilir. Katalepsi fenomeninin bir bölümü olarak kas tonusunun artması, çoğu zaman hava yolunun açık tutulmasına yardım eder. Buna karşın kas tonusunun artması bazı küçük girişimlerde ketaminin tek başına kullanılması durumunda sorunlara yol açabilir. Bu etki inhalasyon anestetikleri ve diazepam gibi bazı ilaçlarla ortadan kaldırılabilir. Yapılan araştırmalar ketaminin depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerinin etkisini arttırdığını göstermektedir (10).

Genellikle uterus tonusu ketamin ile artar. Uterusun boşaltılmasından sonra, orta derecede yükseliş gösteren kan basıncının ve nabız sayısının etkisi ile bir miktar kanama görülebilir.

Ketamin hidroklorür'de diğer anestetikler gibi kan şekerinde biraz yükselme yapar, ama bu klinik olarak pek önem taşımaz.

Ketamin hidroklorür'ün kısa süreli girişimlerde tek anestetik olarak kullanılmasından sonra kusma, barbitüratlara oranla biraz daha fazla görülmektedir. Ancak, bu büyük ameliyatlardan sonra karşılaşılan bir sorun değildir. Hastalar erken hareket etmeğe bağlı olduğu düşünülen bu kusma konusunda önceden uyarılmalıdır. Kusmalar için ilaç kullanmaktansa, hastalarla önceden kısa bir görüşme yapmak ve anestetikğin etkilerini onlara anlatmak daha uygundur.

Ketamin hidroklorür, parenteral uygulamadan sonra hızla absorbe olur ve dokulara dağılır. Özellikle yağ dokusu, karaciğer, akciğer ve beyinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Kalpte, isleket kaslarında ve plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunmuştur. Yarılanma süresi 15-20 dakika olup, insanlara 2 mg/Kg dozda verildiğinde % 97 kadarı idrarla, % 3'ü feçesle atılır (30).

Mc Carthy ve arkadaşları insanlarda ketaminin plasentayı geçtiğini saptamışlardır (20.30).

Ketamin hidroklorür, doku elementleri tarafından kandan süratle alınır ve sonra metabolitleri kan dolaşımına yavaş olarak geri verilir. İnsan idrarında esas olarak iki metaboliti tanımlanmıştır. I. Metabolit, sikloheksanon halkasının N-demetilizasyonu ile oluşur. II. Metabolit ise sikloheksanon halkasındaki karbon atomlarına bağlı iki hidrojenin oksidasyonu ile oluşur. Daha sonra yapılan çalışmalarda III. ve IV. Metabolitler tesbit edilmiş, ancak bunlarda ketamine benzer aktivite bulunmamıştır (7).

Ketamin hidroklorür hakkında bu genel bilgilerden sonra, bu ajanın psikojenik yan etkileri ile sedasyonu üzerine nedenli etkin olduğunu araştırmayı amaçladığımız Fizostigmin hakkında ayrıntılı bilgi vermeden önce, bu ajanın içinde bulunduğu farmakolojik gruptan kısaca söz etmeyi uygun buluyoruz

KOLİNERJİK VE ANTİKOLİNERJİK AJANLAR (1)

I- KOLİNERJİK AJANLAR

A - NİKOTİNİK

- Otonomik ganglionik iletim
- Nikotin
- Süksinil kolin
- Dikolin Esterleri

B - MUSKARİNİK

Direkt Etkili

- Asetilkolin
- Metakolin
- Karbakol
- Betanokol
- Pilocarpin

İndirekt Etkili (Antikolinesterazlar)

- Neostigmin
- Pridostigmin
- Fizostigmin

II-ANTİKOLİNERJİK AJANLAR

A - ANTİNİKOTİNİK

- Kürarizanlar

B - ANTİMUSKARİNİK

- Atropin
- Skopolamin
- Homatropin
- Metilatropin

Yukarıda da söz edildiği gibi asetilkolinesterazı (AChE) inhibe eden ajanlara antikolinesteraz (Anti-ChE) ajanlar denir. Bunlar kolinerjik reseptör bölgelerinde asetilkolin (ACh) birikimine neden olurlar. Böylece merkezi ve periferik sinir sistemlerinin kolinerjik reseptörlerinin aşırı derecede uyarılmasına eş değer etkiler oluştururlar. Bu ilaçlar, enzimin aktif merkezi ile olan etkileşme mekanizmalarına ve özellikle inhibisyonun reversibl veya irreversibl oluşuna göre iki gruba

ayrılırlar:

I - REVERSİBL İNHİBİTÖRLER : Bunların önemli bir grubu karbamik asidin substitüe fenil veya piridin grubu içeren bazlarla yaptığı esterler, başka bir deyişle karbamatlardır. Bu grubun örnekleri; fizostigmin, neostigmin ve pridostigmin'dir.

II-İRREVERSİBL İNHİBİTÖRLER: Bunların önemli bir bölümü ise organo-fosfatlardır.

FİZOSTİGMİN (Physostigmine, Anticholium, Eserin)

Tarihçe:

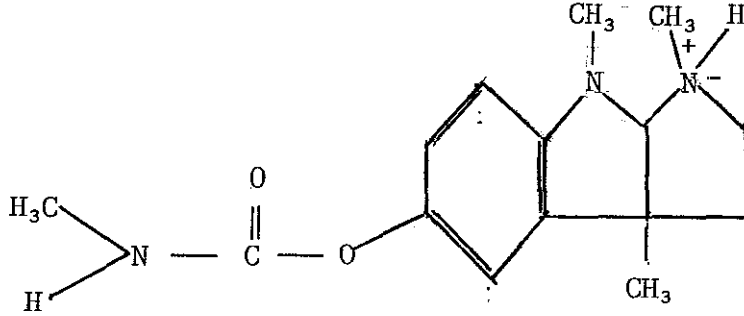
Fizostigmin kalabar baklasından elde edilen bir alkaloiddir. Physostigma venenosum bitkisi Tropik Batı Afrika'da yetişmektedir. Bu madde bir zamanlar Afrika'lılar tarafından zehir olarak kullanılıyordu. Bitkiyi İngiltere'ye 1840 yılında Kalabar (Nijerya)'da askeri doktor olarak görev yapmış olan Daniel getirmiştir. 1855'te Christioson bakladan fizostigmini ekstrakte etmiş ve 1864 yılında Jobst ve Hesse pür bir alkaloid olan fizostigmini izole etmişlerdir. Bir yıl sonra Vee ve Leven aynı alkaloidi elde etmişler ve ismini Eserin koymuşlardır. İlacın ilk terapötik kullanımı 1877 yılında Laquer tarafından yapılmıştır. Klinikte daha çok glokom tedavisinde kullanılmıştır. 1920 li yıllarda M. Polonovski, Stedman ve Berger, fizostigmin'in kimyasal yapısını ortaya çıkarmışlardır. Fizostigminin hikayesinin enteresan bir şekilde anlatışı ise Karcmar (1970) ve Holmstedt (1972)'in yayınlarından elde edilmiştir (39).

Stedman ve arkadaşları tarafından fizostigmin aktivitesinin kimyasal esasını açıklamak için yapılan temel araştırmanın sonucu olarak diğer araştırmacılar, alkil karbamik asitlerin substitüe fenil esterlerini sistemik olarak araştırmaya başladılar. Bunlardan en ümit verici olanı neostigmin; intestinal kanal üzerine uyarıcı etkisinden dolayı 1931 yılında tedavide kullanılmaya başlandı (39).

Kimyasal yapısı ve etki mekanizması:

Otonom sinir sistemi ilaçlarından antikolinesteraz gruba giren fizostigminin salisilat ve sülfat tuzları şeklinde sudaki solüsyonları

vardır. Solüsyonların dayanıklılığı kısa sürer. Salisilat tuzu şeklindeki solüsyonu daha uzun süre dayanır. Fizostigmin bir tersiyer amindir. Karbamik asidin substitüe fenil grubu ile oluşturduğu karbamata fizostigmin denir. Açık formülü Şekil II'de görülmektedir.



Şekil II: Fizostigmin (Eserin)

Bir tersiyer amin olmasına rağmen etkin şeklinin, sulu ortamda iyonizasyonu sonucu oluşan prontonlanmış kuvarterner amin franksiyonu olduğu sanılmaktadır. Etkin olabilmesi için ortamın pH'ı normal fizyolojik şartlarda olmalıdır. pH yükseldikçe etkinliği azalır. Fizostigmin, tıpkı bazı kolin esterleri gibi kolin esterazların substratıdır. Böylece asetilkolin ile enzimin aktif merkezine anyonik noktasında tutunurlar. Karbamil grupları ise enzimin esteratik noktasına kovalent biçimde bağlanırlar. Bu sırada molekülde ester bağı kırılır ve baz kısmı ayrılır. Sonuçta enzim karbamillenmiş olur.

Asetilkolinin enzimle etkileşmesi sonucu oluşan asetil-enzim kompleksi çok çabuk hidrolize edilebildiği halde (yarılanma ömrü 42 mikrosaniye), karbamillenmiş enzim geç hidrolize olur. Yarılanma ömrü 30 dakikadır. Böylece enzim reversibl olarak inhibe edilmiş olur.

Absorbsiyon ve Atılım:

Fizostigmin gastrointestinal kanaldan, subkutan dokulardan ve muköz membranlardan kolaylıkla absorbe edilir. Konjonktival verilmelerinde de sistemik etkiler ortaya çıkabilir. Alkaloid plazma esterazları tarafından ester bağındaki hidrolizis yoluyla büyük oranda parçalanır. Renal atılım çok küçük rol oynar. İnsanda subkutan 1 mg verilen fizostigminin tamamı yakın kısmı 2 saat içerisinde parçalanır.

Doz:

Yetişkinler için kullanılacak ilk doz 2 mg dır. Çocuklar için 0,02-0,06 mg/Kg intravenöz veya intramusküler verilebilir. Ampülleri ışıktan korunmalı ve sıcak yerde tutulmamalıdır. Fizostigminin yarı ömrü 1,5 gündür. Ciddi zehirlenmelerde 1-4 saat aralarla doz tekrarı yapılabilir.

Toksisite:

Fareler için LD 50 değeri 63 mg/Kg dır. Hayvanlar kramplar, solunum ve dolaşım aresti nedeni ile ölür. İnsanlar için öldürücü dozu 10 mg dır.

Farmakolojik Etkileri:

I- Kolinesteraz Blokağı: Bu konuya yukarıda kısaca değinmiştik. Ancak asetilkolin ve asetilkolinesterazdan ayrıntılı bir şekilde söz etmekte yarar vardır.

Asetilkolin: Kolinerjik sinir uçlarında kolinin enzimatik asetilasyonu yoluyla sentez edilir. Bu olayı katalize eden enzim kolinasetiltransferaz (Kolinasetilaz)'dır. Asetil kaynağı, sinir uçlarındaki mitokondrilerde sentez edilen Asetilkoenzim-A dır. Kolin, sinir ucuna sinaps veya kavşak aralığından aktif transport yoluyla alınır. Kolin kaynağı, aralıkta yıkılan asetilkolinden oluşan kolin, vücutta yıkılan fosfolipidlerden oluşan kolin ve diyetle alınan eksojen kolindir. Kolinerjik sinir ucu membranında kolini içeriye pompalayan bir kolin pompası vardır. Asetilkolinin kendisi uptake'e uğramaz. Kolinin asetillenmesi esas olarak sitoplazma içinde yapılır, veziküller içerisinde depolanır. Sinir ucunda asetil kolin aşırı derecede olursa, kolin, kolinkinaz enzimi tarafından inaktif fosfolipidlere dönüştürülür. Sinir ucunun depolarizasyonu sırasında asetilkolin sinaps ve kavşak aralığına parsiyel ekzositoz şeklinde salıverilir.

Asetilkolinesteraz'ın Yapısı: Asetilkolinesteraz iki moleküler formda bulunur.

a) Basit oligomerler şeklinde (monomer, dimer, tetramer gibi): 70.000 Dalton katalitik subunitinde kompleks moleküler yapısı vardır. Çoğunlukla hidrofobik yüzeye sahiptirler ve plazma membranında bulunurlar.

b)Uzamiş Formlar:Katalitik subünitinin tetramerlerinden oluşur-
lar.Tetramerler üçlü gruplar halinde olup birbirlerine flamantöz yapılı
disülfid bağları ile birleşmişlerdir.Flamantöz subünitler kollojen ben-
zeri yapıda olup,sadece molekülün yapısında rol oynarlar.Uzamiş form-la-
rın depozizyonu sinaptogenezis esnasında olur.Bu formlar özellikle iske-
let kasında veya çizgili kasın kavşak bölgelerinde bulunur.

Asetilkolinesterazın aktif merkezi bir negatif alt alanda o-
luşup, burası kolinin kuvarterner grubunu kolombik ve hidrofobik güçler-
le çeker. Asetil-enzim çökertisine neden olarak kolin açığa çıkar.
Asetil-enzim hidrolize çok yatkın olup, asetat ve aktif enzim olarak
ayrılabilir. Asetilkolinesteraz en etkili enzimlerden biri olup dakikada
 3×10^5 asetilkolin molekülünü hidrolize edebilir. Kolinesteraz postsin-
aptik membranda bulunan bir enzimdir. Fizostigmin 0,03 mg/Kg intravenöz
verildiğinde serumdaki kolinesteraz yüzeyi daha önceki konsantrasyonunun
1/10'una kadar bir dakika içinde düşer. En azından 15 dakika sonra ilk
başlangıç seviyesine ulaşır. 2-20 dakika sonra antikolinerjik etkiler
kaybolur.

II- Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi: Fizostigmin tersiyer
amindir. Yağlarda çözünür. Bu sebeple kan-beyin bariyerini geçer. Sonuç
olarak asetilkolini beyinde arttırır. Kuverterner aminler kan-beyin
barrierini geçemediği için bu tür etkileri yoktur. Fizostigmin terapötik
dozlarda beyin için stimulan bir ajandır. Yüksek ve toksik dozlarda
inhibitördür. Beyinde asetil kolinin yüksek konsantrasyona çıkması ko-
maya yol açar (28). Beyin travmalarında intraserebral asetilkolin
konsantrasyonu artışına bağlı olarak koma gelişir. Asetilkolin bilinç ve
uyanıklık halinin fizyolojik olarak en önemli kısmını teşkil eder (28).
Normal uykuda 5-hidroksi triptamin ve diğer mono aminler rol oynar.
Fizostigmin terapötik dozlarda EEG trasesini değiştirir. Küçük amplitüt-
lü hızlı aktivitelere dönüştürür. Bu assenden retiküler aktivasyon sis-
teminin stimüle edildiğini gösterir. Nükleus kaudatus, asetilkolinden
çok zengindir. Kolinasetiltransferaz açısından beyinde en yüksek aktivi-
teye sahiptir. Ekstrapiramidal sistemin bir parçasıdır. Talamusta birkaç
hücre, hipotalamustaki hücrelerin ise % 30'u asetilkoline hassastır.
Beyin kökündeki hücrelerin % 50 si asetilkoline cevap verir. Bunların

yarısından fazlası eksitatuvar geri kalanı inhibitör niteliktedir. İnhibitör cevap verenler muskarinik etkilidirler, eksitatuvar cevap verenler ise her iki türden etkiye de sahiptirler. Asetilkolin en fazla omuriliğin ön boynuz hücrelerinde bulunur.

III- Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Pratik olarak genel sempatik aktivasyonla elde edilen etkiler ile aynıdır. Kan basıncında yükselmeye ve kalp atımında artmaya neden olduğu saptanmıştır(44). Asetilkolin kalp ve damar sistemlerinde hem ganglionik, hem de postganglionik etkiler oluşturabilmektedir. Asetilkolinin kalp üzerinde esas etkisi bradikardi olup, kardiyak out-put'ta bir düşmeye neden olur. Asetilkolinin yüksek dozları kan basıncı üzerine etkilidir. Ganglionik seviyelerde asetilkolin uyarıcı olabildiği gibi yüksek dozlarda da inhibitördür (21.39).

IV- Salgı Bezleri Üzerine Etkisi: Düşük dozlarda genel olarak uyarandır. Salgıyı arttırır. Yüksek dozlarda istirahat sekresyonunu da arttırırlar.

V- Düz Kaslar Üzerine Etkisi: Peristaltik aktivasyon artışına neden olur.

Fizostigminin Tedavideki Yeri:

1- Küçük dozlarda beyni uyarma görevi görür. Bu görevi yaparken, fizyolojik sınırlarda artışına neden olduğu asetilkolin ön plândadır. Bunun için uyanıklığı sağlamak ve algılamayı arttırmak amacı için fizostigminin kullanılabileceği söylenilmektedir. Beynin kolinerjik sisteminin bozulması ile bellek zayıflığı arasında bir ilişki olabileceği düşünülerek Alzheimer (erken bunama) hastalığının tedavisinde denmektedir (21.39).

2- Analjezi: Morfin beyinde asetilkolin salgılanmasını inhibe eder. Beyindeki bağlı asetilkolin miktarının artmasına yol açar. Hayvan deneylerinde fizostigmin intraventriküler verildiğinde morfinin analjezik etkisini arttırdığı gözlenmiştir (46). İnsanlarda da nonmarkotik ve narkotiklerin etkisini güçlendirdiği bulunmuştur. Ayrıca kendisinin de bir analjezik gibi etki ettiği vurgulanmıştır. Hattâ analjezik gücünün morfin kadar olduğunu söyleyenler bile vardır (3).

3- Santral Antikolinerjik Sendromun Tedavisi: Atropin ve benzeri antimuskarinik etkiye sahip ilaçlarla zehirlenmelerde bazı periferik ve santral etkiler oluşmaktadır. Bu tablo Longo tarafından santral antikolinerjik sendrom olarak tanımlanmıştır (8.28). Bu konuyu daha iyi anlayabilmek için Santral Sinir Sistemindeki transmitter sistemlerden kısaca söz etmek gerekir.

a) Kolinerjik Sistem: Nörotransmitteri asetilkolin,

b) Monoaminerjik Sistem: Nörotransmitterleri katekolaminler (dopamin, noradrenalin), İndolamin, serotonin (5-hidroksitriptamin)dir. Bunlara ek olarak endorfinlerle ilişkili bazı yollar vardır. Bunlar nöron sistemlerine Gama amino butirikasit (GABA) gibi etki ederler. En tanınmış inhibitör mediatör GABA'dır. Sadece beyin ve omurilikte yapılır. Beyin sinapslarının en azından 1/3'ü GABA ile çalışır. Benzodiazepinler etkilerini GABA'nın reseptör yüzündeki etkinliğini arttırarak oluştururlar (3.28).

Klinik açıdan antikolinerjik ilaçlardan atropin stimulan, skopolamin ise depresan veya inhibitördür. Atropin skopolamine göre daha az amneziye neden olur. Düşük atropin dozları uykuya yol açarken yüksek dozları ise eksitasyon ve şaşkınlık yapar.

Normal uykuda 5-hidroksitriptamin ve diğer monoaminler önemli rol oynarlar.

Santral Antikolinerjik Sendromun Semptomları:

a) Santral Semptomlar: Solunum depresyonu, koma, stupor, deliryum, şok,oryantasyon bozukluğu, hafıza kaybı, kramplar, pozitif babinski, koreatetoz, görsel ve işitsel halüsinasyonlar, ateş, hiperaktivite, ajitasyon, kontrolsüz hareketler.

b) Periferik Semptomlar: Sinüs taşikardisi veya kardiyak ritm bozuklukları, enkontinans, barsak hareketlerin yokluğu, yüksek ateş, ağız kuruluğu, kuru ve kızarmış deri, yüzde kızarıklık.

Bu tablonun oluşmasına TAD (trisiklik amino depresanlar), antihistaminikler, fenotiyazinler, benzodiazepinler, benzkuinamidler, atropa belladonna ve bu gibi ilaçlar neden olabilir (1.8.16.18.28.34.41).

Böyle durumlarda fizostigmin tedavisi yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce gerekirse hasta entübe edilmelidir. Büyük- lere 2 mg çocuklara 0,02-0,06 mg/Kg fizostigmin test dozu olarak uygulanır. 20 dakika sonra semptomlarda bir düzelme olsun veya olmasın aynı doz tekrarlanır. Daha sonra klinik durumda bir düzelme olursa tedaviye devam edilir. Düzelme olmaz ise fizostigmin tedavisine son verilir. Tedavi sırasında kalp atımının dakikada 60 vurunun altına düşmemesine dikkat edilir.

4-Alkol Zehirlenmesinde: Naloksan alkol zehirlenmesinin akut belirtilerini ortadan kaldırır. Alkolün santral etkileri endorfin sebebi ile oluşur. Buna bağlı olarak davranış bozukluğu ve analjezi ortaya çıkar. Endorfin Santral Sinir Sisteminde asetilkolin konsantrasyonunu düşürerek bu etkileri oluşturur. Bunun için akut alkol zehirlenmelerinde fizostigmin verilerek asetilkolin konsantrasyonu arttırılır. Buna bağlı olarak davranış bozuklukları düzelir, fakat analjezi güçlenir (4.22.33.43). Çünkü fizostigminin kendisi de analjezik etkilidir. Burada da tedavi için yoğun bakım şartları gereklidir. Alkolü bırakırken oluşan deliryum ve halüsinasyonların tedavisinde de fizostigmin kullanılabilir (33).

5-Opiyat Zehirlenmelerinde: Opiyat bağımlıları acil olarak getirildiklerinde genellikle solunum depresyonu vardır. Paskov 1963 de kolinesteraz blokerlerinin solunum üzerine uyaran etkisinin olduğunu bildirmiştir. Weinstock 1980 senesinde opiyatların oluşturduğu solunum depresyonunda fizostigmini başarı ile kullanmış, solunum depresyonunun ortadan kalktığını, fakat analjezik etkinin sürdüğünü gözlemiştir (33). Opiyatların etkisi asetilkolinin salınımına etki ile konsantrasyonunu azaltmak şeklindedir. Fizostigmin asetilkolin konsantrasyonunu arttırarak solunum depresyonunu önler. Fizostigmini vermeden önce hastanın hipoksik ve hiperkarbik durumu düzeltilmelidir. Bu şartlar varken fizostigmin verilirse ciddi kalp ritm bozuklukları ve arrest oluşur (22).

6- Bazı Psikiyatrik Hastalıkların Tedavisinde: Huntington koresinde ve mariuana içiminde ortaya çıkan koreyi ortadan kaldırır. Psikomanik depresifin her iki fazında da kullanılabilir. Rosenthal, fenotiyazine cevap vermeyen 5 kronik şizofrenide günde 15 mg fizostigmin vererek başarılı bir tedavi uygulamıştır. Pfeiffer uyanıklığı ve öğrenmeyi arttırıcı ilaç olarak fizostigmini kullanmıştır (8).

7- Miyastenia Gravis Tedavisinde: İlk olarak 1934 yılında Mary Walker tarafından kullanılmıştır.

8- Glokom Tedavisinde: Göz içi basıncını düşürür.

9- Paralitik İleus Tedavisinde: İntestinal motiliteyi başlatmada yardımcı olabilir.

Y Ö N T E M V E G E R E Ç L E R

Çalışmamız; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalında kısa jinekolojik girişim uygulanacak 30 genç ve sağlıklı kadın olgu üzerinde yapıldı. Tüm olgulara yapılacak bu çalışma ile ilgili gerekli bilgiler verilerek kendilerinden onay alındı. Olguların daha önce anestezi alıp almadıkları, kısa jinekolojik girişim olan küretaj olup olmadıkları ve korkup korkmadıkları öğrenildi. Girişimden 8 saat önce aç ve susuz bırakılan tüm olgular 10'ar kişilik üç gruba rastgele ayrıldılar.

- I. GRUP : Kontrol grubu olarak kabul edildi. Olguların yaş ortalaması $30,8 \pm 2,72$ (20-45), kilo ortalaması ise $59,5 \pm 2,60$ (46-75) dir.
- II. GRUP : Olguların yaş ortalaması $31,9 \pm 2,55$ (20-47), kilo ortalaması ise $62,8 \pm 3,60$ (48-84) dır.
- III. GRUP : Olguların yaş ortalaması $30,4 \pm 2,3$ (23-42), kilo ortalaması ise $66,2 \pm 2,66$ (55-83) dır.

Jinekolojik girişim için masaya alınan olguların sistemik arter basınçları, dakika nabız sayıları ve dakika solunum sayıları

kaydedildi. İntravenöz damar yolu açılarak 500 cc.lik % 5 Dekstrozun sudaki solüsyonu içinde uterotonik bir ajan olan ve rutin olarak kullanılan oksitosin (0,02 unite/dakika) hesabıyla verilmeye başlandı. Her üç gruba premedikasyonda bir standardizasyon sağlamak amacıyla 10 mg Metoklopramid + 0,5 mg Atropin + 0,05 mg/Kg Diazepam intravenöz olarak uygulandı. Üç dakika bekledikten sonra sistemik arter basıncı, dakika nabız sayısı, dakika solunum sayısı parametreleri yeniden alındı. Hemen arkasından her üç grup olgulara 0,5 mg/Kg Ketamin Hidroklorür intravenöz olarak uygulandı. Tüm olgularda girişim süresince ve girişimden sonra 5 dakika ara ile sistemik arter basıncı, dakika nabız sayısı ve dakika solunum sayısı değerleri kaydedildi. Ketamin Hidroklorür uygulandıktan sonra ancak, hastalarla sözlü iletişim sağlandığı anda girişimin başlatılmasına izin verildi. Girişimin başlangıcında serviksin dişli pensle tutulması sırasında veya girişimin devamında ağrı duyan olgularda Ketamin Hidroklorür 0,25 mg/Kg dozda ikinci kez uygulandı. Girişim süresince başka ek bir ilaç kullanılmadı. Girişim sırasında tüm olgular, bulantı, kusma, sekresyon, nistagmus, kas hareketleri ve anlaşılabilir sesler yönünden izlendi ve kaydedildi. Girişim bitiminde kontrol grubu kabul ettiğimiz I.Grup olgulara hiçbir ilaç verilmedi. II.Grup'taki olgulara 0,006 mg/Kg, III.Grup'taki olgulara 0,03 mg/Kg dozda Fizostigmin intravenöz olarak verildi. (1 cc= 0,4 mg Fizostigmin salisilat 5 cc. lik ampul ANTİCHOLİUM) Her üç grupta da olgularda analjezinin derecesi, yan etkiler ve olguların kliniği terk ediş süreleri araştırıldı. Olgulara kliniği terk etmeden önce aşağıdaki sorular soruldu:

- 1- Olup bitenin farkında oldunuz mu?
- 2- Kendinizi nasıl hissediyorsunuz?
- 3- Aynı anesteziyi tekrar ister misiniz?
- 4- Hiç ağrı duydunuz mu?

Ayrıca operatörden Ketamin Hidroklorür analjezisinin değerlendirilmesi istendi.

Her üç grup kendi içinde, nabız dakika sayısı, sistolik ve diyastolik arter basıncı ve solunum dakika sayısı parametreleri yönünden, Premedikasyon öncesi-Premedikasyondan 3 dakika sonrası, Premedikas-

yondan 3 dakika sonrası -Ketamin Hidroklorür uygulamasından 5 dakika sonra, Ketamin Hidroklorür uygulamasından 5 dakika sonrası - Girişim bitimi (Fizostigmin uygulaması), Girişim bitimi-Girişim bitiminden 15 dakika sonra, Girişim bitiminden 15 dakika sonra-Girişim bitiminden 30 dakika sonrası değerlerle olmak üzere Çok Değişkenli Profil Analiz Testi ile karşılaştırıldı (38). Testler Akdeniz Üniversitesi Rektörlüğü Bilgi İşlem Merkezi'nde yapıldı.

I.Gruptaki olguların yaşları, kiloları, girişim sonrası 15. ve 30.dakikadaki; dakika nabız sayıları, sistolik ve diyastolik arter basınçları ve dakika solunum sayıları II. ve III.Gruptaki olguların aynı değerleri ile istatistiksel olarak Student - T testi ile karşılaştırıldı (37).

Girişim bittikten sonra; I.Gruptaki olguların klinikte kalma süreleri, II. ve III.Gruptakilerle, ayrıca II.Gruptaki olguların klinikte kalma süresi III.Gruptakilerle Student - T testi ile karşılaştırıldı (37).

B U L G U L A R

Olgularımızın yaş ortalaması I.Grupta $30,8 \pm 2,72$, II.Grupta $31,9 \pm 2,55$, III.Grupta $30,4 \pm 2,3$ bulunmuştur. Kilo ortalamaları ise I.Grupta $59,5 \pm 2,60$, II.Grupta $62,8 \pm 3,60$, III.Grupta $66,2 \pm 2,66$ olup, gruplar arasında yaş ve kilo yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($P > 0,05$)

Olguların daha önce küretaj olup olmadıkları ve korkup korkmadıkları belirlendiğinde;

I.Gruptaki olguların 7 si daha önce küretaj geçirmişti ve tekrar küretaj olmaktan korkuyordu.

II.Gruptaki olguların 7 si korktuğunu söyledi. Bunların 5 i daha önce küretaj geçirmişti.

III.Gruptaki olguların 8 i korktuğunu söyledi. Bunların 7 si daha önce küretaj geçirmişti.

Tüm olgulara başlangıçta 0,50 mg/Kg Ketamin Hidroklorür intravenöz uyguladık. Daha sonra, I.Grupta 5 olguya II.Grupta 4 olguya ve III.Grupta 1 olguya 0,25 mg/Kg ek doz gerekti. Bu şekilde kişi başına

düŖen ortalama Ketamin Hidroklorür dozu I.Grupta $36,95 \pm 2,5$ mg, II.Grupta $37,25 \pm 2,48$ mg, III.Grupta $34,95 \pm 2,60$ mg olarak saptandı. Uygulanan doz yönünden gruplar arasında, anlamlı bir farklılık yoktu. ($P > 0,05$) 30 olgu göz önüne alındığında, Ketamin Hidroklorür dozunun kilo başına 0,58 mg olduğu görölmektedir.

GiriŖim süreleri ortalamaları I.Grupta $8,5 \pm 2,82$ dakika, II.Grupta $9,9 \pm 1,46$ dakika, III.Grupta $7,2 \pm 1,48$ dakika bulunmuş olup. GiriŖim süreleri açısından gruplar arasında bir farklılık saptanmadı. ($P > 0,05$)

Sözlü iletiŖim kurma süresi I.Grupta $3,5 \pm 0,67$ dakika, II.Grupta $2,50 \pm 0,54$ dakika, III.Grupta $3,6 \pm 0,51$ dakika saptanmış olup. Gruplar arasında sözlü iletiŖim kurma süreleri yönünden bir farklılık saptanmadı. ($P > 0,05$)

Her üç grupta giriŖim sırasında ve giriŖim sonrasında belirlenen; bulantı, kusma, nistagmus, sekresyon, istenmeyen hareket, ajitasyon ve ağlama, psikojenik reaksiyonlar Tablo II'de görölmektedir.

GiriŖim sırasında 30 olgu gözönüne alındığında; nistagmus %73, anlaşılmaz sesler %46, istenmeyen hareketler % 30, halüsinasyonlar % 26, rüyalar % 23, bulantı, kusma ve sekresyon % 6, ağlama ve ajitasyon ise % 3 oranında belirlendi.

Tablo II'de de göröldüğu üzere gruplar arasında giriŖim sırasında buyan etkiler yönünden önemsiz farklılıklar vardır.

GiriŖim sonrasında görölen; bulantı, kusma, nistagmus, sekresyon, ajitasyon ve ağlama, psikojenik reaksiyonların Tablo II'ye göre oranları;

	I. GRUP	II. GRUP	III. GRUP
Bulantı	% 50	% 50	% 80
Kusma	% 30	% 50	% 60
Sekresyon	% 10	-	% 10
Nistagmus	% 90	% 60	% 30
Rüya	% 30	% 20	-
Halüsinasyon	% 10	-	-
Ağlama-Ajitasyon	% 40	% 40	% 40

GRUPLAR	Olgu sayısı	GİRİŞİM DÖNEMİ												GİRİŞİM SONRASI DÖNEM											
		Bulantı	Kusma	Sekresyon	Nistagmus	HAREKET			Homurdama Anlaşılmaz sesler	Rüya	Hallüsinasyon	Ağlama	Ajitasyon	Bulantı	Kusma	Sekresyon	Nistagmus	Rüya	Hallüsinasyon	Ağlama	Ajitasyon	Boşlukta uçuşma	Çöz karması		
						Baş	Baş + Üst Eks	Kalça + Alt Eks																	
I. GRUP	1	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	
	2	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	4	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-		
	5	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-		
	6	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+		
	7	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-		
	8	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-		
	9	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+		
	10	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+		
II. GRUP (0,006 mg/kg Fizostigmin)	1	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+		
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+		
	3	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+		
	4	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-		
	5	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+		
	6	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+		
	7	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-		
	8	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-		
	9	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-		
	10	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-		
III. GRUP (0,03 mg/kg Fizostigmin)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+		
	2	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-		
	3	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-		
	4	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+		
	5	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+		
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-		
	7	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+		
	8	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+		
	9	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+		
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+		

TABLO : II. Tüm olgularımızda girişim sırasında ve sonrasında elde edilen yan etkiler.

Grupların kendi içlerinde, dakika nabız sayısı, sistolik ve diyastolik arter basıncı, dakika solunum sayısı parametreleri yönünden karşılaştırmaları Tablo III, IV, V'de görülmektedir.

Tabloları incelediğimizde elde ettiğimiz bulgular şunlardır:

Her üç grupta premedikasyon öncesi ve premedikasyondan 3 dakika sonrası ölçümlerinde, nabız dakika sayısı yönünden anlamlı bir artış görüldü. ($P < 0,05$) Diğer parametrelerdeki farklılıklar anlamsız bulunmuştur. ($P > 0,05$)

Her üç grupta da premedikasyondan üç dakika sonraki değerler Ketamin Hidroklorür uygulanmasından sonraki 5. dakika değerleri ile karşılaştırıldığında; dakika solunum sayısı, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının anlamlı bir şekilde arttığı, ($P < 0,05$) dakika nabız sayısındaki değişikliklerin anlamsız olduğu saptanmıştır. ($P > 0,05$)

Ketamin Hidroklorür uygulanmasından sonraki 5. dakika değerleri girişim bitimindeki değerlerle karşılaştırıldığında I., II., III. Gruplarda nabız dakika sayısı değerlerinde ve yalnızca II. Grubun sistolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir düşme saptandı. ($P < 0,05$) Diğer parametrelerdeki değişiklikler üç grupta da anlamsız bulundu. ($P > 0,05$)

Girişim bitimi ile girişimden sonraki 15. dakika değerleri karşılaştırıldığında; I. Grupta sistolik ve diyastolik arter basınçları II. Grupta dakika nabız sayısı, dakika solunum sayısı ve sistolik arter basınçları arasındaki farklar anlamlı bir düşüş göstermiştir. ($P < 0,05$) Diğer parametreler arasındaki farklar, üç grupta da anlamsızdır. ($P > 0,05$)

Girişim bitiminden 15 dakika sonraki değerler ile 30 dakika sonraki değerler karşılaştırıldığında; yalnızca III. Grupta dakika nabız sayısı, dakika solunum sayısı ve sistolik arter basıncı değerleri anlamlı bir şekilde düşmüş, ($P < 0,05$) gruplardaki diğer parametreler arasındaki fark anlamsız bulunmuştur. ($P > 0,05$)

Her üç gruptaki olgularımıza ait arteriyel kan basıncı, dakika nabız sayısı ve dakika solunum sayısı değerlerini bu şekilde karşılaştırdıktan sonra, gruplar arasında 15. dakikadaki ve 30. dakikadaki değerler yönünden karşılaştırmalarını Tablo VI'da görmekteyiz.

I. GRUP	Başlangıç	Premedikasyon- dan 3 dakika sonra	Ketamin verildikten 5 dakika sonra	Girişim bitimi	Girişim bitiminden 15 dakika sonra	Girişim bitiminden 30 dakika sonra
DAKİKA NABIZ SAYISI	99,2 ± 5,58	108,4 ± 4,16	108,4 ± 3,85	103,0 ± 4,10	97,6 ± 3,86	95,8 ± 4,41
P DEĞERİ	P < 0,05 P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P > 0,05					
SİSTOLİK TANSİYON (mm Hg)	116,0 ± 3,93	115,0 ± 3,33	124,0 ± 2,44	123,0 ± 3,09	113,0 ± 2,49	112,0 ± 2,26
P DEĞERİ	P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05					
DIYASTOLİK TANSİYON (mm Hg)	74,0 ± 3,40	71,0 ± 2,33	78,0 ± 2,00	78,5 ± 2,36	75,0 ± 1,66	73,0 ± 2,13
P DEĞERİ	P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05					
DAKİKA SOLUNUM SAYISI	21,2 ± 1,4	21,5 ± 1,51	23,6 ± 1,57	22,8 ± 1,33	21,8 ± 1,44	20,80 ± 1,49
P DEĞERİ	P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P > 0,05 P > 0,05					

TABLO : III. I. Grup Olgularımızda
Kan basıncı, nabız ve solunum değerleri.

II. GRUP	Başlangıç	Premedikasyon- dan 3 dakika sonra	Ketamin verildikten 5 dakika sonra	Girişim bitimi	Girişim bitiminden 15 dakika sonra	Girişim bitiminden 30 dakika sonra
DAKİKA NABİZ SAYISI	95,2 ± 4,57	105,2 ± 3,58	103,0 ± 5,06	94,8 ± 2,78	89,8 ± 2,60	86,2 ± 2,22
P DEĞERİ	P < 0,05 P > 0,05 P < 0,05 P < 0,05 P > 0,05					
SİSTOLİK TANSİYON (mm Hg)	117,5 ± 5,23	116,5 ± 2,47	134,0 ± 5,26	120,5 ± 3,20	114,0 ± 3,05	111,5 ± 1,06
P DEĞERİ	P > 0,05 P < 0,05 P < 0,05 P < 0,05 P > 0,05					
DİYASTOLİK TANSİYON (mm Hg)	70,5 ± 3,11	68,0 ± 2,13	80,0 ± 2,98	79,0 ± 2,75	75,5 ± 1,57	74,0 ± 1,45
P DEĞERİ	P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P > 0,05 P > 0,05					
DAKİKA SOLUNUM SAYISI	19,8 ± 1,34	20,4 ± 1,42	21,6 ± 1,48	21,2 ± 1,33	19,8 ± 1,37	19,2 ± 1,69
P DEĞERİ	P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05					

TABLO : IV = II.Grup Olgularımızda

Kan basıncı, nabız ve solunum değerleri.

III. GRUP	Başlangıç	Premedikasyon- dan 3 dakika sonra	Ketamin verildikten 5 dakika sonra	Girişim bitimi	Girişim bitiminden 15 dakika sonra	Girişim bitiminden 30 dakika sonra
DAKİKA NABİZ SAYISI	95,0 ± 4,78	103,8 ± 4,56	108,4 ± 5,15	105,6 ± 5,26	101,4 ± 3,02	90,0 ± 2,58
P DEĞERİ	P < 0,05 P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P < 0,05					
SİSTOLİK TANSİYON (mm hg)	116,0 ± 3,31	114,0 ± 2,76	126,0 ± 3,05	123,5 ± 3,33	118,5 ± 4,22	112,5 ± 3,43
P DEĞERİ	P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P > 0,05 P < 0,05					
DIYASTOLİK TANSİYON (mm Hg)	76,0 ± 1,45	74,0 ± 2,66	82,0 ± 2,00	80,0 ± 2,10	79,0 ± 2,76	75,0 ± 2,00
P DEĞERİ	P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P > 0,05 P > 0,05					
DAKİKA SOLUNUM SAYISI	19,2 ± 0,53	19,2 ± 0,61	21,6 ± 0,71	22,0 ± 0,84	21,6 ± 0,71	19,6 ± 0,26
P DEĞERİ	P > 0,05 P < 0,05 P > 0,05 P > 0,05 P < 0,05					

TABLO : V. III. Grup Olgularımızda

Kan basıncı, nabız ve solunum değerleri.

PARAMETRELER	DAKİKA	I. GRUP	P DEĞERİ	II. GRUP	P DEĞERİ	III. GRUP	P DEĞERİ	IV. GRUP
DAKİKA NABİZ SAYISI	15.	97,6 $\pm$ 3,86	P > 0,05	89,8 $\pm$ 2,60	P > 0,05	101,4 $\pm$ 3,02	P > 0,05	97,6 $\pm$ 3,86
	30.	95,8 $\pm$ 4,41	P > 0,05	86,2 $\pm$ 2,22	P > 0,05	90,0 $\pm$ 2,58	P > 0,05	95,8 $\pm$ 4,41
SİSTOLİK ARTER BASINCI (mm Hg)	15.	113,0 $\pm$ 2,49	P > 0,05	114,0 $\pm$ 3,05	P > 0,05	118,5 $\pm$ 4,22	P > 0,05	113,0 $\pm$ 2,49
	30.	112,0 $\pm$ 2,26	P > 0,05	115,5 $\pm$ 1,06	P > 0,05	112,5 $\pm$ 3,43	P > 0,05	112,0 $\pm$ 2,26
DİYASTOLİK ARTER BASINCI (mm Hg)	15.	75,0 $\pm$ 1,66	P > 0,05	75,5 $\pm$ 1,57	P > 0,05	79,0 $\pm$ 2,76	P > 0,05	75,0 $\pm$ 1,66
	30.	73,0 $\pm$ 2,13	P > 0,05	74,0 $\pm$ 1,45	P > 0,05	75,0 $\pm$ 2,00	P > 0,05	73,0 $\pm$ 2,13
DAKİKA SOLUNUM SAYISI	15.	21,8 $\pm$ 1,44	P > 0,05	19,8 $\pm$ 1,37	P > 0,05	21,6 $\pm$ 0,71	P > 0,05	21,8 $\pm$ 1,44
	30.	20,8 $\pm$ 1,49	P > 0,05	19,2 $\pm$ 1,69	P > 0,05	19,6 $\pm$ 0,26	P > 0,05	20,8 $\pm$ 1,49

TABLO VI : Gruplar arasında 15. ve 30. dakikalardaki nabız dakika sayısı, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, dakika solunum sayısı değerleri karşılaştırılması.

Tablo VI'da da görüldüğü gibi , gruplar arasında girişim bitiminden sonraki 15.dakikadaki ve 30.dakikadaki dakika nabız sayısı, sistolik ve diyastolik arter basıncı, dakika solunum sayısı değerleri yönünden yapılan istatistiksel karşılaştırma anlamsız bulunmuştur.

($P > 0,05$)

Olgularımızı klinikte kalma süreleri bakımından karşılaştırdığımızda (Tablo VII):

	I. GRUP	II. GRUP	III.GRUP	I. GRUP
Girişim sonu Klinikte kalma süresi (dakika)	60,2 $\pm$ 6,55	44,9 $\pm$ 3,03	42,4 $\pm$ 6,50	60,2 $\pm$ 6,55
P DEĞERİ	$< 0,05$ $> 0,05$ $> 0,05$			

TABLO VII: Olguların klinikte kalma süreleri yönünden karşılaştırılması.

I.Grup ve III.Grup ile II.Grup ve III.Gruplar arasında bir fark saptanamamıştır. ($P > 0,05$) I.Grup ve II.Gruplar arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($P < 0,05$)

Olgularımızda, retrograd amnezi, kendilerini nasıl hissettikleri ve tekrar aynı anestezi istemelerine ilişkin bulgular Tablo VIII'de verilmiştir.

BULGULAR		I. GRUP	II. GRUP	III.GRUP
Retrograd Amnezi	EVET	4	3	2
	HAYIR	6	7	8
Kendinizi Nasıl Hissediyorsunuz	İYİ	7	3	7
	HALSİZ	3	1	2
	KÖTÜ	-	6	1
Aynı anesteziyi tekrar istiyor-musunuz	EVET	6	3	7
	HAYIR	4	7	3

TABLO VIII: Olgularda amnezi, kendilerini nasıl hissettikleri ve tekrar anestezi istemelerine ilişkin bulgular.

Olgulara girişim anını hatırlayıp hatırlamadıkları sorulduğunda; I.Gruptan 6, II.Gruptan 7, III.Gruptan 8 olgu bir şey hatırlamadıklarını, geri kalanlar ise olayların farkında olduklarını belirtmişlerdir.

Kendinizi nasıl hissediyorsunuz sorusuna ; I.Gruptan 7, II.Gruptan 3, III.Gruptan 7 olgu iyi hissediyorum cevabını vermiştir.

Aynı anesteziyi tekrar isteyenler; I.Grupta 6, II.Grupta 3, III.Grupta 7 kişi olmuştur.

Toplam olarak tüm olgularda,operatör ve olgular tarafından Ketamin Hidroklorür analjezisinin değerlendirilmesi istendiğinde: Operatör tarafından 14 olguda (% 46,6) olağanüstü, 13 olguda (% 43,3) iyi ve 3 olguda (% 10) orta şeklinde belirtilmiştir. Olgular tarafından ise 12 olguda (% 40) olağanüstü, 10 olguda (% 33,3) iyi, 1 olguda (% 3,3) orta, 7 olguda (% 23,3) kötü şeklinde belirtilmiştir.

Girişim sonrasında olgularla konuşarak ağrıları olup olmadığını sordüğümüzda: I.Grupta 6 olgu, II.Grupta 6 olgu ve III.Grupta 7 olgu "YOK," şeklinde; I.Grupta 4 olgu, II.Grupta 4 olgu ve III.Grupta 3 olgu "HAFİF," şeklinde belirtmiştir. Girişim sonrasında hiçbir olguda analjeziğe gereksinme duyulmamıştır.

T A R T I Ş M A

Çalışmamız başlarken;

1- Subanestetik dozlarda ketaminin, küretaj ve dilatasyon gibi kısa girişimlerde ne ölçüde faydalı olabileceği,

2- Fizostigminin, ketaminin psikojenik yan etkilerini hangi oranda önleyebileceği,

3- Fizostigmin uygulaması ile ketamin analjezisinin ne şekilde etkilenebileceği,

4- Fizostigmin uygulaması ile hastaların klinikte kalma sürelerinin kısalıp kısalmayacağı,

5- Fizostigmin dozunun düşük veya yüksek oluşunun, yukarıdaki muhtemel olasılıklara etkili olup olmayacağını, araştırmayı amaçlamıştık.

Subanestetik dozda ketaminin birçok amaçla kullanılabileceği, daha 1971 yılında Sadove ve arkadaşları tarafından farkedilmiştir (5). Gönüllüler üzerinde ağırlı uyaran olarak etkili kulak algesimetresi kullanılarak, intramusküler yoldan kullanılan 0,44 mg/Kg ketaminin, mg/Kg esas alınarak yaptıkları saptamalarda, meperidin'den iki misli daha güçlü bir analjezi sağladığını ve bu analjezik etkinin meperidin'inkine oranla çok

daha çabuk ortaya çıktığını bulmuşlardır. Buna karşılık etki süresinin önemli derecede kısa olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca bu düşük ketamin dozunun kullanılmasından sonra ortaya çıkan istenmeyen yan etkilerin az olduğunu, ya da bunların hiç görülmediğini gösterdiler. Slogoff intramusküler 1,5 mg/Kg lık subanestetik bir dozda, genellikle kullanılan intramusküler dozun % 15 i kadar, ketamin kullanarak yanık vak'alarının debridman ve pansumanında yeterli bir analjezi elde edildiğini ortaya koymuştur (5). Esaw.V.Thomas,I.Camagay,S.Pohan ve U.Prakanrattana (5.31.32.40) 1985'de ayrı ayrı yapmış oldukları çalışmalarda, ketaminin subanestetik 0,5 mg/Kg intravenöz dozları ile poliklinikte yapılacak dilatasyon-küretaj girişimleri için tehlikesiz, etkili ve son derece kabul edilebilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da 30 olgunun hiçbirisi girişim sırasında ağrıdan yakınmamışlardır. Olgular kliniği terketmeden önce yapılan değerlendirmede: 21 olguda tam bir retrograd amnezi olduğu, ancak 9 olgunun girişim sırasında olanları anımsıyabildiği öğrenilmiştir."Kendinizi nasıl hissediyorsunuz?," sorusuna 7 olgu "kötü," diye cevap vermiş, "Aynı anesteziyi tekrar ister misiniz?," sorusuna ise 14 olgu "Hayır," cevabını vermiştir. Girişim sırasında hiçbir olguda ağrı olmayışı ve 21 olguda görülen retrograd amneziye rağmen verilen bu negatif cevaplar bir çelişki yaratmaktadır. Biz bu olumsuz cevapların veya çelişkinin olguların küretaj işlemini kabul etmelerindeki kararsızlıklarına, psikolojik baskılara, bulantı ve kusma hissine ilaca bağlı psikojenik reaksiyonlara bağlı olabileceği kanısına vardık. Bu konuda, girişimi yapan operatörün düşüncesi de bizim paralelimizdedir. Operatör, Ketamin Hidroklorür analjezisini değerlendirirken 14 olgu için olağanüstü, 13 olgu için iyi ve 3 olgu için orta derecede bir analjezi değerlerini kullanmıştır. Analjezinin kötü olarak nitelendirildiği hiçbir olgu yoktur.

Son senelerde literatürde, 1-2 mg fizostigmin uygulanarak, kan-beyin bariyerini geçen bu kolinesteraz inhibitörünün, ketaminin oluşturduğu psikojenik reaksiyonları ortadan kaldırdığından bahsedilmektedir (24.33.41). Gerçekten biz de yaptığımız çalışmada, fizostigmin uygulamadığımız I.Grupta psikojenik yan etki olarak rüya görme olayını % 30 olguda, halüsinasyonları ise % 10 olguda belirledik. Düşük doz

fizostigmin verdiğimiz II.Grupta % 20 olguda rüya saptadık. Yüksek doz fizostigmin verdiğimiz III.Grupta ise psikojenik herhangi bir yan etkiye rastlamadık.

Bazı araştırmacılar, fizostigmin uygulaması ile ketaminin psikojenik yan etkilerinin ortadan kalkmasının yanı sıra analjezisinin engellenmediğini, hattâ analjezinin arttığını söylemektedirler (24.33). Çalışmamızda, girişim sırasında 30 olgudan hiçbirisi ağrıdan yakınmamış, girişim sonrasında ise; I.Grupta 4, II.Grupta 4, III.Grupta ise 3 olgu hafif ağrı duymuş, fakat analjezi gereksinimi olmamıştır. Sonuç olarak, gruplar arasında fizostigmin uygulaması ile ortaya çıkan bir fark olmamıştır. Bu durumda, fizostigminin ketamin analjezisini arttığını söyleyemeyiz, fakat ketamin analjezisini engellemediğini de belirtmeliyiz.

Yapılan çalışmalar, fizostigmin uygulaması sonucu ketaminin psikojenik yan etkilerinin ve sedasyonunun ortadan kalkması ile anestezi süresinin kısaldığını ortaya koymaktadır (24.33.41.45). Bu durumda, özellikle bizim çalışmamızda da olduğu gibi ayaktan gelen hastaların klinikte kalma süreleri kısalmaktadır. Bu konuda aksi görüşte olanlar da vardır. Drummond ve arkadaşları, Figallo ve arkadaşları ve Hatchl'a göre, fizostigmin ketamin anestezisi üzerine etki yapmamakta, hattâ hayvan ameliyatlarında anestezi süresini uzatmaktadır (10.24.28.33). Biz çalışmamızda, Fizostigmin uygulamadığımız I.Grupta klinikte kalma süresini $60,2 \pm 6,56$ dakika, 0,006 mg/Kg fizostigmin verdiğimiz II.Grupta $44,9 \pm 3,03$ dakika, 0,03 mg/Kg fizostigmin verdiğimiz III.Grupta ise, $42,4 \pm 6,56$ dakika olarak bulduk. Bu rakamsal gerçeklere rağmen, istatistiksel değerlendirmede yalnız I. ve II. gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuş, I. ve III. gruplar arasındaki fark anlamsız bulunmuştur. Bu durum III.Grubun standart sapmasındaki büyüklük ile açıklanabilir. Biz fizostigminin ketaminin subanestetik dozları ile elde edilen analjezisinde, olguların klinikte kalma süresini kısalttığı sonucuna vardık.

Yukarıda sıraladığımız etkinlikleri elde etmek amacı ile kullanılan fizostigmin dozu literatürde genellikle 2-4 mg arasında değişmektedir (18.24.33.41). Fakat, bu terapötik dozlarda dahi hipersalivasyon, aşırı terleme, bulantı, kusma, abdominal ağrı ve miyozis gibi yan

etkiler görülebilir (18.46). Bu bakımdan biz II.Grupta düşük bir doz olan 0,4 mg kullanarak, bu tip yan etkilerden sakınmayı ve ketamin yan etkilerinin bu dozlarda ne şekilde bir değişiklik göstereceğini, başka bir deyişle bu dozdaki fizostigminin ketaminin yan etkilerini önleyip önleyemeyeceğini araştırmak istedik. II.Grupta ise 2 mg lık fizostigmin dozunu kullandık.

Yapılan klinik çalışmalar, subanestetik dozlarda ketamin uygulanan küçük cerrahi girişimlerde psikojenik reaksiyonların çok az olduğu veya görülmediği yönündedir (5.10.40). Bizim çalışmamızda da I.Grupta ancak % 30 olguda rüya ve % 10 olguda halüsinasyon saptanmıştır. Bununla birlikte 0,4 mg fizostigmin kullanılan II.Grupta rüya oranı % 20 ye inmiş ve halüsinasyon görülmemiştir. III.Grupta ise hiçbir olguda her iki yan etkide görülmemiştir. Psikojenik reaksiyonlarda görülen bu olumlu etkinin yanı sıra, bulantı ve kusma oranları özellikle III.Grupta belirgin bir şekilde artmıştır. Çalışmamızın bu aşamasında, terapötik dozlarda fizostigminin, ketaminin psikojenik yan etkilerini önlediği, fakat bunun yanı sıra fizostigminin kendine özgü bir takım yan etkilerinin (bulantı-kusma gibi) ortaya çıktığını söyleyebiliriz.

Ketamin Hidroklorür analjezisini girişim sonrası gruplar arasında değerlendirdiğimizde; fizostigminin 0,4 ve 2 mg lık dozlarının gruplar arasında bir farklılık yapmadığı görüldü. Ayrıca, girişim sonrası dönemde her üç gruptaki olguların hiçbirisinde analjezi gereksinimi olmadı.

Fizostigminin, Ketamin Hidroklorür analjezisi uyguladığımız olgularda klinikte kalma süresini kısalttığını, fakat 0,4 ve 2 mg fizostigmin kullandığımız II. ve III. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptattık. Fizostigmin dozunun klinikte kalma süresine etkili olmadığı sonucuna vardık.

Gruplar arasında, girişim bitiminden sonraki 15. ve 30.dakikalarda alınan dakika nabız sayıları sistolik ve diyastolik arter basınçları ve dakika solunum sayıları yönünden yapılan istatistiksel değerlendirme anlamsız bulunmuştur. Fizostigminin terepötik dozlarının kalp fonksiyonlarını fazla etkilemediği, hattâ sistolik ve diyastolik

arteriyel basınçlar üzerine hiç etki etmediği bilinmektedir (46). Birçok araştırmacı daha çok bradikardik etkisinden söz etmektedir (21.39). Fizostigmin uyguladığımız II. ve III.Gruplar kendi içlerinde, uygulamadan önceki ve uygulamadan 15 dakika sonraki değerler gözönüne alındığında nabız dakika sayısı yönünden II.Grupta anlamlı, III.Grupta ise anlamsız düşmeler saptanmıştır. III.Gruptaki nabız dakika sayısı azalmasının doz daha yüksek olduğu için daha anlamlı olması gerekirdi. Buradaki çelişkiyi olgu sayısındaki azlığa bağlamaktayız. Fizostigmin uygulamadığımız I.Grupta bu değerlendirme anlamsız bulunmuştur.

S O N U Ç

Çalışmamızda;

- Subanestetik dozlarda Ketamin Hidroklorürün dilatasyon ve küretaj gibi kısa girişimlerde tek başına kullanılabilir bir ajan olduğunu gözledik.

-Ketamin Hidroklorürün psikojenik yan etkilerini önlemede 0,03mg/Kg dozlarda fizostigminin etkin olduğunu saptadık.Ancak bu dozlarda fizostigmine bağlı bulantı-kusma gibi etkiler nedeniyle olguların bu yönteme olan güveninin sarsıldığını izledik.

-0,006 mg/Kg dozlarda fizostigminin olguların girişim sonrası klinikte kalma sürelerini anlamlı bir şekilde kısalttığını belirledik.

-Bunlara karşın, her iki dozda uyguladığımız fizostigminin Ketamin Hidroklorür analjezisini önlediğini söyleyemeyiz.

- Sonuç olarak,Ketamin Hidroklorür anestezisi uygulanan kısa jinekolojik girişimlerden sonra, olguların girişim sonrası dönemlerinin kısa olmasının arzulandığı ve gerektiği durumlarda küçük doz fizostigmin kullanmanın yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Ö Z E T

Çalışmamız; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, kısa jinekolojik girişimlerde sub-anestetik dozlarda uygulanan Ketamin Hidroklorürün yan etkileri üzerine fizostigminin ne denli etkin olduğunu araştırmak amacıyla, genç ve sağlıklı 30 kadın olgu üzerinde yapıldı.

Olgular girişimden 8 saat önce aç ve susuz bırakıldı ve 10'ar kişilik üç gruba ayrıldı. Her üç gruba premedikasyon olarak 10 mg Metoklopramid + 0,5 mg Atropin + 0,05 mg Diazepam intravenöz yapıldı. 3 dakika bekledikten sonra tüm olgulara 0,5 mg/Kg Ketamin Hidroklorür intravenöz olarak uygulandı. Olgu ile sözlü iletişim sağlandıktan sonra cerrahi girişim başladı. Serviksin dişli pensle tutulmasında ağrı duyan veya giriş süresinin uzun sürdüğü olgularda Ketamin Hidroklorür ikinci doz olarak 0,25 mg/Kg intravenöz verildi. Olgular, premedikasyondan önce, premedikasyon uygulandıktan 3 dakika sonra ve Ketamin Hidroklorür uygulandıktan sonra, kliniği terk edinceye kadar 5 dakika süre ile na-

bız dakika sayısı, sistolik ve diyastolik arter basıncı, dakika solunum sayısı ve ilaçların istenmeyen yan etkileri yönünden izlendi.

I.Grup olgular kontrol grubu olarak kabul edildi. Girişim bittikten sonra hiçbir drog uygulanmadı.

II.Gruptaki olgulara girişimin bitiminde 0,006 mg/Kg Fizostigmin intravenöz uygulandı.

III.Gruptaki olgulara 0,03 mg/Kg fizostigmin intravenöz uygulandı.

Sonuç olarak subanestetik dozlarda Ketamin Hidroklorür uygulanan kısa girişimlerden sonra olguların girişim sonrası döneminin kısa olmasının arzulandığı ve gerektiği durumlarda küçük doz (0,006 mg/Kg) fizostigmin kullanmanın yararlı olacağı kanısına varıldı.

K A Y N A K L A R

- 1- Akıntürk, İ. : Kolinergic Antikolinergic İlaçlar.
Türk Anest. ve Rean. Cem. Mec. 16 : 5, 218-221, 1988.
- 2- Aldrete, J.A., Roman-de Jesus, J.C., Russel, L.J., D`Cruz, O.:
Intranasal ketamine as induction adjunct in Children.
Preliminary report. Anesthesiology 67 : 3A, 514, 1987.
- 3- Artru, A.A., Geoffrey, S.H.: Physostigmin Reversal of General
Anesthesia for Intraoperative Neurological Testing. Anesth.
Analg. 65 : 1059-1062, 1986.
- 4- Bayhan, N., Uras, A., Meriç, L.: Etilalkol Zehirlenmesinde
Fizostigminsalisilat (Anticholinium) Tedavisinin Köpeklerde
Deneyisel Araştırması. Türk Anest. ve Rean. Cem. Mec.
14 : 3-4, 100-104, 1986.
- 5- Camagay, I.: The Analgesic effects of ketamine hydrochlorure
in dilatational curettage. Lectures in Anaesth.
1 : S, 69-74, 1985.

- 6- Campon, L., Gubeaux, R.F., Chantegreil, D., Gay, R. :
Avantages et inconvenients de la ketamine en Anesthesie.
Annal. Anest. France 12 : 245-251, 1971.
- 7- Chang, T., Glazko, A.J. : Biotransformation and disposition of
Ketamine. Int. Anesthesiol Clin. 12 : 157-177, 1974.
- 8- Daunderer, M.: Physostigmine salicylate as an antidote.
International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and
Toxicology 18 : 12, 523-535, 1980.
- 9- Dundee, J.W., Knox, J.W.D., Black, G.W., Moore, J., Pandit, S.K.,
Bovill, J., Clarke, R.S.J., Love, S.H.S., Elliot, J., Coppel,
D.L.: Ketamine as an induction agent in anesthetics.
Lancet 27 : 1370-1371, 1970.
- 10- Dundee, J.W.: Pharmacology of Ketamine hydrochlorure. Lectures
in Anaesth. 1 : 5, 17-24, 1985.
- 11- Erdem, K.: Ketaminin istenmeyen yan etkilerinin Dehidrobenz-
peridol ile önlenmesi. Doçentlik tezi H.Ü. Tıp Fakültesi
Ankara 1972.
- 12- Erengül, A.: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Nobel Tıp Kitapevi
İstanbul P : 113-114, 1985.
- 13- Erinçler, T.: Yeni bir intravenöz ve intramusküler anestetik.
İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası 10 : 3, 528, 1972.
- 14- Ewans, J., Rosen, M., Weets, R.D., Wise, C.: Ketamine in
neurosurgical procedures. Letter to editor Lancet 30 : 40-41,
1971.
- 15- Gooding, J.M., Dimick, A.R., Tavakoli, M.: A physiologic
analysis of cardiopulmonary responses to ketamine anesthesia
in non-cardiac patients. Anesth. and Analgesia 53 : 496-501,
1977.
- 16- Grote, B., Doenicke, A., Kugler, J., Laub, M., Fichte, K.,
Stuttman, H., Zwisler, P. : Die antagonistische Wirkung von
Physostigmin in auf die Sedierung durch Lormetazepam.
Anaesthesist 30 : 627-632, 1981.

- 17- Idvall, J., Holasek, J.,: Rectal ketamine for induction of anaesthesia in children. *Anaesthesia* 38 : 60-64, 1983.
- 18- Jost, U., Schmid, A., Ruppert, M.: Zentral-anticholinerges Syndrom induziert durch Midazolom/Fentanyl, Benzocetamin/Buprenorphin und Etomidat/Articain oder durch Prämedikation mit Atropin/Promethazin/Pethidin? *Anaesthesist* 31 : 21-24, 1982.
- 19- Karamahmetoğlu, M., Pamukçu, Z.: Açık kalp cerrahisinde Ketamin uygulanması. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni* 8 : 2, 166-169, 1975.
- 20- Karamahmetoğlu, M., Erdem, K., Musluoğlu, A.: Doğum Anestezi-sinde Ketamine. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni* 8 : 3, 355-360, 1975.
- 21- Kayaaalp, S.O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Nive Matbaası Ankara 3 : 1721-1760, 1983
- 22- Kiss, I., Abel, M., George, G. : Über die Anwendung von Physostigmin in der Anästhesie und Intensivmedizin. *Anästhes. Intensivther. Notfallmed.* 17 : 155-157, 1982.
- 23- Klausen, N.O., Jorgenson, F.W., Jorgenson, B.C.: Psychomimetic reactions after low-dose Ketamine Infusion. *Br.J. Anaesth.* 55 : 297-301, 1983.
- 24- Kraus, G., Brandl, M.: Physostigmin und Ketamin-Narkosen. In INA Stoeckel, H. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York. 35 : 95-105, 1982.
- 25- Langrehr, D., Alai, P., Andjelkovic, J., Kluge, I.: Zur narkose mit Ketamine (CI-581) Bericht über erste erfahrungen in 500 fällen. *Anaesthetist* 16 : 308-318, 1967.
- 26- Lear, E., Suntay, R., Pallin, I.M., Chiron, A.E. : Cyclohexamine (CI-581) A new intravenous agent. *Anesthesiology* 20 : 330-335, 1959.
- 27- Lilburn, J.K., Dundee, J.W., Moore, J.: Ketamine infusions observations on technique, dosage and cardiovascular effects. *Anaesthesia* 33 : 4, 315-321, 1978.

- 28- Lommers,,C., Rating, W.: Ätiologie und Pathogenese des zentralen anticholinergen Syndroms. In INA Stoeckel, H.Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 35 O 24-33, 1982.
- 29- Özcan, B., Yanık, İ.: İntratekal Anestezide Ketamin. Türk Anest. ve Rean. Cem. Mec. 16 : 3, 138-142, 1988.
- 30- Pamukçu, Z.: Karın cerrahisinde mikro-mini devamlı damla tekniği ile ketamine-diazepam anestezisi. Anadolu Tıp Dergisi Eskişehir 3 : 2, 1-23, 1981
- 31- Pohan, S.: Ketamine Hydrochlorure analgesia in dilatational curettage interventions. Lectures in Anaesthesiology 1 : S, 75-79, 1985.
- 32- Prakanrattana, U.: Low dose Ketamine Hydrochlorure analgesia, in dilatational curettage interventions. Lectures in Anaesthesiology 1 : S, 87-93, 1985.
- 33- Ruppreht, J.: Die Drogenszene und Physostigmin In INA Stokel, H. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 35 : 119-128,1982.
- 34- Schneck, H.J., Hundelshausen, B.V., Tempel, G., Brosh, R.: Zur Beeinflussung der Vigilanz in der postnarkotischen Phase durch Physostigmin. Anaesthesist 34 : 456-461, 1985.
- 35- Snow, J.C., Çeviri Elar, Z.: Anestezi El Kitabı Güven Kitapevi İzmir P : 103-104, 1986.
- 36- Stanley, V., Hunt,J., Willis, K.W., Stephan, C.R.: Cardiovascular and respiratory function with Cl-581. Anesthesia and Analgesia 47 : 760-766, 1968.
- 37- Sumbüllüoğlu, K.: İstatistik. Çağ Matbaası Ankara P : 121-124, 1978.
- 38- Systat,W.L.: The system for statistics. Evanston IL Systat Inc. P : 68-73, 1985.

- 39- Taylor, P.: Anticholinesterase agents. In The Pharmacological Basis of Therapeutics Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. 7. Edition The Mc Millan Publishing Company New York P : 110-129, 1985.
- 40- Thomas, E.V.: In subanesthetic dosage for out patient dilatational curettage interventions. Lectures in Anaesthesiology 1 : 5, 69-74, 1985.
- 41- Toro-Matos, C.A., Rendon-Platos, A.M., Avila-Valddez, M.E., Villarreal-Guzman, C.R.A.: Physostigmine Antagonizes Ketamine. Anesthesia and Analgesia 59 : 10, 764-767, 1980.
- 42- Trakya, A., Erman, M., Pamukçu, Z., Şadan, G., İçel, E., Güven, H.: Lidokain-ketamin kombinasyonunun intratekal uygulaması. Türk Anest. ve Rean. Cem. Mec. 14 : 3-4, 114-117, 1986.
- 43- Uras, A., Oral, U., Kesecioğlu, J.: Etilalkol intoksikasyonunun Fizostigminsalisilat ile Tedavisi. Türk Anest. ve Rean. Cem. Mec. 16 : 3, 143-145, 1988.
- 44- Varagic, V.M.: The role of central cholinergic mechanisms in the peripheral adrenergic activation. In Neuro Pharmacology' 85 K.Kelemen Akademiai Kiado Budapest P : 201-205, 1985.
- 45- Vatashsky, E., Bellin, B., Razin, M., Weinstock, M. : Mechanism of Antagonism by Physostigmine of Acute Flunitrazepam Intoxication, Anesthesiology. 64 : 248-252, 1986.
- 46- Weger, N.: Pharmacologie und Toxikologie des Physostigmin. In INA. Stoeckel, H. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 35 : 2-15, 1982.
- 47- Wylie, W.D., Davidson, H.C.C.: Çeviri Akyön, G. Anestezi Uygulaması Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Yayınları Ankara 2 : 1198-1199, 1984.