

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
Prof. Dr. Meliha ERMAN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Premedikasyon ve Endüksiyonda Flunitrazepam (Ro - 5 - 4200)

FişLENDİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Nusret ERGÜL

T. C.	
DİCLE ÜNİVERSİTESİ	
KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0096222
Tasnif No.	617.9
	ERG
	1984

Arbakır, 1984

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ	1
ÇALIŞMA İLE İLGİLİ GENEL LİTERATÜR BİLGİLERİ	2 - 13
ÇALIŞMA İLE İLGİLİ ÖZEL LİTERATÜR BİLGİLERİ	14 -35
MATERYAL METOD	36 -38
BULGULAR	39 -43
TARTIŞMA	44 -48
SONUÇ	49 -50
ÖZET	51
LİTERATÜR	52 -56

G İ R İ Ő

Son yıllarda kullanılan psikotrop ilaçlar arasında psişik aktivite ve psikosomatik fonksiyonların kontrolünde en güvenilen ve en etkili ve emniyet marjları en geniş olan grup benzodiazepinlerdir. Bunlar genelde anksiolitik, sedatif, uyku verici, myorölaksan ve antikonvülsan özelliklere sahiptirler.

Çalışmalarımızda flour ve nitro grubu içeren bir benzodiazepin türevi olan flunitrazepamı premedikasyonda, endüksiyon ajanı olarak ve lokal anesteziye yardımcı anestetik ajan olarak kullandık, diğer endüksiyon ajanlarıyla karşılaştırdık. Özellikle kötü durumdaki kritik vakalarda ideal bir endüksiyon ajanı ve yardımcı anestetik ilaç olduğunu gözledik.

Yetişmemde ve bu çalışmalarımda büyük katkı ve emeği geçen, klinikte çalıştığım günden itibaren her konuda yakın ilgilerini gördüğüm bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Meliha ERMAN'a , Yrd. Doç. Dr. Ali EREN'e ve klinik çalışma arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Diyarbakır, Haziran 1984

Dr. Nusret ERGÜL

1984

ÇALIŞMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR BİLGİLERİ :

Merkezi sinir sisteminde en önemli inhibitör trans-
mitter GABA (Gaba amino bütirik asit), medulla spinaliste ve
özellikle limbik sistemde çok yoğundur. Beynin normal fonk-
siyonlarını gösterebilmesi için GABA-erjik nöronların göre-
vi kaçınılmazdır. Benzodiazepinler GABA'nın bağlandığı resep-
törlere bağlanarak bunların etkisini potansiyalize ederler.

Günümüzde bu reseptörlere benzodiazepinlerden da-
ha iyi bağlanabilen bir başka psikotrop ilaç yoktur. Etkile-
ri ancak GABA mevcudiyetinde olmaktadır. Aynı sonuçları elde
eden değişik araştırmacılar bu reseptörlere benzodiazepin re-
septörleri denmesinde fikir birliğine varmışlardır.

Özetle benzodiazepinler beynin tabii inhibisyon
mekanizma . potansiyalize ederler, diğer psikotropolar gibi
kortekste depresyon yapmazlar, karaciğerde enzim endüksiyonu-
na neden olmazlar. Beyindeki reseptörlerde fotoğrafla tesbit
edildikten sonra benzodiazepinlerin etki spektrumları ve em-
niyet marjlarının genişliği açıklık kazanmıştır.

Tüm benzodiazepinler belli oranda genel karakteris-
tiklerini gösterirse de bunlardan biri daha potent olmakta
ve böylece değişik benzodiazepin deriveleri değişik endikas-
yonlarda kullanılmaktadır.

Anksiyolitik : Nobrium, Diazem, Serapax

Sedatif, Uyku Verici : Mogodon, Rohypnol

Miyorölaksan : Librizan

Antikonvülsan : Rivotril

Benzodiazepinlerin değişik endikasyonlarda kullanıl-
maları ve etki patentleri farmakokinetik özelliklerine bağlı-

dır.(Absorbsiyon,distribisyon ve atılım).Anksiolitik olarak kullanılan bir benzodiazepin ancak çok yüksek dozlarda sedatif ve hipnotik etki gösterecektir.Bu ise gereğinden fazla yükleme ve ilacın bünyede daha fazla kalmasına, dolayısıyla birikim yapmasına neden olacaktır.

Örneğin diazepam yüksek dozlarda uyku verebilir, ancak uykuya dalma güçlüğü,uyku idamesi ve erken uyanmalarda gerçek bir uyku ilacından beklenen hızlı etki,gece uyanmaları supresyonu,yeterli sürede uyku ve zinde uyanmayı sağlamayacaktır.Oysa uyku endüksiyonu için kullanılan benzodiazepinlerin sedatif ve uyku verici etkileri nitro ve flour substitüsyonu ile güçlendirilmekte ve çok düşük dozlarda fizyolojik uyku sağlanmaktadır.

Nasıl ki diğer benzodiazepinler hipnotik olarak kullanılmazsa rohypnol (Flunitrazepam) da anksiolitik olarak kullanılamaz.

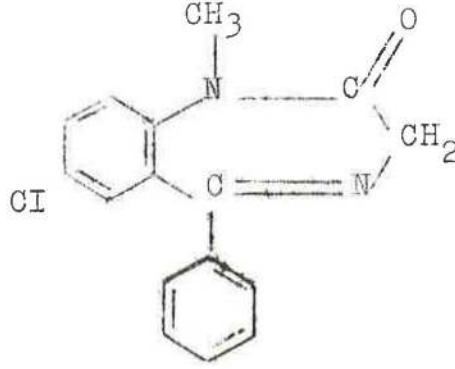
Flunitrazepam benzodiazepinler arasında en potent ve hızlı etkili olanıdır.Nitro ve flour ile substitüe olduğundan sedatif ve uyku verici etkisi ön plandadır.

Flour ve flour içeren maddelerin kimyası II.Dünya savaşından önce bilinmekteydi.Savaştan sonra flour içeren birçok önemli proseslerin ve maddelerin terkebine girdi.Bu tür karışımlara belli başlı örnek olarak inhalasyon anestezikleri,fenotiazinler,steroidler,antimetabolitler ve en yeni olarak benzodiazepinler sayılabilir.

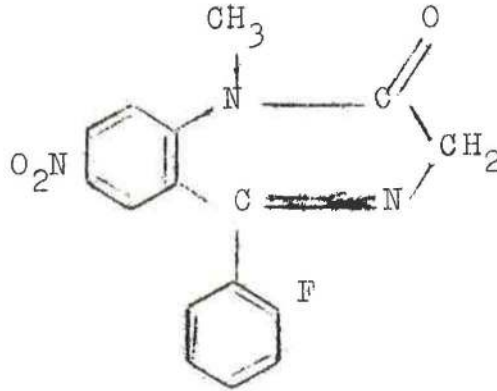
Ro-5-4200 formülünde hem nitrazepam hem de flourozepam'ın özelliklerini taşımakta ve aşağıda görüldüğü gibi diazepam'a farmakolojik benzerlikler göstermektedir.Bu

yeni ilaç Basel'de geliştirilmiştir.

Diazepam :



Flunitrazepam :



Bu araştırmanın amacı, bu yeni ilacın tek başına intravenöz endüksiyon ajanı olarak değerlendirmek ve diazepam ve thiopentan ile mukayese etmektir.

Ro - 5 - 4200'ün Endikasyonları :

a) Premedikasyon :

Anesteziiden 30-60 dakika önce İ.M. uygulanır.

b) Anestezi Endüksiyonu :

Nöroleptoanaljezide'de olduğu gibi inhalasyon anestezisi endüksiyonunda da İ.V. Ro-5-4200 yavaş bir şekilde enjekte edilmelidir. Tavsiye edilen dozlarda kardiorespiratuar anlamlı etkileri olmadığı için Ro-5-4200 özellikle kalp cerrahisi ve genel durumu bozuk, zayıf has-

talarda kullanılabilir.

Ro-5-4200 ile mümkün olan en geniş vene yapılan yavaş İ.V.enjeksiyon bir iki dakikada eksitasyonsuz rahat uyku endüksiyonu sağlar.Maximal etkiye yaklaşık 5 dakikada ulaşılır.Bunu takiben geri kalan Ro-5-4200 dozu kirpik refleksi ve nistagmus kayboluncaya kadar enjekte edilir.

c) Bazal Sedasyon :

Lokal anestezi ile yapılan girişimlerde,nöroleptoanaljezide,postoperatif ve intensif terapide İ.V olarak kullanılır.

Ro-5-4200 destekleyici olarak lokal ve bölgesel anestezi de narkotik sedatif olarak ta kullanılmaktadır.İ.V enjeksiyon sonrası anterograd amnezi hastalara büyük yarar sağlamaktadır.

Nöroleptoanaljezi de kullanılan standart nöroleptik dehidrobenzperidol'dür.Bunun yerine Ro-5-4200 kullanılabilir ve böylece nöroleptik yan etkiler giderilerek daha etkin uyku endüksiyonu sağlanabilir.De Castro²,merkezi etkili analjezik myorölaksan ve Ro-5-4200 kombinasyonuna ataranaljezi adını verdi.

İntensif Bakımda Ro-5-4200 :

Flunitrazepam'ın yeterli sedasyon,amnezik etki ve gerekli uzunlukta etki süresi,mükerrer dozlarda toksik olmaması ve vital fonksiyonlarda herhangi bir bozukluğa yol açmaması özellikleri sayesinde intentif bakımda büyük yararlar sağlamaktadır.Bu yüzden Ro-5-4200 uzun süre yardımcı solunumda kalacak tetanoz hastaları dahil,birden fazla

organda yaralanma vakalarında incelenmiştir.Guer et.al¹⁷, Ro-5-4200'ün bir analjezikle kombinasyonunun,regüle ve hacim kontrollü yardımla solunumda yüzeysel ve düzenli sedasyon sağlandığını gösterdi.

Araştırmacılar 70 kg.ağırlık için ortalama İ.V.2 mgr.flunitrazepam dozunu her 3 saatte bir;2,5 mgr.dehidrobenzoperidol ile kombinasyonunu her 6 saatte bir;bir analjezikle kombine olarak İ.V.her 1-2 saatte bir uyguladılar.Eğer doz yeterli ise hastada 5 dakikada sedasyon sağlanır.Yeterli sedasyon elde edilmemişse,kan basıncı istenmiyen düzeye inmediği takdirde ilk doz tekrarlanabilir.5-10 dakika sonra kan basıncı yeniden kontrol edilir.Tekrarlanan dozlar ilk doz ile aynı miktardadır,ancak özel durumlara göre ayarlanmalıdır.Genellikle her 2-3 saatte bir 2 mgr.flunitrazepam uygun dozdur.Ayrıca yeterli analjezi sağlanmalıdır, aksi takdirde hastalar respiratör ile tedaviyi tolere edemiyebilir.

KONTRENDİKASYONLARI :

- Myorelaksan etkisi dolayısıyla Ro-5-4200 myastenia graviste kontrendikedir.

Flunitrazepam ile bugüne kadar anesteziyolojide kazanılan tecrübeler İ.V.uygulamada hafif solunum depresyonuna neden olduğunu gösterse de sonraki dozlarda yüksek riskli hastalarda bile daha fazla klinik problemlere yol açmaz.Modern anesteziyoloji pratiğinde yardımcı solunum uygulandığı takdirde solunum depresyonu sorun olmaktan çıkmıştır.

Flunitrazepam'ın analjezik etkisi yoktur,merkezi etkili anestezik analjezik ve nöroleptiklerin etkilerini potansiyalize eder.Dolayısıyla bu drogların normal dozları a-

zaltılabilir. Daha önce de ifade edildiği gibi Ro-5-4200 anesteziyolojide çok yönlü (İ.V anestezi, inhalasyon anestezi, nöroleptoanaljezi, lokal anestezi ve bazal sedasyonda) kullanılabilir.

Etki Mekanizması :

Flunitrazepam M.S.S.deki spesifik benzodiazepin reseptörlerine çok fazla bağlanma özelliğine sahiptir. Nöronal sinapslarda selektif olarak (beyinde en önemli inhibitör nörotransmitter olan) gaba amino bütirik asidin GABA etkisini potansiyalize eder. Limbik sistem ve neokorteks gibi nöronların çok hassas ve değişik uyarılara karşı paroksizmal cevap veren beyin bölgelerinde GABA-erjik fizyolojik inhibitör mekanizmalar büyük önem taşımaktadır ki bu strüktürler emosyonel reaksiyonların kontrol edildiği bölgeler olarak bilinirler.

Flunitrazepam ile :

- a) Ajitasyonsuz rahat uyku endüksiyonu.
- b) Kardiovasküler fonksiyonlarda belirgin stabilite.
- c) Solunuma belirgin sınırlı ve reversibl etki.
- d) Anesteziyolojide kullanılan analjezikler, anestezikler ve nöroleptiklerin etkilerini potansiyalize.
- e) Myorelaksan etki.
- f) Anterograd amnezi.
- g) Anesteziyolojide kullanılan diğer droglarla, geçimliliği.
- h) Komplikasyonsuz rahat uyanış görülür.

Büyüklerde Premedikasyon :

Hastanın genel durumu ve yaşına göre 1-2 mgr.

(0,015-0,030 mgr/kg) İ.M.

Büyüklerde Anestezi Endüksiyonu :

Yavaş İ.V.enjeksiyon ile 1-2 mgr.(0,015-0,030 mg/kg) 1 ml = 1 mgr.30 saniyede verilmelidir.

Çocuklarda :

Premedikasyon ve anestezi endüksiyonunda 0,015-0,030 mgr/kg İ.M.veya yavaş İ.V.uygulanır.

Vücut ağırlıklarına göre çocuklar büyüklere oranla daha yüksek dozları tolere ederler.

Farmakolojik Profili :

Benzodiazepinlerin klasik farmakolojik özelliklerine sahiptir.

Flunitrazepam farmakolojik etkilerini çok düşük dozlarda gösterir ve gerçekten en potent benzodiazepin derivelerinden biridir.

Flunitrazepam'ın uyutucu etkisi çok küçük dozlarda görülür ve droglar veya çevresel etkilerin neden olduğu uykusuzluklarda çok belirgindir.

Parenteral Ro-5-4200'ün insanlarda kardiovasküler fonksiyonlardaki etkisi birçok araştırmacı tarafından incelendi.

Rıfat ve Bolomey¹⁵ ortalama 2,5 mgr.Ro-5-4200 dozu ile yaptıkları anestezi endüksiyonunda 34 cerrahi hastada kan basıncı parametrelerini (radyal arter,ECG,pulmoner arter basıncı) gibi.Preanestezik değerlerle karşılaştırıldıklarında sistolik basınç % 21,diyastolik basınç-

ta % 16 ve pulmoner arter basıncında % 13 düşme görüldü. Kardiak debi veya strok volümde anlamlı azalma olmadı, ve kalp atım sayısında değişme görülmeydi. Araştırmacıların ortak kanısı flunitrazepam'ın önemli kardiovasküler yan etkileri olmadığı şeklinde idi.

Haldeman et al¹³ kardiovasküler rahatsızlıkları olmıyan 10 hastada Ro-5-4200'ün premedikasyon ve anestezi ajan olarak hemodinamideki etkilerini araştırdılar. İlk değerlendirme premedikasyona tabi tutulmamış hastalarda uyanma ile ilgili idi. İkincisi ise 2 mgr. Ro-5-4200 İ.M. ve 0.01 mg/kg atropin ile 30-40 dakika premedikasyondan sonra yapıldı. 2 mgr. İ.V. Ro-5-4200 enjeksiyonunu takiben kırıpik refleksi kayboluncaya kadar veya en geç enjeksiyon bitiminden 3 dakika sonra ve respiratörde 30 dakika yardımcı solunum sonrası değerlendirmeler kaydedildi. Premedikasyondan sonra arter basıncı $93 \pm \% 4$ ve kardiak debi $91 \pm \% 8$ 'e düştü, total periferik dirençte ve kalp atım sayısında değişme olmadı. İlave 2 mgr. Ro-5-4200 enjeksiyonundan sonra kardiak debi, arter basıncı ve total periferik dirençte ve kalp atım sayısında bir değişme olmadı. Entübasyondan ve N₂O/O₂ kullanılan respirasyondan sonra kalp atım sayısı $121 \pm 3,9$ 'a yükseldi, strok volüm $73 \pm \% 11$ 'e düştü. Arter basıncı % 7,3 artarak başlangıç değere yükseldi. Araştırmacılar Ro-5-4200'ün tetkik edilen dozlarda minimal kardiovasküler etkileri olduğu konusunda fikir birliğine vardılar. Ro-5-4200 ile anestezi endüksiyonundan sonra kan basıncı hastaların % 14'ünde 20 mmHg'den fazla dalgalanmalar gösterdi, (11 olguda yükselme, 11 olguda düşme) ve % 12

hasta ise kalp atım sayısında dakikada 10 atmadan fazla değişiklik görülmedi.(11 olguda artma,7 olguda düşme). Benzer sonuçlar diğer araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir(11,12,19).

Özetlemek gerekirse tavsiye edilen dozlarda parenteral Ro-5-4200'ün kardiovasküler fonksiyonlarda önemli etkisi yoktur.

Banke et.al.¹⁸ tarafından insanlarda parenteral uygulamada solunum üzerine etkileri araştırılmıştır.Araştırmacılar tidal volüm ve solunum hızı,kan gazları ve kan PH'sını İ.V 0.03 mg/kg.Ro-5-4200 verilmiş akciğer rahatsızlığı olmayan 11 gönüllüde ölçtüler ve solunumda hafif depresif etkisi olduğunu saptadılar.Solunum eğrileri 10-15 dakika kadar süren hipo ve hiperventilasyon periyodlarını sakın ve düzenli solunumun izlediğini gösterdiler.Parsiyel O₂ basıncında azalma parsiyel CO₂ basıncında artma ve kan PH'sında,solunumda,asidozda kayma görüldü,ancak daha sonra kompanse oldu.Buna karşılık (kıyaslama amacı ile) İ.V.6 mg/kg Thiopental uygulandığında solunum depresyonu daha belirgin idi.

Dieckmann et al¹⁹ kan gazları analizi ve respirometre kayıtları üzerindeki araştırmalarında doza ve enjeksiyon hızına bağlı anlamlı solunum depresyonu saptadılar. Aynı araştırmacılar 45 saniyede İ.V.250 mgr.thiopental uygulamasından sonra çok daha şiddetli solunum depresyonu tesbit ettiler.

Kurka¹⁶,Lotz et al²⁰ ve son zamanlarda Scmitz et al²¹ Ro-5-4200 ile aynı sonuçları elde ettiler.

Flunitrazepam (Ro-5-4200) uygun dozlarda iyi tolere edilir. Bazen normal uyku fenomenindeki gibi kan basıncında azalma görülebilir.

Özellikle yaşlı hastalarda hızlı İ.V.enjeksiyon geçici solunum depresyonuna sebep olabilir. Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda kan tablosu ve renal fonksiyonlarda toksisite belirtilerine rastlanmamıştır. Genellikle değişik kişiler psikofarmasötiklere değişik cevap verdiklerinden Ro-5-4200 dozu yaşlı ve zayıf kişilerde dikkatle seçilmelidir. Anestezi endüksiyonu sırasında uyumadan önce baş dönmesi, sinirlilik, lökore, korku, öfori ve konuşma güçlüğü olabilir. Bu tür paradoks reaksiyonlar M.S.S.nin eksitasyon ve stimülasyon sonucu ortaya çıkar. Genellikle nadir ve daima süreklidir. İntravenöz enjeksiyon ağrılı olabilir ve lokal veya genel cilt kızarıklıklarına sebep olabilir. Birçok olguda enjeksiyon yerinde venlerde irritasyon görüldü, venlerin hasar görme riski varsa daha dilüe solüsyon kullanmak uygun olacaktır. Nadiren post-operatif perspirasyon, cilt kızarıklığı, zayıflık hissi, tükürük sekresyonu artması, bulantı, solunum adaleleri hipotonisine bağlı hipoventilasyon, miyorölaksan etki sonucu ataksi ve normalden uzun süren uyku hali görülebilir. Delirium ve disorientasyon veya psikotik reaksiyonlara hiç raslanmamıştır.

Yan Etkilerin Giderilmesi :

Hastanın kondüsyon ve yaşına göre uygun doz ayarı ile mümkündür.

Enteraksiyonları :

Hastanın nasıl reaksiyon göstereceği önceden kestirilemeyeceğinden tüm diğer hipnotiklerle olduğu gibi parenteral Ro-5-4200 alan hastaların en az 24 saat alkol almalarına müsaade edilmemelidir. Eğer flunitrazepam, nöroleptik, trankilizan, antidepresan, hipnotik, analjezik ve anestezikler gibi merkezi etkili droglarla kombine edilirse bunların santral sedatif etkilerinin potansiyalize olacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle anestezik, analjezik ve nöroleptiklerin dozları azaltılabilir.

Kombinasyon tedavisi ile post-operatif uyku uzatılabilir.

Ketamin İle Enteraksiyon :

Birçok araştırmacı ketamine bağlı yan etkilerde flunitrazepam'ın yararlarını kabul etmektedir. İntramusküler enjeksiyon, serumdaki kreatin fosfokinaz (CPK) aktivitesinde artmaya neden olabilir. Bu etki enjeksiyondan 12-24 saat sonra en yüksek düzeydedir. Myokard enfarktüsü teşhisinde bu durum dikkate alınmalıdır.

Tedbirler :

Geniş lümenli ven seçilmelidir. Nekroz riskinden dolayı intraarteriel enjeksiyon yapılmamalıdır. Organik serebral bozuklukları olan yağlı hastalarda doz dikkatli seçilmelidir.

Hastalar Ro-5-4200 tatbikinden sonra dikkat ve reaksiyonlar bozulabileceğinden herhangi bir faaliyette (otomobil ve makina kullanmak gibi) bulunmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Ro-5-4200 enjeksiyonundan sonra postoperatif sedatif ve amnezik etki uzuyabilir. Bu yüzden hastalar paranasal uygulamadan sonra 24 saat gözlem altında tutulmalıdır.

Hamilelikte Kullanım :

Ro-5-4200'ün insanlarda hamilelikte kullanımı ve mümkün etkileri hakkında yeterli bilgi yoktur.

Toksisite :

Tek doz flunitrazepam'dan sonra LD₅₀ ve tekrarlanan dozlardan sonra akut toksisite hayvan türlerine ve drogün verilmiş şekline göre değişiklikler gösterir.

Doz Aşımı Semptomlar :

Hipotansiyon, solunum depresyonu, uyku süresinin uzaması gibi belirtiler görülür.

Doz Aşımı Tedavisi :

Özel bir tedavisi yoktur. Ancak hastanın solunum ve kardiovasküler parametreleri genel olarak medikal gözetim altında tutulmalıdır.

Serebrospinal sıvıya geçiş : Bilinmiyor.

Anne sütüne geçiş : Mümkün

Fetüse geçiş : Mümkün

Plazma proteinlerine bağlanma : Ortalama % 80

Hipnotik etki süresi : 60-120 dakika (1-3 mgr. i.v)

Metabolizma : İnsanlarda en önemli metabolitler N. demetil ve 7 amino derivativesidir. Atılma büyük oranda böbrekler vasıtasıyla olur.

Geçimsizlik : Ro-5-4200 anestezi, analjezik, nöroleptik, myorelaksan ve otonom sinir sistemine etkili ilaçlarla kombine edilebilir. Elde edilen karışım hemen kullanılmalı ve berrak olmalıdır.

FLUNITRAZEPAM'IN DOLAŞIMA ETKİSİ, KORONER AKIM VE EMNİYET MARJİ

İnhalasyon anestetikleri ve istenmeyen etkilerinin incelenmesinde metabolizmalarına ait sorunlar günümüzde ön plandadır. Gerçi İ.V. anestetikler hakkında da bu tür sorular daima sorulmuştur. İ.V. anestetiklerin başlangıçta yüksek doz kullanılmasıyla, genellikle emniyet marjlarının dar olması ve hastalarda optimal dozun iyi saptanamamasından dolayı bir takım yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Ancak en çok ilgi çeken sorular dolaşıma olan istenmeyen etkileri ile kalp kasının O_2 gereksiniminin negatif yönde etkilenip etkilenmedikleridir.

Bu amaçla yıllardan beri kliniklerde kullanılan İ.V. anestetiklerle bir dizi yeni İ.V. anestetikğin dolaşıma olan yan etkileri karşılaştırmalı olarak bir grup araştırmacı tarafından incelenmiştir.²⁶

Aynı metodla flunitrazepam ile yapılan inceleme sonuçları bu ilacın terapötik dozlarda yüksek emniyet marjına sahip olduğunu, dolaşımda ise sadece klinik anlamlılığı olmayan istenmeyen yan etkileri olduğunu ortaya çıkardı.

Flunitrazepam ile dolaşım ve koroner akımın etkilenmesi üzerine hayvanlarla yapılan incelemeler kontrol edilmiş 0.03-0.06 mg/kg'lık dozlar için dolaşıma ait gizli dolaşım etkileri aynı araştırmacılar tarafından ortaya çıkarılmıştır.²⁶

İzlenen dolaşım parametrelerinde ancak 10 ile 20 misli doz artışlarında (0,3 ile 0,6 mg/kg) göze çarpıcı ve uzun süren değişiklikler ortaya çıkmıştır. Kalp frekansı, yükselme, vuruş hacmi indeksinde, son diastolik hacim,

dışarı atış fraksiyonları, aort basıncı, periferik dolaşım direnci, myokardial kontraktilite, sol ventrikül kalp çalışması ve kalbin çalışırken gösterdiği etki derecesinde azalma.

Ortalama dozlarda flunitrazepam'ın, tiopental, metohexital, propaninid ve ketamin gibi diğer İ.V anesteziiklerle karşılaştırıldıklarında daha az dolaşım depresyonu yaptığı görülmüştür.

Bu araştırmalar Haldeman ve arkadaşları¹³, Rifat Bolomey ve arkadaşları¹⁵ tarafından da doğrulanmıştır. Şöyle ki; flunitrazepam terapötik dozlarda dolaşım üzerine kuvvetli etki yapmamaktadır. Elde edilen bulgulardan flunitrazepam'ın aşırı dozlarda dolaşımında bir depresyon (atım hacmi, kontraktilite ve perfüzyon basıncında düşüşler) ve myokartda enerjik bir durumun (taşikardi, kalp çalışmasının etki derecesinde bir kötüleşme) ortaya çıkacağı düşünülebilir.

Flunitrazepam'ın geniş emniyet marjı olması, anesteziyogları riskli hastalarda dikkatli doz ayarı yapmama ve ortaya çıkan etkilerin dikkatle izlenmemesi şeklinde bir yanılgıya düşürmemelidir.²⁶

FLUNITRAZEPAM'IN SOLUNUM ÜZERİNE ETKİSİ

Flunitrazepam'ın 0.03 mg/kg.İ.V.verilişinden sonra,periyodik hypo -hyperventilasyonlar görülür.Bu periyodları spontan solunumda uyku izlemektedir.(A.BANKE,A.BALOGH ve arkadaşları)³⁰.

Solunum eğrilerinden,hypo ve hiperventilasyon periyodlarının solunum derinliğinin azalıp,yükseldiği enjeksiyon sırasında ortaya çıktıkları ve 10 ile 15 dakika sonra,yerini düzenli bir ritme sahip sakin bir uyku solunumuna bıraktığı izlenmektedir.

Periyodik solunum siklusları sırasında inspiryum havası hacmi azalır,azalma maksimal % 46'ya kadar ulaşır,tidal volüm de etkilenmiştir,ancak buna karşılık frekansta bir değişme görülmez.Hiçbir deneyde solunum durmasına rastlanmamıştır.

60 mg/kg.tiopental enjeksiyonundan sonra hypo-hyperventilasyon şeklinde solunum depresyonu ve apne dikkati çekmiştir.

Tiopental İ.V.enjeksiyonu sırasında veya enjeksiyondan hemen sonra,solunum 20 ile 40 saniye durmasına sebep olmaktadır,tek tük olarak hypo-hyperventilasyon periyodları izlenir,solunum frekansı yükselmemiştir,soluk alma hacimleri azalmıştır.(maksimal % 59'a kadar)

Modern anestezi pratiğinde şayet suni solunum olasılıkları mümkünse,solunuma depressif özelliklerin fazla bir önemi yoktur.Bunun dışında solunum inhibisyonu ve enjeksiyon sürati birbiriyle ilişkili olabilirler.Deneylerde aynı dozlamada ancak hızlı enjeksiyonla(30 saniye)solunumun durduğu gösterilmiştir.

Parkes, valium'un çözücü maddesinin kısa süreli (ve bir seferlik) ventilasyon artışına sebep olduğunu tespit etmişti, bu izlenimden dolayı ilaçların çözücü maddeleri de incelenmişti.

Flunitrazepam'ın aksine tiopentalde solunum oldukça açık şekilde inhibe edilmekte ve bilindiği gibi, myokard depresyonları oluşturmaktadır.

Flunitrazepam kullanıldıktan sonra ventilasyon belirgin şekilde kompanse edilmiştir.

İncelenen hiçbir ilaç obstrüksiyon belirtileri (Ostmold semptom, bronko veya laringospazm) veya öksürük gibi yan tesirler oluşturmamıştır.

Kan gazlarındaki sapmalar, yani PO_2 azalması ve kısmi PO_2 basıncındaki bariz yükseliş respiratuar asidoza kayan PH değişiklikleri göstermektedir. Bikarbonat ve baz fazlalığı şeklindeki kaymalar önemsiz bulundu.

Deney bitimine kadar oluşan PO_2 'deki azalma barbitüratlarda olduğu gibi (Secher u.a) metabolizma inhibisyonu ve oksijen ihtiyacının azalmasına bağlanmaktadır.

Flunitrazepam'ın sebep olduğu solunum inhibisyonunun musküler mi, yoksa daha ziyade merkezi olarak mı etki ettiğini aydınlığa kavuşturmak için daha başka incelemelere ihtiyaç vardır. (A.BANKE, A.BALOGH ve B.REICH-HILSCHER)³⁰

Flunitrazepam'ın Solunuma Etkisi :

Klinik pratikte bir ilacın değeri emniyet marjının genişliği ile orantılıdır. Bu arada istenen etkilerin yanında istenmeyen etkilerin, özellikle vital fonksiyonların üzerindeki etkilerin bilinmesi gerekmektedir. İstenilen ve istenilmeyen etkiler direkt doza bağlı olduklarından öncelik-

le terapötik dozlarda ortaya çıkan etkilerin incelenmesi gerekir(J.E.SCHMITZ,P.LOTZ ve Arkadaşları).²⁹

Flunitrazepam piyasadaki sedatif ve hipnotiklere yeni bir alternatiftir.Genellikle sedatif ilaçlar preoperatif olarak İ.M.şekilde uygulanırlar.Ancak etkinin çabuk ortaya çıkması istendiği zaman premedikasyon İ.V.olarak ta yapılabilir.

Flunitrazepam 0,5 mg'lık İ.V.dozlardan sonra ilk 10 dakika hipo ve hiperventilasyon şeklinde reversibl bir solunum depresyonuna neden olmaktadır.Bu çalışmada bir grup araştırmacı tarafından flunitrazepam'ın solunuma etkileri araştırılmıştır.²⁹

Özetle :

a) Flunitrazepam daha 0,5 mg.İ.V.dozlarda solunuma depressif tesir göstermektedir.Bu tesir 1 mg.İ.V.verilişlerde daha kuvvetli olarak ortaya çıkar ve 20 dakikadan uzun sürer.

b) Flunitrazepam verilisinden sonraki solunuma depressif tesir nefes alış derinliğindeki azalmadan dolayı meydana gelmektedir.

c) Flunitrazepam premedikasyonda 0.5 mg.İ.V.dozlarda ve enjeksiyon süresinin bir dakikadan az olmaması halinde gayet iyi sonuçlar vermektedir.Ancak yaşlı hastalar ve akciğer rahatsızlıkları olanlarda solunum sürekli kontrol edilmelidir.

d) İntravenöz enjeksiyon suni solunum imkanları mevcut olan yerlerde yapılmalıdır.²⁹

FLUNITRAZEPAM'DAN SONRA GÖRÜLEN METABOLİZMA DEĞİŞİKLİKLERİ (Lipid metabolizması değişiklikleri) :

Anesteziye dengeli bir metabolizma için premedikasyonla somatik ve psişik antagonist etkiler preoperatif olarak kaldırılmalıdır.

Yazarlar, flunitrazepam'ın lipid ve karbonhidrat metabolizmaları üzerine etkilerini araştırmışlardır. H. VONTIN ve W. HELLER³¹

Flunitrazepam enjeksiyonundan sonra, lipid metabolizmasına ait adı geçen parametrelerdeki düşüşler, Gerhard Teschke tarafından elde edilen halotan anestezisindeki bulgularla uyumaktadır.

Bu otoriteler kolesterin düşüşüne sebep olarak Kunz tarafından bildirildiği gibi NADPH-H^+ de meydana gelen bir eksiklik sebebiyle sentez azalmasını göstermektedirler, Buna karşılık Weizel'in 0,5-1 gr.lık günlük sentez oranları sadece düşük bir değişim oranı göstermesini belirten bulguları vardır.

Flunitrazepam'la tespit edilen lipid metabolizması parametrelerindeki azalma, Rudolf ve birlikte çalışanların halotan anestezisi ve nöroleptoanaljezilerde intravasal sıvının dokulardan sızma yoluyla ölçtükleri yükselişi en iyi şekilde açıklamaktadır. Bu durumu Bali'nin tiopental, metohexital, diazepam ve ketamin enjeksiyonundan sonra plazmada bulunduğu potasyum konsantrasyonundaki belirgin azalma da onaylamaktadır.

Flunitrazepam enjeksiyonundan 5 dakika sonra hematokrit, total protein ve potasyum belirgin düşüşlerinin lipid metabolizmasının benzer değişikliklerinin ilaca özel

olmadığı, bilakis dehidrobenzperidol sonrası görülen hematokrit değişikliklerinde olduğu gibi, organizma reaksiyonu sonucudur (ARANSOW 1970).

Magora (1970) sakin bir atmosferde bulunan hastalarda hematokritin düştüğünü gösterebilmiştir.

Siklopropanın hematokrit yükselmesine sebebiyet veren sempatikomimetik tesirine zıt olarak flunitrazepamdan sonra görülen hematokrit azalmaları sempatikolizin reaksiyon prensibine dayandırılmaktadır.

Merin'de (1969) halotanla hematokrit düşüşünü aynı şekilde sempatikomimetik tesirin eksikliği olarak değerlendirmiştir.

Flunitrazepam verilisinden sonra serbest yağ asitlerinde görülen azalma da flunitrazepam'ın sempatikoliz yoluyla stress azaltıcı ve ataksiye sebep olduğuna dair bir belirti olarak kabul edilmektedir. (ZENGLIN 1977, VONTIN 1976).

Metabolizmadaki serbest yağ asitleri (S.Y.A) büyük önem taşır, çünkü S.Y.A Havel'e (1968) göre karaciğer, akciğer, kalp ve iskelet kaslarındaki birçok hücrede enerji sağlarlar ve tüm serum lipidleri içinde en büyük faaliyet oranı olarak 2 dakikalık yarılanma süresine sahiptirler (FREDERIKSON 1967, KERL).

Halothan anestezisi altındaki cerrahi müdahalelerde ALLISON (1969) serbest yağ asitlerinde belirgin yükseliş tesbit etmiş, ancak kendisi bu ameliyatı beklerken çekilen emosyonel baskılara bağlamış ve halotana bağlamamıştır.

Aynı şekilde Coopermann da (1970) halothan/azot protoksit/oksijen anestezisinde verilerek yapılan ortopedik ve jinekolojik müdahalelerde serbest yağ asitlerinde belirgin bir azalma, oysa siklopropan anestezisinde 19 hastada serbest yağ asitlerinde yükselme tespit etmiştir. Bu değerler halotan anestezisindekinin iki mislidir.

Siklopropanda bu bariz yükseliş sempatik sinir sisteminin aktivitesinin yükselişi anlamına gelmektedir. Sternotomiden sonra da halotan anestezisinde yükselmiş serbest yağ asitleri bulunmuştur (STUNKAT 1976).

Clorke ve arkadaşları (1970) operasyon sırasında azotprotoksit/oksijenle birlikte barbitürat verildiğinde serbest yağ asitlerinde bir yükseliş tespit etmişlerdir. Nöroleptoanaljezide de aynı yükselmiş serbest yağ asitleri bulunmuştur. (OYAMA ve TAKIGUCHI 1970).

Operasyon sırasındaki yağ asitlerinin bu yükselişlerini adrenalinin lipolitik etkisine bağlanmaktadır. Högstett (1965), Noftalin (1963), Stenmal (1973).

Her operasyon hastalarda stress yaratmaktadır. Bilindiği gibi, koroner kalp şikayetleri olan hastalar genel cerrahi girişimlerinde yüksek operasyon riski taşımaktadırlar, bu risk 20 yılda gelişen anestezi tekniğine rağmen azaltılamamıştır. Althans (1976), Tarhan (1972), Topkins (1974).

Cerrahi girişimler sırasındaki değişik narkotiklerle tespit edilen serbest yağ asitlerinin ve serbest glicerinin yükselmesi şu sonuçları vermektedir:

1- Ölçümler yeterli anestezi derinliğine inilmeden yapılmaktadırlar.

2- Hiçbir anestezi yöntemi lipolizleri tamamen önleyememektedir.

3- Tüm anesteziler insülin sekresyonunu inhibe etmektedirler.

Halothan ise lipolizi kuvvetlendirmektedir.(Allison et.al.1969).

4- Anestezi sırasında myokarda serbest yağ asitlerinde bir azalma oluşmaktadır.

Ameliyat sonunda serbest gliserin ve serbest yağ asidi değerleri normal bulunmuştur.Bu yüzden karaciğerde lipid metabolizmasının bozulduğuna dair bir iddia olmaz.

Karbonhidrat Metabolizması Değişiklikleri :

Hayvan deneylerinde benzodiazepin verilışinden sonra karbonhidrat metabolizmasına ait parametrelerdeki değişiklikler incelenmiştir.

Rutishauser librium verilışinden sonra intrasellüller glikozda bir denge bulmuştur.(30 mg/kg.).

- Valium verilışinden sonra da Young et.al.(1969) fare beyinlerinde glikoz yükselişı ve laktat azalması tespit etmişlerdir.

Bir başka hayvan deneyinde karbonhidrat metabolizması aynı şekilde diazepamdan sonra 4 mg/kg incelenmiştir.(Gey 1973).Bu arada kanda % 20'lik kısa süreli bir glikoz yükselişı görülmüştür.İnsanlarda ise flunitrazepam'dan sonra bu duruma rastlanmamıştır.

Flunitrazepam'la olan incelemelerde laktat ve pirüvat azalmaları % 20- % 45'e kadar varmaktaydı.

Gey tarafından belirtilen diazepam verilışinden sonraki bulgular flunitrazepam'la insanlarda elde edilen sonuç-

larla karşılaştırıldığında şüpheli görülse de bu deney uygulanmalıdır, çünkü literatürde narkotik ve hipnotiklerden sonra glikoz ve laktattan gitgide daha sık bahsedilmektedir. Böylece Gey (1973) sıçanlarda 4 mg/kg. Diazepamdan sonra fruktoz-1.6-6 difosfat değerlerinde yükselme tespit etmişlerdir, bu olay kendisi tarafından glikozda bir yükselme olarak tanımlanmaktadır.

Sıçanlarda diazepamdan sonra kan glikozu yükselmiş, flunitrazepamdan sonra ise bir değişiklik görülmemiştir. Ancak bu bulgunun flunitrazepam'ın bir seferlik uygulanmasından sonra elde edildiğini ve kronik uygulama için yeterli bir ifade olamayacağını belirtmek gerekir. Zira Martı da daha yüksek dozlarda daha değişik sonuçlar elde etmiştir. (1974)

Belirtilmesi gereken diğer bir husus da, bu incelemeler sırasında değişmemiş glikoz değerlerinin Hb. ve hematokrit değerlerinin azalması sonunda hafif bir yükseliş kaydedecekleri, ancak bu durumun serumda meydana gelecek bir seyrelme ile kamufle edilebileceğidir. Kan glikoz tablosu regülasyonu bozulmamıştır. Ancak asetasetat değerlerindeki kısa süreli yükselme (5 dakikalık değerler) lipid metabolizmasındaki geçici bir aktivasyonu belirtmektedir. Bu yüzden kısa süreli bir yarı diabetik metabolizma durumu ortaya çıktığı kabul edilebilir. Ancak 60 dakika sonra bu belirtiler kaybolmaktadır.

FLUNITRAZEPAM VE İNTRAKRANİEL BASINÇ

Premedikasyonun amacı, anestezi üzerine antogonist etki gösteren ve anesteziyi zorlaştıracı psişik durumları ve bunların somatik tesirlerini ameliyattan önce frenlemek ve dengeli bir metabolizma sağlamaktır.

Benzodiazepinler bilindiği gibi anksiolitik, sedatif ve antikonvülsan özelliklere sahiptirler. Antikonvülsan etki flunitrazepamda mükemmeldir. Bu özelliği bu ilaca nöroanestezide oldukça ilginç bir yer kazandırmaktadır.

Ekhart, spinal kanalda ketamin'in oluşturduğu liquor artışıında flunitrazepamla basıncın düşmesini sağlamıştır. Bu inceleme flunitrazepamla premedikasyondan sonra patolojik şekilde değişmiş serebrumdaki intrakraniyel basıncın (İ.C.P) durumunu tetkik edebilmek için yapılmıştır. E.G.Pfenninger Dr.Schmidt.²⁷

Normal hallerde premedikasyon intramusküler olarak yapılır. Ancak hastanın intramusküler verilise geç cevabı yüzünden ameliyat öncesi beklenen sedasyon yerine, anestezi sırasında istenmiyen enteraksiyonların oluşabileceği düşünülebilir. Böyle durumlarda premedikasyon intravenöz yolla tatbik edilir.

Araştırmacılar her ne kadar 0,5 mg.flunitrazepam verilisinde kan gazları ve serebral durumda önemli değişmeler görmemişlerse de, genel durumlarda beynin hangi hacim basınç relasyonu noktasında bulunduğu ve muayyen şartlar içinde hafif intrakraniyel hacim artışının basınçta çok kuvvetli bir yükselişe sebep olabileceği hakkında bir ifade

verilemeyeceğinden dolayı, beyin basıncında yükseliş şüphesi üzerine spontan solunumda flunitrazepam intravenöz olarak verilmemelidir. Bu durumda kontrollü solunum öngörülmektedir.

Volatil anestezipler ekseriya serebral iç kanamayı ve böylece serebrospinal vasküler direncin azalması ile İ.C.P'yi yükseltirler.

Buna karşılık intravenöz anesteziğin intrakraniyel basıncı düşürdüğü bilinmektedir. Tek istisna ketamindir. Aynı şekilde hiperventilasyonun intrakraniyel basıncı düşürdüğü uzun zamandan beri bilinmektedir. E.G. Pfenninger.²⁷

YOĞUN BAKIMDA (İntensif tedavi) FLUNITRAZEPAM UYGULANMASI

Klinik anesteziyoloji pratiğinde flunitrazepam kullanımı bu zamana kadar nörolept ve ataranaljezinin değişik modifikasyonlarındaki, premedikasyon ve anesteziilerin esasını teşkil etmekteydi. Uygun bir endikasyonda bu ilaçtan değişik bir şekilde faydalanılmaktadır.

Flunitrazepam geniş etki spektrumunun yoğun bakımda kullanılması akla yatmaktadır. Bu durum özellikle politravmatik ve uzun süreli suni solunum gerektiren solunum yetersizlikleri yanı sıra latent ve gelişmiş şok gösteren labil dolaşım oranları ve metabolizma dengesinde bozukluk olan hastalar için de geçerlidir. Bu hastalarda birçok sebepten dolayı ilave bir analjezi ile mutlak bir sedasyona ihtiyaç duyulmaktadır. (Th. Pasch ve E. Rugheimer)²⁸

Yazarlar solunumdaki hastalara sedasyon ve analjezinin uygulanması için aşağıdaki sebeplerin bulunması gerektiğini savunmuşlardır ;

- 1- Ağır şoka rağmen hastalara ekseriya açık bir şekilde hitap edilebilmesi,
- 2- Oksijen ihtiyacının yükselmesi ile birlikte psikomotor huzursuzluğun ortaya çıkması,
- 3- Tüp ve trakeal kanüllere tolare edilememesi,
- 4- Suni solunum aracına uyumun mümkün olmadığı hallerde,
- 5- Sedasyonun olmadığı hallerde stresin oluşturduğu ülser meylinin artması,
- 6- Fraktür ve yaralar,

Prensip olarak birçok ilaçla sedasyon sağlanabilir. Bunlar hipnotik, nöroleptik veya trankilizanlar olabilir. Klinik şartlar altında her ilacın ilmi yönden avantaj ve dezavantajlarını kesin ve kantitatif olarak saptamak oldukça güçtür. Gene de yoğun bakımda ilave olarak saptanmış sedatiften yazarlar aşağıda değerlendirilen bir dizi talep sunulmaktadır.

Yoğun bakımda bir sedatiften istenenler ;

- 1 - Tam bir amnezi ile birlikte yeterli sedasyon,
- 2 - Hastaların uyandırılabilirmeleri ve kooperasyonun sağlanması,
- 3 - Etkinin yeterli derecede uzun sürmesi,
- 4 - Karaciğer ve böbrek bozukluklarında kesin eliminasyon,
- 5 - Arka arkaya verilmişlerde bir toksitenin olmayışı,
- 6 - a) Kardio-pulmoner sisteme,
b) Solunum sistemine,
c) Elektrolit dengesine,
d) Asit-baz muhtevasına,

Herhangi bir zarar vermemesi.

Yazarlar flunitrazepam'ın tüm bu özelliklere sahip olduğu kanaatindedirler.

Başlangıç dozu için hastaların yaş, ağırlık ve genel durumuna göre 1-2 mg. flunitrazepam i.V. olarak yavaşca enjekte edilir. Yeterli analjezinin temini için 2-3 saat aralarla ilave dozlar uygulanmışlardır. Yüksek dozların kısa aralarla verilmesi gerektiğinde, tek enjeksiyon yerine sü-

rekli enfüzyon tavsiye edilmiştir.

Birçok vakada flunitrazepam'ın total dozu açık bir şekilde azalır ve sedatif etkisi sabit seyrederek. Gerekli miktarlar 0,5-1 mg/saat civarında bulunmuştur. Aplikasyonun bu şekli özellikle tetanozlu hastalarda tavsiye edilmiştir.

Ağır tetanozlu 70 yaşındaki bir hastaya suni solunum gerekmiştir. İlk önce 3-6 mg/saat sürekli enfüzyon şeklinde 29 gün boyunca diazepam verilmiştir. Kuvvetli kramp- ları önlemek için tek enjeksiyonlar halinde ilaveten diazepam(10 mg) ve pentobarbital (50-100 mg) verilmiştir. Bir hastalık, bir dinlenmeden sonra pancuraniumla relaksasyona gerek duyulmuştur. Tedavinin 29.günü diazepam enfüzyonu flunitrazepam enfüzyonu ile değiştirilmiştir.

Yazarlar flunitrazepam'ın sedatif ve özellikle kas gevşetici etkisini o derece iyi bulmuşlardır ki 4 saat sonra doz 1 mg/saat'ten 0,4 mg/ saat'e indirebilmişler ve sonuçta diazepam takviyesinden kaçınılarak kas relaksasyonu pancuranium ile sona erdirebilmişlerdir. Bir hafta içinde flunitrazepam kademe kademe azaltılır ve sonra tamamen kesilir. Üç gün sonra hasta bir İ.M.V.yardımları ile respiratörden uzaklaştırılır.

Yazarlar flunitrazepamı hastalığın tamamen sona eriş fazında kullandıkları görülür. İlacın mükemmel derecedeki kas gevşetici etkisini böylece vurgulamışlardır. (Th.Pasch ve E. Rugheimer²⁸).

YAŞIN FLUNITRAZEPAM'IN TESİRİ ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Amnezi : Daha önce de belirtildiği gibi diazepam'ın amnezik tesiri üzerinde yaşın rolü incelenmemiştir. Gregg, Ryan ve Levin'in(1974) diazepam'ın amnezik tesiri üzerinde çalışmaları vardır.

Yazarlar çalışmalarında, bronkoskopi sırasında amnezi söz konusu olduğunda, flunitrazepam'ın amnezik tesirinde yaş ile orantılı linear bir artış saptadı. Bununla beraber amnezik tesir hatırlama kartları ile daha yakından incelendiğinde flunitrazepam'ın amnezik tesirinin daha yaşlı hastalarda daha erken ortaya çıktığı, daha uzun sürdüğü, buna karşılık amnezik tesirin doruk noktası bakımından çeşitli yaş grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Gregg, Ryan ve Levin(1974) diazepam'ın çeşitli dozları arasında amnezik tesir bakımından en belirgin farkın, doz artıkça amnezi yoğunluğunun değil, amnezi süresinin arttığını ortaya koymuştur.

Ayılma : Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmaya göre 0,01 mg/kg i.v. flunitrazepam enjeksiyonu ile göz-el koordinasyonu uygulamadan 6 saat sonrasına 0,02 ve 0,03 mg/kg dozla ise en az 10 saat sonrasına kadar bozuk kaldığı kanıtlanmıştır. (Kortilla ve Arká.¹⁴ 1977). 10 mg'lık bir tek oral uygulamadan sonra, 70 yaşın üstündeki hastalarda, 40 yaşın altındakilere nazaran uyanık kalmada zorluk ve 12-36 saat sonra yapılan psikomotor testlerde hatanın daha fazla olduğu görülmüştür.

Araştırmacılar flunitrazepam enjeksiyonundan sonra ayakta durma, yürüme ve göz koordinasyonu 60'ın üstündekilerden belirgin olarak iyi idi.

Hastaların düz bir çizgide yürüme kabiliyetleri ayılma süresi ile ilgili en iyi gösterge idi ve genç sağlıklı gönüllülerde flunitrazepam enjeksiyonundan sonra görülen baş dönmesi ve ayakta durma zorluğu ile uygunluk göstermekteydi. (Kortilla ve Linnoila, 1976).

Flunitrazepamla hafif bir sedasyondan sonra (2-3 saat), hastayı refakatçısıyla beraber evine göndermek mümkün olsa bile, hastanın en az 24 saat araba veya makine kullanmaması gerekir.

İlacın kandaki konsantrasyonları : İlaçların kandaki artık miktarları bu ilaçların tesir süresi ile olabirir. (Ghoneim ve Kortilla, 1977).

Benzodiazepinlerde yağın farmakokinetik üzerine çok büyük tesiri var gibi gözükmektedir.

Klotz ve diğerleri (1975) yarılanma ömrünün yaş ile 4-5 kat artış gösterdiğini, buna mukabil nitrazepam'ın yarılanma ömrünün genç ve yaşlı hastalarda aynı olduğunu göstermişlerdir (Castleden ve Arkd. 1977).

Daha önceki bir çalışmada (Kortilla ve Linnoila 1976) 0.01 mg/kg flunitrazepam'ın gençlerdeki 2 saat sonraki ortalama serum konsantrasyonunun, bu çalışmadaki yaşlı hastalarinkinden daha az olduğunu göstermiştir, ancak 40 yaşın üstündeki hastalarda yaşa bağlı bir flunitrazepam birikimi görülmemiştir.

Bu ve daha önce elde edilen sonuçlara dayanılarak (Kortilla ve Linnoila 1976) İ.V.flunitrazepam ile amnezi istendiğinde şu dozların uygulanmasını tavsiye etmektedirler:

40 yaşın altında : 0.02 mg/kg

40 - 60 arası : 0.015 mg/kg

60'ın üstünde : 0.01 mg/kg

Bu dozlar hastaların % 80'inde 5-15 dakika amnezik tesir ve sedasyondan, 2 saat sonra refakitle taburcu edilmeyi sağlamaktadır.

FLUNITRAZEPAM İLE KOMBİNE ANESTEZİ

Kombine anestezi değişik ve sinerjik etkili ilaçların beraber kullanılmasıdır. Anesteziyolog ayrı ayrı ilaçları çok düşük dozlarda kombine kullanarak istenmeyen etkileri minime indirmeyi arzular.

Droperidol ve fentalin'in Janssen ve Castro ve Mundeler tarafından kullanımı ile merkezi sinir sistemini selektif olarak etkiliyebilme amacına hemen hemen ulaşmış gibidir.

Nöroleptikler bir katalepsi oluşturdıklarından ve sadece dar boyutlarda uyku sağlayacak şekilde etkili olduklarından nöroleptoanaljezide uyku oluşturacak ilaçlarla kombinasyonu tercih edilmektedir. Bunun için barbitüratlar, ketamin, epontol ve benzodiazepinler kullanılmaktadır.²⁵ (P. Kurka 1978).

Anestezi yönünden ilgi çeken benzodiazepinler arasında önce diazepam ve takriben 9 yıl sonra flunitrazepam klinik yönden incelenmiştir.

Bu ilaçlarda anksiyolitik, sedatif, antikonvülsif myorelaksan etkiler görülmüştür. Hem uyku başlatıcı, hem de uyku süresini uzatıcı tesirleri vardır. Bu tesirler, narkotiklerin aksine tabii inhibisyon mekanizmalarında bir kuvvetlenme ile sağlanırlar.

Benzodiazepinlerin etkisi büyük ölçüde santral sinir sistemindeki GABA-erjik nöronlar üzerinedir. Flunitrazepam'ın özellikle kuvvetli uyku endükleyici tesiri Haefely ve arkadaşlarının görüşüne göre müstahzarın anksiyolitik etkisine sekonder olarak meydana gelmektedir. Özellikle Drope-

ridol ve N_2O 'nun etkilerini potansiyalize eder.²⁵ (P.Kurka 1978).

Hayvan deneylerinde de droperidol ile olan karşılıklı potansiyalizasyon Haefely ve arkadaşları, N_2O ile potansiyalizasyon ise Gogulok ve Stumpf'un incelemelerinde ispatlanmıştır.

Terapötik dozla, zararlı ve letal tesir gösteren dozlar arasındaki büyük fark, özellikle flunitrazepam için çok fazladır.

Yeterli bir anestezi için gerekli dozlama hasta başına 0,4 mg ile 3 mg. arasında değişmektedir. Tabii bu arada diğer ilaçlarla olan değişik kombinasyonlar da nazarı dikkate alınmalıdır.

Hem dehidrobenzperidol, hem de flunitrazepam beynin Diensefal, mezensefal ve limbik yapılarını etkiliyebildiklerinden bu iki ilaç özellikle kombinasyon anestezisi için uygun görülmektedir.

Bu ilaçlar ağrının algılanmasını ve ağrının bertaraf edilme şeklini değiştirirler. Ancak analjezik değildirler. Analjezik olarak bahsedilen kombinasyonlar için birçok ilaç öngörülmektedir. Nöroleptoanaljezi çerçevesi dahilinde uzun zamandan beri kesin yerini koruyan fentanil'gene uzun zamandan beri gerçek değeri anlaşılmıyan azotprotoksit, ketamin, pentozosin. Fentanilazotprotoksit ve ketamin aynı zamanda gerçek anesteziik etki gösterdiklerinden P.Kurka bu ilaçlarla özel olarak ilgilenmiştir.

Fentanil nöroleptoanaljezide kullanılan analjezik bir ilaçtır.

Barth ve Bochel'e göre N_2O , Dehidrobenzperidol ve

flunitrazepamla kombinasyonunda potansiyalizasyon yanında narkotik etkisini de sürdüren tek analjezik ilaçtır.

Hayvansal deneylerde izlenen Ro-5-4200 ile Droperidol ve Ro-5-4200 ile azot protoksit arasındaki karşılıklı tesirin insanlarda gerçek bir potansiyalizasyon mu, yoksa sadece etkilerin toplamı mı olduğuna çok zor karar verilebilmektedir.

Ketamin nöroleptoanaljeziye ait ilaçlarla kombine edilmektedir. Szappayos ve arkadaşları hızlı etkisini analjeziye ve zayıf tesirini respiratuar ve kardiyak sisteme atfetmektedirler. Daha sonraları De Castro tarafından Ro-5-4200'ün fentanil veya ketaminle kombinasyonu ataranaljezi olarak tanımlanmıştır.

Vontin ve arkadaşları bu tekniği daha da geliştirmişler ve Ro-5-4200/ketamin kombinasyonunun PCO_2 , PH ve baz dengesinde en az postoperatif değişikliği gösterdiklerini ispatlamışlardır.

P.Kurka 1972'den beri Ro-5-4200'u ketamin ile kombine etmiş ve bu sahadaki çalışmalarını 1974'te Bremende ve 1975'te Viyana'da açıklamıştır.

FLUNITRAZEPAM'IN PREMEDİKASYON VE ENDÜKSİYONDAKİ YERİ

Medikal olarak premedikasyon ameliyattan bir gece önce hastane personeli ve doktorların psikolojik ihtimamları ile başlar. Premedikasyonun amacı, hastaya sakin bir gece sağlamaktır. Böylece bir gün sonraki ameliyatı iyimser ve güvenli bir şekilde karşılayabilecektir. Bu amaçla flunitrazepamı kullandık. Primer ağrısı olmayan, kadın ve erkek hastalara bir gece önce saat 22'de takriben 2 mg. flunitrazepam P.O. verilmiş, ertesi sabah saat 7.30'da şu soruların cevabı istenmiştir:

1- Nasıl uyudunuz ?

2- Tablet alınışı ve uykuya dalış arasındaki süre ne kadardır ?

3- Kesiksiz bir uyku uyudunuz mu, yoksa arada sırada uykunuzdan uyandınız mı ?

4- Sabah kendiliğinizden mi uyandınız, yoksa hastabakıcı mı uyandırdı ?

Hastaların çoğunluğu (% 85) iyi veya çok iyi uyumuşlardır.

Flunitrazepam'ın üstünlüğü özellikle operasyon öncesi intramusküler premedikasyonda görülmektedir. Ameliyat gününün sabahı hastaların % 90'ında 2 mg. İ.M flunitrazepamdan sonra bariz bir yatışma olmuş hatta hafif bir temasla uyandırılabilirler bir uyku görülmüştür.

İlacın tesiri 20-40 dakika içinde çok seri bir şekilde ortaya çıkmış ve anestezi verilisinden 2-3 saat sonrasına kadar sürmüştür. Çalışmalarımız premedikasyonda olduğu gibi endüksiyonda da Ro-5-4200'ün sabit bir yer işgal ettiğini göstermektedir.

MATERYAL VE METOD

İnceleme değişik cerrahi kliniklere ait 100 hasta üzerinde (genel anestezi altında), 45 hastada spinal anestezi de yardımcı olarak flunitrazepam'ın toleransı araştırıldı.

Genel anestezi uygulanan hastalarımızda premedikasyon ve endüksiyon amacı ile florlu bir benzodiazepin olan Ro-5-4200(flunitrazepam,Rohypnol) kullanıldı.

Ayrıca diazepam ve sodium thiopentone ile endüksiyonda postoperatif kusmalar mukayese edildi.Cerrahi hastaların yaş ortalaması (en genç ve en yaşlı),ameliyat ortalama süreleri(en kısa ve en uzun) tesbit edildi.Ameliyat süresince kardiovasküler değişiklikler basit yöntemlerle incelendi.

Endüksiyonda kullanılan diğer iki ajan ile(Diazepam) ve(sodyum thiopentone) mukayesesi tablo şeklinde sunuldu.Yine her iki ajan'ın kusma refleksi ile ilişkileri tablo ile gösterildi.

Endüksiyonu müteakip rutin olarak bütün hastalarımızda anesteziye halothan + O₂ ile devam edildi.

Cerrahi hastalarımızın kliniklere göre dağılımı şöyle idi:

	VAKA SAYISI
Ortopedi ve Travmatoloji	36
Genel Cerrahi	24
Göğüs-Kalp-Damar	10
Kadın-Doğum	8
Nöroşirürji	8
Üroloji	8
K.B.B.	4
Genel Cerrahisi	2

TOPLAM : 100

Kliniklerin Yaşı Göre Dağılımı :

	En Genç H.	En Yaşlı H.	Yaş Orta.
Ortopedi ve Travmatoloji	10	62	30,5
Genel Cerrahi	17	55	37,5
Göğüs-Kalp-Damar	12	47	27,8
Kadın Doğum	22	60	43,5
Nöroşirürjic	20	40	32,5
Üroloji	18	55	36,5
K.B.B.	15	45	30,5
Çene Cerrahisi	12	70	41

Kliniklerin Cerrahi Girişim Süresine(dk) Göre Dağılımı :

	En Kısa Girişim dk.	En Uzun Girişim dk.	Girişim Ortalama.dk.
Ortopedi Ve Travmatoloji	35	135	40,7
Genel Cerrahi	40	180	105
Göğüs-Kalp-Damar	40	150	101
Kadın Doğum	120	150	135
Nöroşirürjic	90	195	125
Üroloji	60	90	60
K.B.B.	35	135	80
Çene Cerrahisi	105	150	127,5

Ro-5-4200 2 mg.aktif maddenin dehidrate alkol,benzil alkol,propilen glikol q.s,PH 4,3 $\pm$ 0,5 bir solüsyon içinde hazırlandığı ampuller içinde verilmiştir.Bu karışım ayrıca 1 ml.steril suyla karıştırılarak 2 mg.aktif madde toplam 2 ml.'lik bir solüsyon halinde hastalara uygulanmıştır.

Enjeksiyon bazı vakalarda direkt olarak el veya kol venası içine,bazı durumlarda ise hızlı akan bir serum sıvısının tüpü içine verilmiştir.Amaç venada ağrı veya tromboflebite sebep olabilecek bir irritasyonun araştırıl-

ması idi.Çünkü bu tür komplikasyonlar diazepam'ın intra-venöz enjeksiyonundan sonra sıklıkla ortaya çıkmaktadır.

Değişik cerrahi kliniklere ait değişik cerrahi girişimlere tabi tutulan 100 hastaya bu drogla endüksiyon yapıldı.Bunlar 30-45 dakika önce atropin 1/2 mg + Ro-5-4200 2 mg ile İ.M premedikasyona tabii tutulmuşlardır.Ro- 5 - 4200 her defasında 0,5 mg'lık dozlarda verildi ve uykuyu sağlayacak-total miktar ve uykuya dalma süresi not edildi.Ertesi sabah operasyondan önce,operasyon sırasında ve operasyondan sonra amnezi için sorguya çekildi.Operasyonun ilk ve müteakip saatleri süresince gerekli adale gevşetici miktarı ve postoperatif kusma frekansı kaydedildi.Sonuçlar endüksiyon ajanı olarak diazepam veya thiopentonun kullanıldığı gruplardaki sonuçlarla mukayese edildi.Tüm serilerde anestezi idamesi halothan+ O₂ ile sürdürüldü.İlave analjezi kullanılmadı.Entübasyonu müteakip ameliyat süresince adale gevşetici olarak pancuranium hydrobromide(pavulon)uygulandı.

B U L G U L A R

Enjeksiyonda Ağrı : Dilüe edilmemiş Ro-5-4200 el üzerine(İ.V) direkt olarak verildiğinde ağrıya sebep oldu. Tromboflebit görülmedi.Bizim kanımızca Ro-5-4200'ün sebep olduğu ağrı diazepam'ın uyku dozunun sebep olduğu ağrıdan daha azdı.Ağrı Ro-5-4200 veya diazepam'ın direkt olarak hızlı akan bir enfüzyona enjeksiyonu ile önlenabilir.

Ro-5-4200 ile uykuya dalma ve uyku süresi premedikasyon yapılmış yetişkinlerde uyku sağlamak için gerekli İ.V.Ro-5-4200 dozu 2,5-1 mg.arasında değişiyordu.Uyku son enjeksiyon bitiminden 2-3 dakika sonra sağlandı.Bu süre diazepam'ın uyku dozunun sağladığı süreden daha kısadır. Diazepam'da olduğu gibi peltak konuşma ve paralel nistagmus kaydedildi.Genel kanı hastaların gayet rahat ve gevşemiş bir ruh haliyle uykuya daldıkları merkezindeydi.Daha yüksek dozlara gerek gösteren birkaç hasta,daha önce aylarca diazepam veya benzeri bir ilaç kullanmaktaydı.Ayrıca Ro-5-4200 yaş ile ters orantılı olduğu anlaşıldı.Yaşlı ve düşkün şahıslar için 1-1,5 mg. Ro-5-4200 kafi geldi. Gençler ve çocukların daha dirençli oldukları şahsa bağlı olarak Ro-5-4200 dozu bunlarda 2-3 mg'a kadar çıktığı görüldü.Kısa girişimlere maruz kalan 20 vakada Ro-5-4200 ile uyuma süresi 20-40 dakika arasında değişiyordu.

Hastalar ağrılı stimuluslara bir an cevap verdikten sonra tekrar uyumakta ve daha sonra bu olayı hatırlamadılar.Bu olgu bizim diazepam ile olan deneyimlerimize de benzerlik göstermektedir.Ro-5-4200'ün uyku endüksiyonu di-

azepam'dan daha çabuk olmakla beraber, uyku süresi genellikle aynıydı. Diazepam endüksiyonu yapılan vakaların % 25 inde ilacın enjeksiyonundan kısa bir süre öncesini hatırlamadılar. Bunlar operasyon masasına yatırıldıkları anı, enjeksiyonu da hatırlamadılar. Bu tür amnezi thiopentanda çok düşüktür. Ro-5-4200'de ise amnezi diazepam ile thiopentan arasında olduğu görüldü. Bununla beraber post-operatuar amnezi her iki benzodiazepin serisinde yaklaşık aynı oranda idi; % 96, % 92.

Endüksiyonda kullanılan drog.	Preendüksiyon		Ameliyatı hatırlama	Postoperatif	
	No	amnezi %		No	amnezi %
Diazepam 50 has.	15	30	0	48	96
Ro-5-4200 50 has.	1	2	0	46	92
Thiopento-50 has.	4	8	2	35	70
ne					

Bu oran thiopentone serisinde daha düşüktür. Thiopentone serisinde 2 hasta ameliyat edildiklerini ve gırtlaklarına tüp sokulduğunu bir sis perdesi ardından hatırladıklarını bildirdiler.

Buna karşılık spinal anestezi yapılan bir grup ortopedik ve ürolojik hastada girişim öncesi ve girişim süresince 2-3 mg. Ro-5-4200 perfüzyon setinden fraksiyone olarak verildi. Ameliyatı müteakip hastalara birşey hatırlayıp hatırlamadıkları soruldu. Çoğunluğu % 90 hiçbirşey hatırlamadıklarını, hatta ameliyat olup olmadıklarını dahi bilemeyeceklerini (inanmıyanlar dahi vardı) söylediler.

Ro-5-4200 endüksiyonundan sonra kas relaksasyonu

için kullandığımız pancuranium hydrobromide'ın anlamlı olarak potansiyalize edildiği gözlemlendi.

Bize göre Ro-5-4200 anestezide rutin olarak kullandığımız bütün ajanları potansiyalize etmektedir. Bilinen bir kalp hastalığı olmayan normotensif hastalarda relaksan verilmeden ve entübasyon yapılmadan önce uyku sağlandığında hafif bir kan basıncı düşmesi ve nabız azalması görüldü.

Hipertansif hastalarda bu düşüş 10-20 mmHg. ve nabızda 5-20 vuruş/dk. idi.

Solunum hızı, tidal volümde hafif bir azalma dışında değişmedi.

		V. Sayısı	
Sistolik Arteriyel Tansiyon	Değişmedi	56	
	Azaldı	40	11,5 mmHg.
	Arttı	4	20 mmHg.
Nabız Sayısı	Değişmedi	72	
	Bradikardi	24	10,5 vuruş
	Taşikardi	4	20 vuruş
Diğer ritm bozuklukları Yok			

Toplam:100

Ro-5-4200'den sonra post-operatif kusma :

Post-operatif kusma frekansının her üç grupta da eşit olduğu görüldü. Bu üç seri hastada da anestezi tekniği ve cerrahi prosedürler farklı değildi.

Endüksiyonda kullanılan drog		No	%
Diazepam	50 hasta	16	32
Ro-5-4200	50 "	18	36
Thiopentone	50 "	17	34

Spinal anesteziye yardımcı olarak uygulanan flunitrazepam'ın toleransı ortopedi ve travmatoloji ile üroloji cerrahisinde incelendi. Hastanemizde spinal anestezi, alt ekstremitelerde ve küçük basende yapılan cerrahi girişimlerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tekniğin basitliği, ameliyat şartlarının iyi olması bu metodun başarıyla kullanılmasını sağlamaktadır. Bu arada bazen hastaları özellikle uzun girişimlerde ve aşırı anksiyete durumunda hafifçe uyutmak gerekli olmaktadır.

Çalışmalarımızda flunitrazepamı bu amaçla da kullandık.

45 spinal anesteziye (23 ürolojik cerrahi, 22 ortopedi ve travmatoloji) vakalarının 30'unda flunitrazepam uygulandı. 15 hastaya diazepam tatbik edildi.

Ortalama yaş 55, cinsiyet 15 kadın, 30 erkekti. Pre-medikasyon mevcudiyeti veya olmaması hâli her iki seri için de eşdeğerdedir.

15 vakada flunitrazepam spinal anesteziye önce uygulanmış, 7 vakada ise ilk enjeksiyon girişim esnasında yapılmıştır. Başlangıç dozu direkt intravenöz olmak kaydı ile 15 dakikada 1 mg. ve 0,5 mg'dır. 15 vakada sadece tek enjeksiyon yapılmıştır.

Cerrahi girişim süresi ortalama $107,5 \pm 45$ dakika arasında gerçekleşmiştir.

Spinal anestezi hiperbarik solusyonla (Novacaine Corbasil) ile gerçekleştirildi.

Sonuçta klinik bakımdan flunitrazepam uygulaması hiçbir zaman yardımcı solunum gerektirmedi. Hemodinamik bakımdan başlangıçtaki arteriyel tansiyon cerrahi girişim sırasındaki tansiyonla mukayese edildi. Ortalama $144,5$ mm Hg $\pm 27,4$ idi. 17 vakaya vazopressör uygulandı.

Flunitrazepam uygulanan hastalar ile başka grup benzodiazepin tatbik edilen hastalar arasında arteriyel tansiyon düşmesi arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı.

Flunitrazepam genellikle uzun ve ciddi ameliyat vakalarına verildiğinden, birbirine benzer cerrahi girişimlerde 90 dakikalık bir süre için 12 flunitrazepam'lı ve 15 flunitrazepamsız girişimi mukayese ettik. Bu durumda tansiyon düşüşü her iki grupta hemen hemen aynıydı:

Flunitrazepam'lı Seri : $42,5(\pm 27)$ mmHg.

Flunitrazepamsız Seri : $42,6(\pm 25)$ mmHg.

Sonuç olarak spinal anestezide flunitrazepam uygulaması herhangi bir komplikasyona sebep olmamıştır. İlaç tesirli bulunmuş ve tam bir amnezi sağlamıştır.

Aynı derecede önemli cerrahi girişimlerde flunitrazepam spinal anestezideye bağlı tansiyon düşüşünü daha da arttırmamıştır.

T A R T I Ş M A

Endüksiyon Ajanı Olarak Benzodiazepinler :

Ro-5-4200 intravenöz yolla verilebilen bir florlu benzodiazepindir.Bu yolla 1-3 mg $\pm$ 0,5 daha önce premedikasyon yapılmış yetişkin hastalara verildiğinde bir dakikadan daha kısa bir sürede minimal kardiovasküler depresyon riskiyle anestezi sağlamaktadır.Bu özellik Ro-5-4200 ü günümüzde mevcut en güçlü intravenöz endüksiyon ajanı yapmaktadır.Endüksiyon dozu diazepam'ın 1/10'u,thiopentone'un ise 1/200'dür.

Uyku endüksiyonu diazepamdan daha çabuk ve daha emindir.Ro-5-4200'ün bu son derece yüksek potansı benzo-diazepinlerin kimyasal olarak yapılarına nitro grubu ve flour atomunun girmesi ile hipnotik özelliklerinin potansiyalize edilmesine bağlıdır.

Benzodiazepinlerin i.V.barbitüratlara göre dezavantajı genellikle değişik dozlarda endüksiyon ajanı olarak kullanılmasıdır.Daha önce trankilizan olarak alanların daha yüksek Ro-5-4200 dozuna gereksinme gösterdiklerini kaydettik.

Önceleri anksiyolitik olarak kullanılan benzodiazepinlerin daha sonra değerli bir sedatif ve hipnotik oldukları görüldü(Goodmann ve Gilman 1971)⁵

Diğer hipnotiklerin tersine bu ajanlar REM periyodunu değiştirmeden uyku sağlamaktadırlar.Diğer hipnotiklerin bırakılmasıyla meydana gelen REM periyodu artışları rüya ve kabusların artması,benzodiazepinlerin bırakılmasıyla görülmez(Kales ve Arkd.1968,1970,1971)⁷

Benzodiazepinlerin bu değerli özellikleri muhtemelen (Cappel ve Arkd.1972)³ ketamin anestezisinden sonraki kötü rüyaların ve kabusların kontrolünde flunitrazepam'ın diğer merkezi sinir sistemi depressanlarından daha güçlü olduğu yönündeki bulgularıyla bağlantılı olabilir.Dolayısıyla benzodiazepinler özellikle flunitrazepam değişik genel anestezi tekniklerinden sonraki kötü rüya ve kabusların önlenmesinde çok yararlı ajanlar olmaktadır.

Enjeksiyonda Ağrı :

Çeşitli yazarlar diazepam enjeksiyonuna bağlı olarak vena boyunca lokal bir ağrı tarif etmektedirler. (Mc.Clish 1966,Stovner ve Andresen 1977)^{9,11}.

Ro-5-4200 enjeksiyonunda hissedilen ağrı da diazepamdan sonra olana benzemekte ve bu durum muhtemelen her iki ilaçta da müşterek çözücü propilen glikole bağlanmaktadır.

Bizim bulgularımızda Ro-5-4200 deki ağrının,diazepamı nazaran daha az olmasının sebebi çözücünün Ro-5-4200 kullanıldığında 2 ml'den az,diazepam kullanıldığında 4 ml civarında olmasından ileri gelmektedir.Her iki ilacın da hızlı akan bir enfüzyonun içine enjekte edilmesi ile ağrı ve venöz trombozları önlenmektedir.

Ro-5-4200 den sonraki amnezi,post-operatif kusma ve relaksanların dozu :

Intravenöz diazepamın amnezik tesiri gayet iyi bilinmektedir(Stovner ve Andresen 1967,Brown ve Dundee 1968)¹⁻¹¹.

Mevcut araştırma Ro-5-4200'ün diazepamdan daha az amnezi yaptığını ortaya koymuştur.

Post-operatif kusmanın bu üç ilaçta da aynı frekansta olması sürpriz olmamıştır.

Diazepamla anestezi endüksiyonunun, adale gevşetici dozunu % 10 daha az gerektirdiği daha önce bulunmuştu. (Stovner ve Arkd.1971)¹¹

Bu muhtemelen barbitüratlarda olmayan bir özellikten yani benzodiazepinlerin belirgin merkezi adale gevşetici tesirinden ileri gelmektedir(Rhandall ve Arkd.1961, Hamilton 1967)^{22,6}

Halvah'ın araştırmaları Ro-5-4200'ün hipnotik tesirinin diazepamdan daha fazla, adale gevşetici tesirinin ise daha az olduğunu göstermiştir.

Benzodiazepinlerin kardiovasküler tesirleri :

Diazepamla uyku endüksiyonu esnasında barbitüratlardan daha az kardiovasküler depresyon yaptığı daha önce de belirtilmişti. Bu varsayım ciddi kalp hastalıkları için açık kalp ameliyatlarına gelen hastalardaki endüksiyon sırasında yapılmış olan araştırmalarla da teyid edilmiştir. (Knapp ve Fiero 1970, 1972, Gattiker 1971)⁸

Bizim sonuçlarımızda Vega'nın¹² (1972) bulguları gibi Ro-5-4200'ün i.v yolla verildiğinde kardiovasküler komplikasyon yapmaksızın çabuk anestezi sağlayan bir ilaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu ilacı klinik çalışmalarda kullanan araştırmacıların çoğuna göre^{1,9,11,13,22,28} hemodinamik tesir son derece düşüktür.

Flunitrazepam'ın i.v uygulamasında genel olarak periferik arteriyel basınçta geçici ve hafif bir azalma ve bunun sonucunda sistolik ve daha az olmak üzere diastolik

basıncıta bir düşme görülebilir. Arteriyel basınç 10 dakika içinde stabilize olur. Pulmoner arteriyel basınçta da aynı düşüş beklenebilir. Merkezi venöz basınç değişmez. Periferik vasküler rezistans azalır. Flunitrazepam'ın myokard üzerine hiçbir zararlı tesiri yoktur.

Kalp ritmi sabit kalır ve gerek EKG'de, gerekse apexogramda hiçbir değişme söz konusu olmaz. Dakika haciminde bir azalma görülebilir, fakat bu azalma klinik yönden anlamlı değildir. Kardiyak kontraktilite göstergeleri tamamen değişmemiş olarak kalır.

Sodyum thiopentone kıyasla kardiyak toleransı çok üstün olan Ro-5-4200 bu özelliğinden dolayı gerek kardiyak hastalar, gerekse yüksek riskli hastalar için birinci seçenektir.

Ro-5-4200 aynı zamanda bazı morfinomimetik ilaçların sebep olduğu taşikardi gibi istenmeyen kardiovasküler tesirlerini gideren bir ajandır.

Şurası önemle hatırlanmalıdır ki flunitrazepam'ın meydana getirdiği anestezi birkaç saniyede değil, birkaç dakikada oluşur. Bu bakımdan enjeksiyonun tekrarı için bir sürenin geçmesi beklenmelidir. Böylece sürdozaj riski ortadan kalkmış olur.

Buna mukabil anestezi süresi gerek diazepam, gerekse barbitüratlara nazaran daha uzundur. Bu süre içinde solunum depresyonu genellikle bir sorun teşkil etmez ve hızla normal sınırlar içine giren hafif bir tansiyon düşmesi görülebilir.

Flunitrazepam'in tek başına analjezik tesiri yoktur. Ancak analjezikleri çok güçlü bir şekilde potansiyalize eder. Flunitrazepam'in adale gevşetici bir özelliği vardır ve bunun belirtisi olarak alt maksillerde düşme ve pulmoner ensüflasyonda kolaylık görülür. Bu tesiri kürarı zanların etkisine katkıda bulunur.

Flunitrazepam'in tüm operatuar devreyi, bazan da post-operatuar periyodu kapsayan bir amnezik tesiri vardır. Uyanma rahat ve kolaydır. Sakin ve tedrici bir şekilde gelişir. Anestezinin bitmesini takip eden 2-3 saat süresince amnezi ile beraber uyku ve sonra bir uyuklama görülür. Uyanma sırasında bulantı ve kusma seyrek görülür.

Flunitrazepam bazı endikasyonlarda tek başına uygulanabilir. Az ağırlı küçük cerrahi girişimler ve teşhis araştırmaları gibi. Böylece hafif bir anestezi sağlanmış olur. Bu metod endoskopiler, kardiak teşhis girişimleri için kullanılmaktadır. Tüm vakalarda devam eden bir uyuklama söz konusudur.

S O N U Ç

Flunitrazepam enjeksiyonunda yaklaşık beş dakika sonra sakin ama hafif bir uyku meydana geldi. Daha önce bir morfinomimetik enjeksiyonu ile bu süre daha kısaltılabilir (30-60 saniye).

Bu teknik ayrıca daha derin bir anestezi sağlamaktadır. Uyku süresi ortalama 90 dakikadır. Bununla beraber kısa girişimlerde 1,5 saatin altında uyanma sağlandı.

85 vakada uyku tatminkar bulundu. 15 hastada gereğinden hafif anestezi belirtileri görüldü (taşikardi, terleme).

Uyanma, hiçbir stimülasyon olmaksızın halothane uygulamasının kesilmesinden yaklaşık 10 dakika sonra oldu. Bu sakin bir uyanıştı ve hiçbir solunum depresyonu yoktu.

Hastada belirgin bir kayıtsızlık vardı, fakat dezoriantasyon yoktu.

Nihayet uyumadan hemen önce ve uyandığı an ile ilgili olaylara karşı hemen hemen tamamen bir amneziyi de ilave etmek gerekir.

Arteriyel tansiyon gerek endüksiyon, gerek preoperatuar safhada dikkat çekici bir şekilde sabit kaldı.

Vakalarımızda kaydedilen en büyük tansiyon değişimi kayıtları % 20 düzeyinde idi. Hiçbir zaman arteriyel hipertansiyon görülmeydi. Hiçbir elektrokardioskopik değişim kaydedilmedi.

Flunitrazepam'ın solunum üzerine tesiri çok azdır. Bununla beraber, daha önce morfinomimetik bir ilaç uygulan-

dığında hacim ve frekans bakımından apne'ye kadar varabilen bir solunum depresyonu meydana gelebilmektedir.

Uyanış;ilk dakikadan itibaren solunum gayet tatminkardı.Ve çabuk bir extübasyona imkan vermekteydi.

Myorölaksanlarla belirgin bir potansiyalizasyon dikkati çekti.Allerjik tipte bir belirti görülmemiştir.Enjeksiyon sırasında birkaç vakada vena boyunca yanma hissi rastlanmıştır.

Endüksiyonun ve anestezinin kalitesi vakaların % 80'inde tatminkar olarak bulunmuştur.Vakaların % 20'sinde anestezi net bir şekilde yetersiz kalmıştır.

Başarısız olarak nitelenen anestezilerin büyük bir kısmında premedikasyonun yapılmamış olması göz önüne alındığında flunitrazepam'ın sağladığı uykunun kalitesinde premedikasyonun önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Daha önce diğer araştırmacılar tarafından ortaya konan kardiovaskülatuar stabilite bizim çalışmalarımızla da teyid edilmektedir.Bu nitelik özellikle hassas,yorgun ve yaşlı hastalara,hele uzun ve zor bir cerrahi girişim yapılacağı zaman çok önemlidir.

Morfinomimetiklerle ilgili olarak açıklamamız gereken iki nokta mevcuttur.Bir taraftan flunitrazepamla uygulandığında morfinomimetiklerin endüksiyonu hızlandırıcı ve uykuyu derileştirici rolü olduğunu gördük,diğer taraftan flunitrazepam'ın morfinomimetiklerle kombine edildiğinde bu sonucunun dozunda anlamlı bir azaltma ve özellikle kardiovasküler yan tesirlerinden kaçınma imkanı sağladığını müşahade ettik.

Ö Z E T

Flunitrazepam güçlü hipnosedatif ve amnezik tesiri sayesinde bir morfinomimetikle beraber yararlı bir ilaçtır. Bu şekilde cerrahi girişimler için yeterli bir anestezi, analjezi ve rölaksasyon elde edilir.

Flunitrazepam diğer ilaçların dozunun azaltılmasını sağlayarak uzun süreli girişimler için uygun bir hipnotiktir.

Flunitrazepam kardiyak toleransının çok üstün olduğundan dolayı gerek kardiyak hastalar, gerekse yüksek riskli hastalar için ilk seçenektir. Tesir süresi 1-2 saat arasındır.

Flunitrazepam orta ve uzun süreli cerrahi girişimlerde, genel durumu çok kötü hastalarda bile çok uygun bir ilaçtır.

L I T E R A T Ü R

- 1 - BROWN, S.S. and DUNDEE, J.W. (1968)
Clinical studies of induction agents. XXV. Diazepam.
Brit. J. Anaesth. 40, 108.
- 2 - CASTRO, J. De (1972)
Atar-Analgesia with Ro-5-4200, pancuronium and ketamine. Symposium No. 4. Abstracts. 5 Wld. Congr. Anaesth. Kyoto. 1972. Excerpta Medica p. 18.
- 3 - COPPEL, D.I., BOVILL, J.G. and DUNDEE, J.W. (1972)
The "taming" of ketamine. Abst. 5 Wld. Congr. Anaesth. Kyoto 1972. Excerpta Medica, p. 92.
- 4 - FRIEDBERG, G.K. (1966)
Diseases of the Heart. W.B. Saunders, London, p. 241.
- 5 - GOODMAN, I., S. and GILMAN, A. (1971)
The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan, New York. p. 132.
- 6 - HAMILTON, J.T. (1967)
Muscle relaxant activity of chlordiazepoxide and diazepam. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 45, 191.
- 7 - KALES, J., KALES, A., BIXLER, E.O. and SLYE, E.S. (1971)
Effects of placebo and flurazepam on sleep pattern in insomnic subjects. Clin. Pharmacol. Therap. 12, 691.
- 8 - KNAPP, R.B. and FIERRO, I., (1972)
Comparison of benzodiazepine derivatives with barbiturates as induction agents in cardiopulmonary disease. Abstr. 5. Wld. Congr. Anaesth. Kyoto, 1972. F 9/101. Excerpta Medica, p. 89.

- 9 - Mc CLISH, A. (1966)

Diazepam as an intravenous induction agent. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 13, 562.

- 10- SILLERS, B. R. (1968)

Irritant properties of diazepam. *Brit. Dent. J.* 124, 295.

- 11- STOVNER, J. and ENDRESEN, R. (1967)

Intravenous anaesthesia with diazepam. *Proc. II. Europ. Congr. Anaesth.* 2, 223.

- 12- VEGA, D. (1972)

Technique of intravenous general anaesthesia utilizing a new benzodiazepine (Ro-5-4200), procaine and succinylcholine. *Abstr. 5. Wld. Congr. Anaesth. Kyoto, 1972. F. 10/123, p. 102.*

- 13- HALDEMANN, G., WUEST, H. P., HOSSLI, G., SCHAER, H. :

Die Wirkung von Flunitrazepam ("Rohypnol") als praemedikation und Anaesthetikum auf die Haemodynamik bei Kreislauf gesunden Patienten; in : Bisherige Erfahrungen mit 'Rohypnol' (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, pp. 74-83. Ed. W. Hügin, G. Hossli, M. Gemperle, Basle : Editions 'Roche', 1976.

- 14- KORTILLA, K. :

The effect of Diazepam, Flunitrazepam and Droperidol with an Analgesic on Blood Pressure and Heart Rate in Man. *Arzneim. Forsch.* 25, 1303-1306 (1975).

- 15- RIFAT, K., BOLOMEY, M. :

Les effect cardio-vasculaires du 'Rohypnol' utilisé comme agent d'induction anesthésique; in: Bisherige Erfahrungen mit 'Rohypnol' (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, pp. 84-97. Ed. W. Hügin, G. Hossli, M. Gemperle. Basle: Editions 'Roche', 1976.

16- KURKA, P. :

Klinische Erfahrungen mit Flunitrazepamkombinationsnarkosen; in: Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie. Vol. 17. p. 169. Ed. F. W. Ahnefeld, H. Bergmann, C. Burri, W. Dick, I. Halmagyi, G. Hossli, E. Rügheimer, Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1978.

17- GAUER, E. F., DITTMANN, M., RUEGGER, R., WOLFF, G. :

Erfahrungen mit Flunitrazepam bei langzeitbeatmeten Patienten mit besonderer Berücksichtigung der Haemodynamischen Auswirkungen; in: Bisherige Erfahrungen mit 'Rohypnol' (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie. p. 181. Ed. W. Hügin, G. Hossli, M. Gemperle. Basle: Editiones 'Roche' 1976.

18- BENKE, A., BALOGH, A., REICH-HILSCHER, B. :

Der Einfluss von Flunitrazepam ('Rohypnol') auf die Atmung. Wien Klin. Wochenschr. 87, 656-658 (1975).

19- DIECKMANN, W., FRANK, W., SCHLOTTER, C. :

Der Einfluss von 'Rohypnol' auf die Atmung; in: Bisherige Erfahrungen mit 'Rohypnol' (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, pp. 64-71. Ed. W. Hügin, G. Hossli, M. Gemperle. Basle : Editiones 'Roche', 1976.

20- LOTZ, P., SCHMITZ, J. E., FISSELER, A., AHNEFELD, F. W. :

Der Einfluss von 'Rohypnol' auf Sauerstoffverbrauch, Lungenventilation und Herzarbeitsindex beim Erwachsenen. Paper, Zentraleuropäischer Anaesthesie Kongress, Geneva, 13-16.9.1977.

- 21- SCHMITZ, J.E., LOTZ, P., BOCK, K.H., FISSELER, A., AHNEFELD, F.W. :

Auswirkungen des Flunitrazepam auf die Atmung; in
'Rohypnol' (Flunitrazepam). Pharmakologische Grundlagen
Klinische Anwendung, Vol. 17, pp. 67-81. Ed. F.W. Ahnefeld,
H. Bergmann, C. Burri, W. Dick, M. Halmagyi, G. Hossli, E. Rügheimer.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1978.

- 22- RANDALL, L.O., HEESE, G.E., BAGDON, R.E., BANZIGER, R., BORIS, A., MOE, R.A. and ABRAHAMS, N.B. (1961).

Pharmacological and clinical studies on Valium, a new
psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class.
Curr. Ther. Res. 3, 405.

- 23- WICKSTROM, E. :

Double-blind study of flunitrazepam and mandrax,
Anaesthesist, 23, 90 (1974).

- 24- SCHWANDER, D., SIRYS, A., MARCO, R., BORT, A. :

Emploi de Ro-5-4200 chez les patients a risque eleve
- 4e cong Europ Anesth. Madrid.

- 25- P, KURKA. :

Pharmakologische Grundlagen Klinische Grundlagen
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978.

- 26- BRÜCKNER, J.B. :

Pharmakologische Grundlagen Klinische Anwendung
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978.

- 27- PFENNINGER, E.G. :

Neuroanaesthesiologische Abteilung (Leitung : Oberarzt
M. Dahmen) der Neurochirurgischen Klinik (Chefarzt:
Prof. Dr. Med. K. Schmidt) der Universität Ulm im BKH
Günzburg.

- 28- PASCH, Th., und RUGHEIMER, E. :
Pharmakologische Grundlagen Klinische Anwendung
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978.
- 29- SCHMITZ, J. E., LOTZ, P., BOCK, K. H., FISSELER, A. und AHNEFELD,
F. W. :
Rohypnol (Flunitrazepam) Pharmakologische Grundlagen-
Klinische Anwendung. Springer Verlag Berlin Heidelberg,
New York, 1978.
- 30- BENKE, A., BALOGH, A. und REICH-HILSCHER, B. :
Sonderdruck aus Wiener Klinische Wochenschrift 87(19),
656-658 (1975)
Schriftleiter: O. Kraupp und E. Deutsch Springer-Verlag
Wien-New York.
- 31- VONTIN, H. und HELLER, W. :
Pharmakologische Grundlagen Klinische Anwendung
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1978.