

T. C.
DİYARBAKIR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
KÜRSÜSÜ
Kürsü Başkanı Doç. Dr. Meliha ERMAN

Diyarbakir Üniversitesi
Tıp Fakültesi

HALOPERİDOL VE DEHİDROBENZPERİDOL' un
Antiaritmik etkisinin araştırılması

UZMANLIK TEZİ

Diyarbakir Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Diyarbakir No : 2089
Tasnit No. : 378.242

0036397
617.9
BEY
1980

Dr. Hasan BEYDİLLİ

DİYARBAKIR, 1980

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1
TEMEL BİLGİLER.....	3
1-Haloperidol ve Dehidrobenzperidol.....	3
2-Adrenerjik Reseptör mekanizması.....	8
3-Aritmiler.....	10
MATERYEL ve METOD.....	12
BULGULAR.....	15
TARTIŞMA.....	20
ÖZET.....	24
LİTERATÜR.....	25

G İ R İ Ő

Son yıllarda anesteziyolojide değişik yöntemlerin geliştirilmesi cerrahide yeni tekniklerin uygulanmasını ve ameliyatların daha emin koşullarda yapılmasını sağlamıştır.

Cerrahi işlemden önce ve cerrahi girişim sırasında ortaya çıkan ve çıkabilecek stressin kontrol altına alınması anesteziyologun görevidir. Hastanın ileride sorun yaratabilecek her yönünü anestezi işleminden önce değerlendirmek, anestezi ajan seçimini buna göre yapmak bu görevin en önemli yanıdır. Buna göre güvenceli bir anestetik ajan aynı zamanda olası bir fizyopatolojik durumu düzeltme hünerine sahipse değeri bir kat daha artacaktır.

Üzerinde araştırma yaptığımız ilaçlar 1960 yılında bu yana nöroleptanaljezide uygulanan butirofenon grubundan haloperidol ve dehidrobenzperidol'dur. Ajite ve hemen ameliyatı gereken hastalarda premedikasyon amacıyla kullandığımız bu ilaçları, intravenöz olarak verdiğimizde hastalardaki aritmilerin kaybolduğunu gördük. Bu durumu hem elektrokardioskopta ve hemde elektrokardiografide saptadık.

Yaptığımız literatür taramasında bu ilaçların antiaritmik etkilerinin sadece bir bilim adamı tarafından araştırıldığını gördük. Bunun üzerine fakültemizin gerek göğüs kalp-damar cerrahisi ve gerekse genel cerrahi kli-

niklerindeki hastalardan aritmisi olanlarda bu ilaçları kullanma olanağı bulduk.

Amacımız yirmi yıldan bu yana anesteziyolojide, psikiyatride ve obstetrikte kullanılan bu ilaçların antiaritmik özelliğini göstermek ve ilerde sorun yaratabilecek ritm bozukluklarının düzeltilebileceğini ortaya koymaktır.

Bu arada bana, yetişmemde ve bu çalışmamda büyük emekleri geçen değerli insan Sayın Hocam Doç. Dr. Meliha ERMAN'a, kliniğindeki vakalarda bana çalışmalarında yardımcı olan Genel Cerrahi Kürsüsü Başkanı Sayın Prof. Dr. Asım DUMAN'a ve kürsümüz öğretim görevlileri Sayın Dr. Ali EREN ve Dr. Sema UÇA'ya, yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Muharrem KARAMAN ve kürsümüz asistanlarına teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

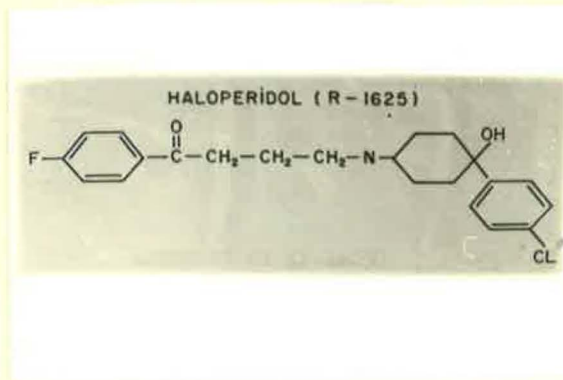
T E M E L B İ L G İ L E R

HALOPERİDOL ve DEHİDROBENZPERİDOL

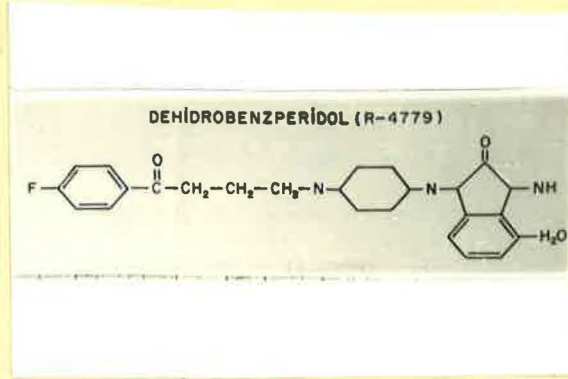
T A R İ H Ç E :

JANSSEN ve arkadaşları (20) 1956 yılında neurolepsi meydana getiren ve ağrı iletimini bloke eden Butirofenon grubunun sentezini başardılar.1958 de (13) gerekli denemeler yapıldıktan sonra 1960 yılında haloperidol ve dehidrobenzperidol'un genel anestezi de kullanılabileceğini ilan ettiler.Böylece bu ilaçlar çok geniş bir uygulama alanı buldular.Haloperidol'un günlük tüketim dozu 260 ile 300 milyona ulaştı.

KİMYASAL YAPILARI ve FİZYOLOJİK ETKİLERİ



Formül No: 1



Formül No: 2

Diğer etkili nöroleptikler gibi tersiyer amin-
dirler. Bu yüzden 10^{-7} gibi düşük konsantrasyonlarda :
• su/hava, su/lipid interfazlarında tek bir tabaka meydana
getirmeye meyillidirler. Yüzey gerilimi azaltan mad-
deler gibi etki ederler. Haloperidol ve Dehidrobenzperi-
dol'un tek tabaka meydana getirmeleri şu şekildedir:

Her bir molekül yüzeyde 80 Angström karelik bir
yer tutmak suretiyle ve her molekülün lipofilik aromatik
kısmı hava ve lipid fazına dönük olarak, hidrofilik ba-
zik parçası ise suya yapışarak interfazı sıkıca doldurur-
lar. Biyolojik yapılarda tek tabaka meydana getirme özel-
liği bu mekanizmaya dayanır.

Nöroleptik ilaçların, su bulunduran organik ve
inorganik zarların geçirgenliğini azalttıkları gösteril-
miştir. Bunun nedeni şudur:

Nöroleptik ilaç hücre zarının dış kısmını tek mo-
leküllü bir yüzey şeklinde örtüp difüzyonu sınırlar, böy-
lece zar giriş-çıkışı kontrol altına alınmış olur. Bundan

dolayısırdaki etkili nöroleptikler, etkili zar blokajı yapan ajanlardır.

Nöroleptikler bu özelliklerinden dolayı alfa reseptör bölgesini bir tabaka şeklinde işgal ettiklerinden, endojen ve eksojen katekolaminlerin etkisini bloke ederler. Böylece sempatik sinir sisteminin iletim maddesi olan adrenalin, noradrenalin ve dopaminin birer kompetitif antagonisti gibi etki ederler. Zar permeabilitesi düştüğünden katekolaminlerin alfa reseptörlerine ulaşma hızı azalmakta ve bu suretle kompetitif alfa reseptör blokajı oluşmaktadır.(19)

Butirofenonların etkisini, merkezi ve çevresel olarak ikiye ayırmak gereklidir.

ÇEVRESEL (Periferik) ETKİLERİ

Doğrudan doğruya sinapslar üzerine etki ederler. Buradaki membranların permeabilitesini azaltırlar. Bu etki aynen aminobütirik asitin etkisi gibidir. Her ikisinin formülünü karşılaştırırsak esas itibarıyla zincirlerde bir benzerlik olduğunu görürüz. Ayrıca bileşiminde bulunan keton grubu ve ' N ' halkası haloperidol ve dehidrobenzperidol'un membran permeabilitesine olan etkisini daha da artırmaktadır. Normalde aminobütirik asitin etkisini mümkün kılmak için noradrenalinin ön maddesi olan dopaminin sentezi oluşur. İşte butirofenonlar dopaminin sentezini inhibe ederler. Bu etkileri ile halope-

ridol ve dehidrobenzperidol sinaps membran permeabilitesini azaltarak iletimin zayıflamasını temin ederler.

MERKEZİ (Santral) ETKİLERİ

Subkortikal bölgeye etki ederler. Bu sahalar şunlardır:

- 1-Bazal gangliyonlar
- 2-Talamus
- 3-Subtalamus
- 4-Limbik sistem
- 5-Retiküler sistemdir.

Bu bölgelerde bir takım aracı (mediatör) maddelerin hücre dışına çıkarak etkilerini gösterdikleri kabul edilmektedir. Bu mediatör maddeler şunlardır:

- 1-Noradrenalin
- 2-Adrenalin
- 3-Dopamin
- 4-Histamindir.

Haloperidol ve dehidrobenzperidol bu maddelerin çıkışını zar permeabilitesini azaltarak önlerler.(19)

SİSTEMİK ETKİLERİ

1-Karaciğer fonksiyonları üzerine etkileri: Karaciğer üzerine toksik etkileri olmadığı gösterilmiştir.(5) (14) (17) (31)

2-Böbrek fonksiyonları üzerine etkileri:

Dakika diürezinde ve glomerul filtrasyonunda azalma olur ; Fakat diğer anestezi ajanlarla karşılaş-

tırıldıklarında daha az etkili oldukları görülmüştür.(10)

3-Kan şekeri üzerine etkileri:

Hastaların %60 ında artma,%40 ında değişiklik olmadığı gösterilmiştir.(24)

4-Serum elektrolitleri üzerine etkileri:

M.RICHTER'e (28) göre postoperatif devrede Na retansiyonu olmakta, K azalmaktadır.

5-Vücut ısısı üzerine etkileri :

Nörolept analjeziden sonra hastaların soğuktan şikayet ettikleri bildirilmiştir. Bunun nedeni postoperatif ısınma fazında hastanın uyanık olup bunu hissetmesidir. Diğer anestezi şekillerinde hasta bu devreyi uyuyarak atlatır.(27)

6-Ekstrapiramidal sistem üzerine etkileri:

Daha çok çocuklarda görülür. İnjesiyondan 12 ile 18 saat sonra ortaya çıkar.Bu arazlar benztropin veya atropin yapmakla ortadan kaldırılabilir.(26)

7-Solunum sistemi üzerine etkileri:

Dehidrobenzperidol solunum mekanığinde tipik değişiklikler yapar. (2) (3) (23) İnjesiyondan sonra solunum sayısı ve volümünde azalma olur.Genellikle ekspirasyon bozukluğu yapar.Vantilasyon perfüzyon oranı düşer. Bu bulgu dehidrobenzperidol'un solunum depresyonu yaptığını gösterir ilk karakteristik bulgudur.(3) İskelet adalelerinde rijiditeye sebebolarak solunum sistemini negatif yönde etkiler. Bu istemeyen durumlar 20 mg süksinilkolin

verilerek düzeltilir. Çizgili adalelerdeki bu rijidite butirofenonlar yalnız başlarına verildiklerinde görülmez. (Fentanyl'le birlikte verildiğinde görülür)

8-Dolaşım sistemi üzerindeki etkileri:

Periferik damarlarda tonus kaybı yapmazlar. Dolaşımı stabilize ederler. Miyorölkasan verilip entübasyon yapıldığında , önemli sayılmayacak derecede , kan basıncında ve nabız sayısında düşme görülebilir. Ancak bu durum çok kısa sürelidir. Alfa adrenerjik blokaaj yaparlar. Kalbi katekolaminlerin etkisinden korurlar.(7)

KONTRENDİKASYONLARI

1-Yenidoğan ve süt çocuklarına verilmemeli. Ekstrapiramidal araz yapabilirler.

2-Sezeryende kullanılmamalı. Plasentayı geçerek doğacak çocukta solunum problemleri yaratabilirler.

3-Obstrüksiyon, depresyon ve yetmezlik gibi problemleri olanlara kontrendikedirler.

ADRENERJİK RESEPTÖR MEKANİZMASI

DALE(11) 1906 da daha sonra ROSENBLUETH(29) yaptıkları araştırmalarla semptomimetiklerin eksite ve inhibe edici etkilerini açıklığa kavuşturmuşlardır. AHLQUIST (1) 1948 de "RESEPTÖR" kavramını ortaya attı. Bunların bölgelerini de "Alfa" ve "Beta" diye sınıflandırdı. LANDS (22) 1952 de simpatikomimetiklerin kardiyak etkilerini bu sınıflandırmaya eklemiştir. Genel ola-

rak alfa reseptörler düz kasları ve bez (gland) hücrelerini eksite ederler. Beta reseptörler ise düz kasları ve bez hücreleri inhibe, kalbi stimüle ederler.(1) Bununla beraber gerek alfa ve gerekse beta reseptörlerin barsak düz kasını gevşettikleri bilinmektedir.

SALVADOR ve arkadaşları (30) 1963 de IPM (Isopropilmetoksamin) 'in adrenerjik bloka edici özelliğini göstermişlerdir. Bu çalışmalardan sonra aynı yıl NICKERSON (25) ikinci uluslar arası farmakoloji kongresinde bir ' ÜÇÜNCÜ ' reseptörden söz etmiştir.

Reseptör tipi	Cevaplar	Agonistleri	Antagonistleri
Alfa	Düz kas (Stimülasyon) Uterus (Stimülasyon) Barsak (İnhibisyon) Niktitan zar (Stimülasyon)	Adrenalin Noradrenalin	Haloalkil- aminler Ergo alkaloidleri
Beta	Düz kas (İnhibisyon) Uterus (İnhibisyon) Barsak (İnhibisyon) Bronş düz kası (İnhibisyon) Kalp kası (Stimülasyon)	Adrenalin İsoprotterenol	DCI Nethalide
Gama	Fosforilaz aktivasyonu Glikogenoliz Yağ asitlerinin serbestleşmesi	Adrenalin Noradrenalin İsoproterenol	IPM Metoksamin

Tablo No: 1 NICKERSON' dan

A R İ T M İ L E R

Kalp hızı ve ritmdeki düzensizlikleri E.CORDAY (8) ve F.BRIAN HOFFMAN' ın (18) düşüncelerine göre sınıflandırırsak uyarma aritmileri ve iletim aritmileri adı altında iki grupta toplamak gerekecektir. Buna göre:

A-Uyarma aritmileri

1-Sino-atrial düğüm : Sinüs taşikardisi
Sinüs bradikardisi
Sinüs aritmisi
Sinüs durması

2-Atrium : Atrial ekstrasistol
Atrial taşikardi
Atrial flutter
Atrial fibrilasyon
Gizli atrial uyarma

3-Atrio-ventriküler

düğüm : Nodal kaçma
Nodal ekstrasistol
Nodal ritm
Nodal taşikardi
Atrio-ventriküler diso-
siasyon
WOLFF-PARKINSON-HITTE
sendromu

- 4- Ventriküler : Ventriküler Ekstra-
sistol
İdio Ventriküler
ritm
Ventriküler Taşikardi
Ventriküler Flatter
Ventriküler Fibrilasyon
- B- İletim Aritmileri
- 1- Sino-Atrial Düğüm : Sino-Atrial Blok
- 2- Atrium : İnter Atrial Blok
İnter Atrial Blok
- 3- Atrio-Ventriküler
Düğüm : Atrio-Ventriküler
blok
- Birinci derecede
- İkinci derecede
- Üçüncü derecede
(Tam Blok)
- 4- Ventriküler : Dal Blok (sağ, sol,
komple veya inkomple)
İnter Ventriküler blok
Periinfarktüs Blok

Şeklinde bir sıra takibedilerek özetlemek mümkündür.

MATERYEL ve METOD

Üzerinde haloperidol ve dehidrobenzperidol kullandığımız hastaları iki grupta toplamak mümkündür.

1-Cerrahi girişimi acilen gerektirenler:

Zamanın hayati değer taşıması nedeni ile gereken laboratuvar tetkiki yapmak olanağı bulamadığımız vakalardır. Bunların bir kısmında ameliyat sırasında aritmiler görülmüştür. Önce, verilen anestezi madde miktarı azaltılmış veya tamamen kesilmiş. Entübasyon tüpü kontrol edilmiş, soda-lime yenilenmiş, anestezinin yeterli derinlikte olup olmadığı araştırılmış ve nihayet hastanın akciğerleri dinlenerek sağ ve sol akciğerlerde ventilasyonun eşitliği tesbit edilmiş ve bu nedenle bir hipoksinin söz konusu olmadığından emin olunmuştur. Ayrıca miyörölsanların neden olacağı çok kısa süreli aritmiler de ekarte edilerek hastanın ventilasyonuna gereken dikkat ve özen gösterilmiştir. Tansiyon arteriyel ve nabız sürekli olarak kontrol altında tutulmuştur.

Yukarıda açıklandığı gibi alınan bütün tedbirlere rağmen aritmisi devam eden vakaların bazılarında 10 mg haloperidol, bazılarında ise 20 mg dehidrobenzperidol'u IV olarak injekte ettiğimizde çoğunlukla aritmilerin düzeldiğini gördük. Bu hastaların EKG'lerini çekmek zaman darlığı nedeni ile mümkün olamamıştır. Bunlardan sadece söz etmekle yetineceğiz.

2) Acilen ameliyata gerekmeyen vakalar:

Bu gruptaki hastaların daha önce labratuar tetkikleri yapılmış, EKG'leri çekilmiş, akciğer radyolojik olarak incelenmiş ve nihayet iç hastalıkları kürsüsünün fikri alınmış vakalardır. Ayrıca bu vakalar zamanında premedikasyonu yapılmış ve normal bulunmuş hastalardır. Operasyondan 45-60 dakika önce premedikasyon amacı ile bir grup hastaya diazem 10 mg+atropin 0,5 mg İM ; Diğer bir gruba da haloperidol 5 mg + atropin 0,5 mg İM yaptık. Bu durumda haloperidol yapılmayanlarda yapılanlara karşın daha çok hastada ameliyat sırasında aritmi gördük. Aritmi gördüğümüzde cihaz, anestezi ajan, entübasyon, miyorelaksan, anestezi derinliğine ve nihayet ventilasyonla ilgileri olmadığı anlaşıldı. Bundan sonra EKG'leri çekildi. Sonra bir kısmına haloperidol 10 mg ; diğer bir kısmına da dehidrobenzperidol 20 mg İV injekte ettik ve 20 dakika sonra EKG'lerini çektik. Her iki EKG'leri karşılaştırdık.

İndüksiyona, alışıldığı gibi, genel durumu iyi olanlarda kg başına 4 mg sodyum tiyopentan ; genel durumları iyi olmayanlarda ise 10 mg diazem İV yapılarak başlandı. Cihaz kontrolü ve gerekli tertibat alındıktan sonra her hastaya kg başına 1 mg süksinilkolin İV yapılarak hasta yeterli oranda oksijen ve inhalasyon anestezi ajanı içeren karışımla ventile edildi. Relaksasyon sağlanınca uygun bir tüple entübasyon yapıldı. Bu devrede hastaların

solunumu önce sathileşir, normal ritm bozulur ve sonra tamamen deprese olur. Genel durumu bozuk, yaşlı, solunum ve dolaşım sistemleri sağlam olmayan hastaların hipoksiye dayanma güçleri sonderece sınırlıdır. Bu nedenle çok iyi vantile edilmeleri şarttır. Genel anestezi uygulanması sırasında kullanılan anestezi ajanlarının kardiyo-respiratuar sistemler üzerine depresör etkileri vardır. Genel durumları iyi olmayan riskli hastalar üzerinde bu etkiler daha belirgindir. Haloperidol ve dehidrobenzperidol kullanmamızın nedeni bu ve buna benzer komplikasyonlardan hastayı korumaktır. Bu ilaçları hem anti aritmik özelliklerinden faydalanmak ve hemde cerrahi girişime olanak tanıyan yeterli anesteziyi sağlamak için kullandık. Etkilerini olanaklarımız ölçüsünde araştırdık ve sonuçlarını aşağıya çıkardık.

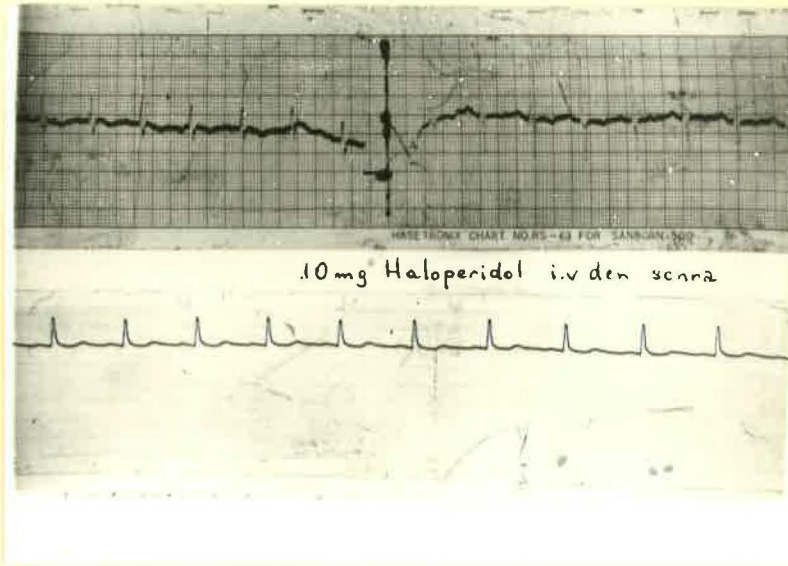
Yaş ortalamaları 47,6 olan 90 hasta üzerinde araştırma yaptık. Vakalarımızın en yaşlısı 80 , en genci ise 43 yaşında idi. Bunların 50 sinde premedikasyonda haloperidol 5 mg + atropin 0,5 mg ; 40 ında ise diazem 10 mg + atropin 0,5 mg İM kullandık. Haloperidolla premedikasyonunu yaptığımız hastalarımızdan 36 sında ameliyat sırasında aritmi görmedik. Diazemle premedikasyonunu yaptığımız hastalarımızda ise 17 sinde aritmi görmedik. Bu durumda toplam olarak 37 vakada çeşitli tiplerde aritmiler saptadık. Bunların EKG'lerini çektik. Bir kısmına 10 mg haloperidol, diğer kısmına da 20 mg dehidrobenzperidol

IV olarak injekte ettik. Ortalama 20 dakika sonra aritmilerin düzeldiğini nabız kontrolü yaparak saptadık ve ondan sonra da EKG'lerini çekerek bu durumu belgelendirdik.

B U L G U L A R

UYARIM ARİTMİSİ GRUBUNDAN:

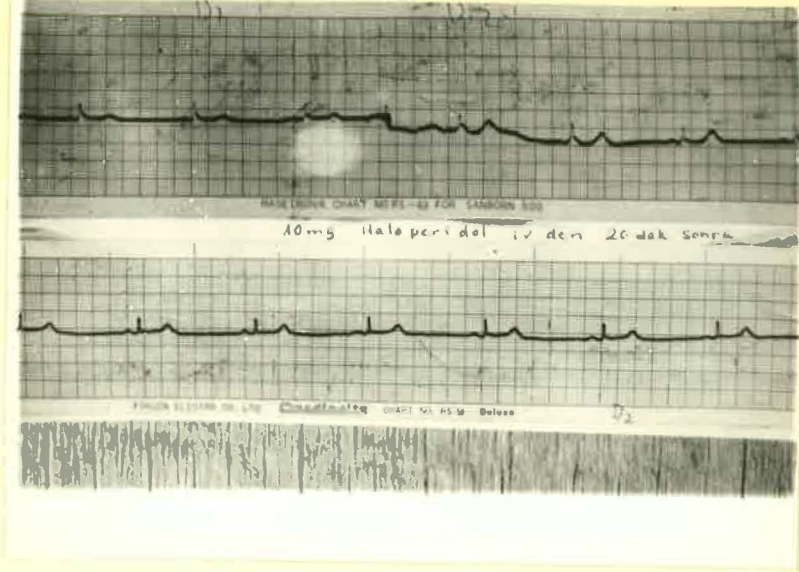
1- Sinüs taşikardisi olan 10 vakada 10 mg haloperidol IV olarak yapılmadan önce ve yapıldıktan sonra çekilen EKG'leri görüyoruz. Ritmin bariz bir şekilde yavaşladığı görülmektedir.



Resim No: 1

Düzelme olduğu için doz tekrarlanmamıştır.

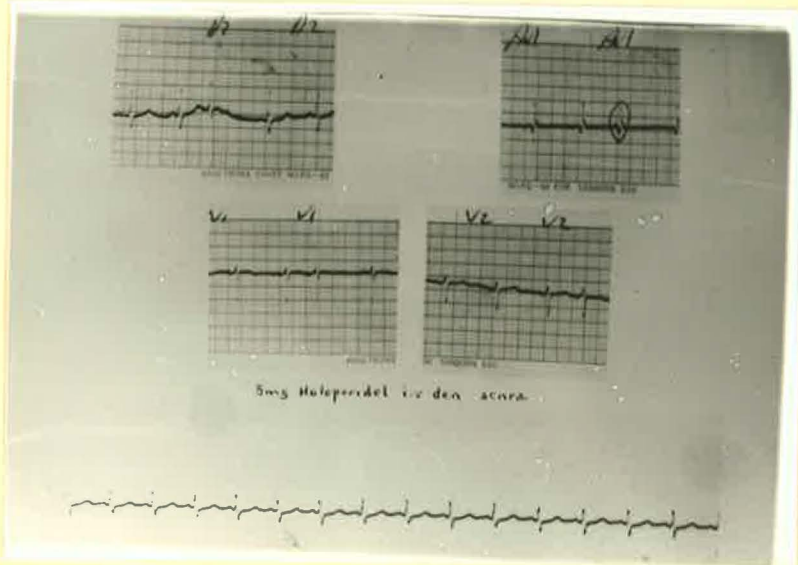
2-Sinüs bradikardisi saptanan 8 vakada 10 mg haloperidol kullandık, 20 dakika sonra dozu tekrarladık.



Resim No: 2

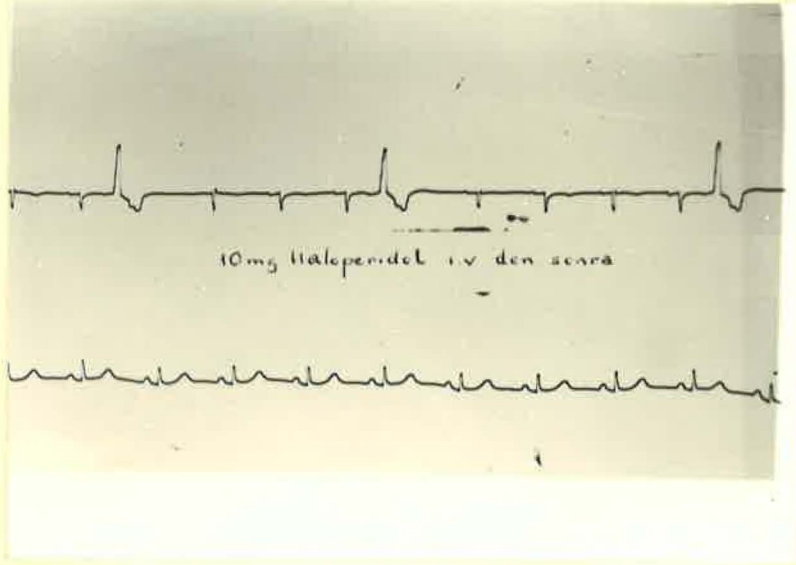
Yukarıdaki traselerden anlaşıldığı gibi bir değişiklik olmamıştır.

3-Atrial ekstrasistol vakasında düzelme açıkça görüldü.



Resim No: 3

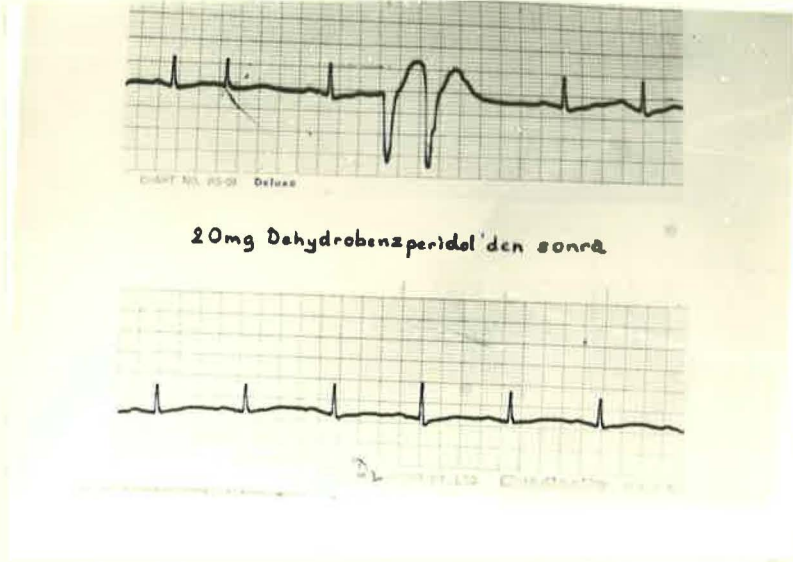
4-Değişik ventriküler ekstrasistol vakalarında düzelme istenen düzeyde oldu. 10 mg haloperidol kullandığımız vakalardan birinin , ilacı uygulamadan önce ve sonra çekilen EKG traselerini görmekteyiz.



Resim No: 4

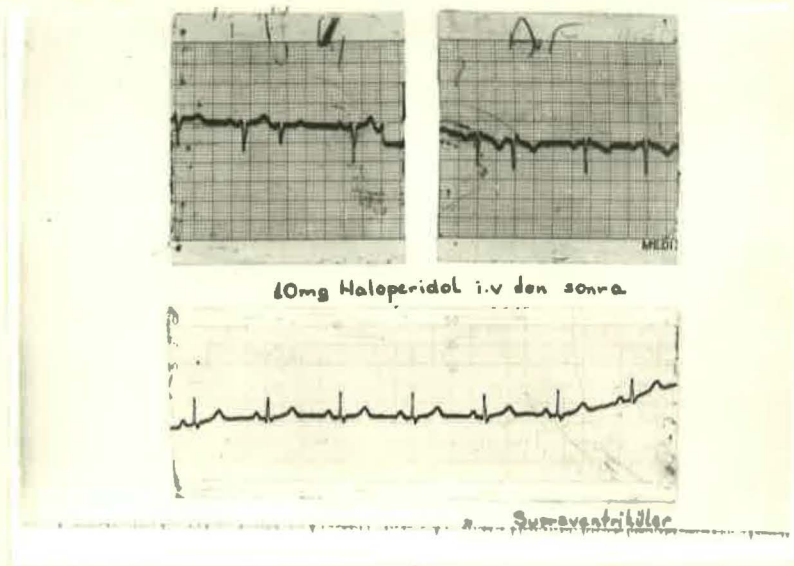
Değişik ventriküler ekstrasistolu bulunan 5 vakada dozu tekrarlamaya gerek kalmadan düzelme oldu.

5-Çift ventriküler ekstrasistollu hastalarımızda 20 mg dehidrobenzperidol kullandık. Tam düzelme görüldü.
(Resim No: 5)



Resim No: 5

6-Üstteki traseler supraventriküler ekstrasistolü bir hastanın traseleridir. 10 mg haloperidol verildikten sonra yine düzgün bir ritm görülmektedir. Bu tür vakalarda da dozu tekrarlamaya gerek kalmamıştır. Resim:6



Resim No : 6

T A R T I Ş M A

1- EVRARD ve arkadaşları (15) 50 den fazla psikiatrik hastaya uyguladıkları haloperidol tedavisinden sonra bir hastada ventriküler ekstrasistol saptadılar.

Biz ise ventriküler ekstrasistollu vaka grubumuzda haloperidol kullanmakla ekstrasistollerin kaybolduğunu gördük. Bu durumda haloperidol'un az dozda ve kısa süreli uygulandığında ventriküler ekstrasistolu giderici etkisi olduğunu, büyük dozlarda ve uzun süreli kullanıldığında ise ventriküler ekstrasistol meydana getirebileceğini sanmaktayız.

2- 1959 da Beerse'de toplanan haloperidol simpozyumunda (16) yayınlanan sonuçlarda 70 yaşındaki bir hastanın 25 gün süre ile 12 mg haloperidol uygulanması sonucu öldüğü bildirilmiştir.

Bo GERLE'ye göre de (16) çok ağır kalp şikayetleri olan hastalarda bile haloperidol rahatlıkla kullanılabilir.

Bizim vaka grubumuzda 70-80 yaşlarında hastalarımızda gerek ameliyat sırasında ve gerekse ameliyat sonrası hiç bir komplikasyon olmadı. Bir vaka grubuna uygulanan ve tek bir vakada ortaya çıkan beklenmeyen sonuçlardan haloperidol'un sorumlu olması şüphelidir. Bu ilacın Dünya kliniklerindeki günlük tüketim dozu 260-300 milyon civarındadır. Eğer ölüme sebebiyet veren ilaç olsaydı bu kadar

geniş kullanma alanı bulması olanaksız olurdu. Biz bu konuda Bo GERLE'ye katılıyoruz. Öte yandan GORSSEN ve arkadaşları (9) butirofenonları, vital organlar üzerine toksik etkisi olmayan, yan farmakolojik etkileri klorpromazine benzeyen (trankilizan, antiemetik, antifibrilatuar...) ilaçlar olarak tanımlamıştır.

Bu nedenlerden dolayı ikinci maddede bildirilen ölüm olayının haloperidol'dan olması sonderece şüphelidir.

3- BERTOLO ve arkadaşları (4) 1972 yılında butirofenonların antiaritmik ve antifibrilatuar etkilerinin bulunduğunu göstermişlerdir.

Tablo 1 de görüldüğü gibi kalp kasında beta reseptörler bulunmaktadır. Adrenalin beta reseptörler üzerindeki etkisiyle stimülasyona ve aritmilerin doğmasına sebep olmaktadır. Başlangıçta da belirttiğimiz gibi butirofenonların biyolojik zarları bir yüzey gibi örtterek zar permeabilitesini azaltıp katekolaminlerin reseptör bölgesine ulaşmasını önleme özelliği beta reseptörler içinde geçerlidir. Yüzeyi haloperidol veya dehidrobenzperidol'la kaplanan reseptöre adrenalinin ulaşmadığı; böylece kompetitif bir blokaj meydana geldiği, reseptöre ulaşamayan adrenalinin de monoaminooksidaz veya katekolo-metiltransferaz etkisiyle metabolize olduğu sanılmaktadır. Böylece kalp fibrilasyondan korunmakta, aritmiler düzelmektedir. Bunun yanı sıra haloperidol ve dehidrobenzperidol'un alfa blokajı yaparak damar cidarını stabilize etmeleri ve belirli hacimde

kanın kalbe dönüşünü sağlayarak antiaritmik ve antifibri-
latuar etkiye bu yönden yardımcı olmaları olasıdır.

4- BOISSIER ve arkadaşları (6), hayvanlarda yaptıkları deneylerden çıkarttıkları sonuca göre:Halope-
ridol ve dehidrobenzperidol'un gerek adrenalın ve gerek-
se noradrenalinle oluşturulan hipertansiyon üzerine ve
gerek asetilkolinle veya vagus stimülasyonu ile meydana
getirilen hipotansiyon üzerine değiştirici etkisi yoktur.

Araştırmacı ve arkadaşları, deneylerini eksojen
yoldan adrenalın ve noradrenalin vererek haloperidol ve
dehidrobenzperidol'un hipertansiyonu değiştirici etkisi-
nin olmadığı sonucuna varmışlardır. Oysa biz haloperidol
ve dehidrobenzperidol'un endojen adrenalın ve noradrena-
lini bloke edici etkisi olduğunu savunmaktayız. Bulduğ-
muz sonuçları bu özelliğe bağlamaktayız. Bu ilaçların tan-
siyon üzerine etkilerinin olmaması bizim için bir diğer
avantajlarıdır.

5- DE CASTRO (12) haloperidol ve dehidrobenzpe-
ridol alan hastalarda anestezi sırasında kandaki oksijen
saturasyonunun arttığını bildirmiştir. Bunu ilacın veril-
mesinden sonra PCO_2 'nin düşmesine, yükselen PH'a bağlı da-
kika volüm düşüşüne bağlamıştır.

Oysa S.KENNY ve arkadaşları (21) premedikasyon
olarak haloperidol verilmiş 20 hasta ile 10 köpekte anes-
tezi sırasında oksijen saturasyonu seviyesinde yükselme
bulmuşlardır. Bu yükselme oranı, haloperidol grubundaki

20 hastada 2,35 ; kontrol grubunda ise 0,69 değerlerindedir. Asit-baz dengesinde ise değişiklik bulmamışlardır. Bu özelliklerinden dolayı hipoksi nedeni ile olası komplikasyonları önlemeleri, kardiyo-respiratuar sistemleri yeterli olmayan hastalarda, cerrahi girişim nedeni ile mikrosirkülasyonu zarar görmüş dokuların oksijenasyonu bakımından bu ilaçların değeri açıkça ortaya çıkmaktadır.

İnhalasyonla verilen anestezi ajanlar genellikle miyokardı adrenaline karşı hassas kılarlar. Bazı ameliyatlarda kemiklerdeki kılcal kanamayı durdurmak amacı ile adrenalini tamponlar kullanılmaktadır. Bu durum hassas hale gelmiş olan kalpte aritmilere neden olmaktadır. Biz böyle durumlarda haloperidol kullanarak aritminin oluşmadığını gözledik.

Ö Z E T

Haloperidol ve dehidrobenzperidol'un antiaritmik etkisini belirli bir metodla hem premedikasyonda ve hemde ameliyat sırasında 90 hasta üzerinde incelemeye çalıştık.

Kullandığımız dozlarda, uyarım aritmisi grubundan ; sinüs taşikardisi, atrial ekstrasistol, ventriküler ekstrasistol vakalarında endikasyon olduğunu savunmaktayız.

Uyguladığımız dozlarda uyarım aritmisi grubundan sinüs bradikardisinde bir değişiklik olmamıştır. Kontraindikasyon olabilir düşüncesiyle daha yüksek doz uygulamadık.

Bu çalışma ile, ilgili literetür yayınları ile yaptığımız tartışma sonucu; her iki ilacın antiaritmik etkilerinin beta blokaaj özelliği ile ilgili olduğu, alfa blokaajı özelliğinin de bu etkiye yardımcı olabileceği sonucuna vardık.

L I T E R A T Ú R

- 1- AHLQUIST, R.P.: A study of adrenotropic receptors, Amer. J. Physiol. 153:586, 1948.
- 2- BENZER, H., BRUNNER, J., LEMPERT, J., MUHAR, F.: Postoperativen Respiratorbehandlung Nach der NLA . Der Anaesthesist., 17:1, 1968.
- 3- BENZER, H., BRUNNER, J., LEMPERT, J., MUHAR, F.: NLA und die Atmung. Der Anaesthesist., 16:189, 1967.
- 4- BERTOLO, L., NOVAKOVIC, L., PENNA, M.: Antiarrhythmic effects of droperidol. Anesthesiology., 37:529, 1972.
- 5- BOGER, W., TORNETTA, F.: Neuroleptanalgesie und leber - funktionen. Der Anaesthesist., 14:21, 1965.
- 6- BOISSIER, J.R., PAGNY, R.J., MOVILLE, P.: Quelques actions pharmacologiques du halopéridol. Acta Neurol. Belg., 60:39, 1959.
- 7- BUHR, G., HENSCHEL, W.F.: Symposium über Neuroleptanalgesie., 2. Bremen Kongress, 1964.
- 8- CORDAY, E., IRVING, D.: A blueprint of diturbances of rhythm and conduction. 23, 1965.
- 9- CORSSSEN, G., CHODOFF, P., DOMINO, E.F.: NLA for open heart surgery. J. Thoraci. cardiovasc. surgery., 49:901, 1965.
- 10- CSÁSZAR, J., WÖLFER, E., MIHALECZ, K.: NLA und Nierenfunktionen. Der Anaesthsist., 16:104, 1967.
- 11- DALE, H.H.: On some physiological actions of ergot. J. Physiol., 34:163, 1906.

- 12- DE CASTRO, J., MUNDELEER, P.: Anesthésie sans barbituriques la neuroleptanalgesie. *Anest. et Analg.*, 16: 1022, 1959.
- 13- DIVRY, P., BOBON, J., COLLARD, J.: Rapport l'activité neuropsychopharmacologique du haloperidol. *Acta Neurolog. Belgi.*, 60:7, 1960.
- 14- SCHRÖDER, R.D., STOFFREGEN, J.: 2. Bremen symposium über NLA. *Der Anaesthesist.*, 14:21, 1965.
- 15- EVRARD, E., MOLDERS, V., de BRUYNE-MOTTARD.: Contribution à l'étude du halopéridol dans les psychoses chroniques et dans les troubles du comportement de certains dégénérés mentaux. *Acta Neuro. Belgi.*, 9:811, 1960.
- 16- GERLE, B.: Clinical observation of the side effects of haloperidol. *Psychi. Scandi.*, 40:65, 1964.
- 17- HENSCHEL, W.F.: Neuroleptanalgesia. *Der Anaesthesist.*, 16:58, 1967.
- 18- HOFFMAN, B.F.: The genesis of cardiac arrhythmias. *Progress in cardio-vascular disease.*, 8:319, 1966.
- 19- JANSSEN, P.A.J.: The pharmacology of haloperidol. *Internat. J. Neuropsychi.*, vol. 3, Suppl., 1:11, 1967.
- 20- JANSSEN, P.A.J., NIEMEGGERS, C.J.E., SCHEELEKENS, K.H.L.: The pharmacology of dehidrobenzperidol. A new potent and short-acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol. *Arzneimittel.*, 13:205, 1963.

- 21- KENNY, S., MACPHERSON, M.: Changes in oksijen saturation associated with the use of haloperidol. *Acta Anaesth. Scandinav.*, 9:3947, 1965.
- 22- LANDS, A. M.: Sympathetic receptor action. *Ameri. J. Physiol.*, 169: 11, 1952.
- 23- MARGARET, C., HOLDERNESS, M. D.: A-narkotic analgesic and butyrophenone with nitrous oxide for general anesthesia. *Anaesthesiology.*, 24:336, 1963.
- 24- MÜNCHEN, J.: 2. Bremen symposium über neuroleptanalgesie. *Der Anaesthesist.*, 14:21, 1965.
- 25- NICKERSON, M.: Adrenergic receptor mechanism. Second international pharmacological meeting., Vol. 3 : 303, 1963.
- 26- NILSON, E., JANSSEN, P.: Neuroleptanalgesia: an alternative to general anesthesia. *Acta Anaesth. Scandinav.*, 5: 73, 1965.
- 27- OTTE, G.: NLA und Körper Temperatur. *Der Anaesthesist.*, 14:21, 1965.
- 28- RICHTER, M.: 2. Bremen symposium über NLA. *Der Anaesthesist.*, 14:21, 1965.
- 29- ROSENBLUETH, A.: The transmission nerve impulses at neuroeffector junctions and peripheral synapses Wiley. Newyork, 1950, 87.
- 30- SALVADOR, R. A., COLVILLE, K. I., LINDSAY, L. A.: Ability of N-isopropyl derivative of methoxamine (B-W, 61-43) to block the metabolic effects of epinephrine.

Federation Proc. 22:508,1963.

31- SCHRÖDER, R.D., STOFFREGEN, J.: 2. Bremen symposium über
neuroleptanalgesie. Der Anaesthesist., 14:21,
1965.