

T. C.  
KARADENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON  
ANA BİLİM DALI

*Potent analjezikler  
operasyon*

**PREMEDİKASYON AJANI OLARAK KULLANILAN  
FLUNİTRAZEPAM'IN KATEKOLAMİN SALGILANMASI  
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şeref CERAN**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
BENZODİAZEPİNLER.....	3
a) Fluhitrazepam.....	8
KATEKOLAMİNLER.....	19
A. Giriş.....	19
B. Kimyası.....	19
C. Biosentez ve Sekresyon.....	20
D. Sentezin Düzenlenmesi.....	22
E. Metabolizması.....	24
F. Adrenalin ve Noradrenalinin Normal Fizyolojisi.....	25
G. Yan Etkileri.....	30
H. Katekolaminlerin Kontrendikasyonu.....	31
I. Etkiyi Değiştiren Durumlar.....	31
i. Katekolaminlerin Anormal Fizyolojisi.....	32
3. MATERYAL VE METOD.....	33
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	49
7. ÖZET.....	50
8. KAYNAKLAR.....	51

## G İ R İ Ş

Bugün iyi bilinmektedir ki gerek anestezi, gerekse cerrahi, hasta için büyük bir stress oluşturmaktadır. Ameliyat olmayı kabul eden hasta ameliyat gününe kadar bu heyecanı bütün şiddetiyle çekmekte, hastanın nöro-vegetatif ve endokrin sistem fizyolojisi bozulmakta, anestezi ve cerrahi stresine karşı müdafaa sistemi bütün gücünü sarfetmekte ve bu durum hastada aşırı bir katekolamin salgılanmasına neden olmaktadır<sup>29-56</sup>. Bunun sonucu olarak da, gerek anestezi sırasında ve gerekse anestezi den sonra komplikasyon oranı artmaktadır.

Hastada anestezi ve cerrahinin neden olduğu bu stressi azaltmak amacı ile çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlardan ilk olarak morfin 1850 yılında BRUNO<sup>12</sup> (Collins, 1974) tarafından anestezi öncesinde kullanılmış ve başarılı olmuştur. O zamandan beri de narkotikler yaygın bir şekilde anestezi öncesinde kullanılmış (Collins, 1976) potent analjezikler ise sadece ağrı olduğu zaman verilmiştir<sup>30</sup>.

Anestezide yaygın olarak kullanılan minör trankilizan ajanlar grubundan olan benzodiazepinler ise özellikle 1965 yılından beri oral premedikasyon amacı ile kullanılmaya başlanmışlardır<sup>28-30-34-46-48</sup>. Bu kullanılış sırasında benzodiazepinlerin anksiyolitik, sedatif, hipnotik, amnezik, antikonvülsan ve santral yolla kas gevşetici özelliklerinden yararlanılmaktadır.

Bu bilgilerin ışığında etki ve özellikleri geniş şekilde, karşılaştırılmalı olarak değerlendirilerek anestezide yararlı bir ajan olduğu öne sürülen benzodiazepinler grubundan flunitrazepam'ı (Rohypnol) operasyondan önceki gece oral ve ameliyattan 45 dakika önce IM olarak operasyona alınacak hastalara uygulayıp katekolamin düzeyine etkisini incelemek araştırmamızın esas amacı olmuştur.

## GENEL BİLGİLER

### BENZODİAZEPİNLER

#### TARİHÇE

Minör Trankilizan grubundan olan ajanlardır. İlk olarak 1933 yılında sentez edilmiştir. Hayvan deneylerinde ilgi çekici kas gevşemesi, antistriknin ve spinal reflex bloke edici etkileri olduğu görülmüştür.

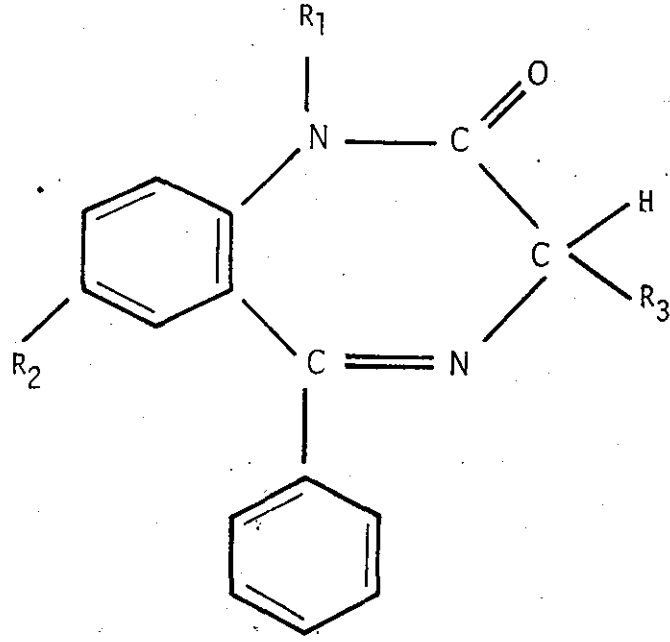
İlk defa 1961 yılında Chlordiazepoxide in (librium) psikiatriye kullanılması ile klinik uygulama başlamıştır. Diazepam (Valium) bu grubun en çok kullanılan ve en iyi bilinen bir ajanıdır. Bu iki ajan bu grubun prototiplerini oluştururlar. Benzodiazepinlerin bugüne kadar sentez edilmiş 2000 den fazla türevi vardır. Sayılabilecek diğer benzodiazepin türevleri şunlardır. Oksazepam (Serenid-D), Medazepam (Nobrium), Lorazepam (Ativon), Flurazepam (Dalmone), Nitrazepam (Mogadon), Flunitrazepam (Rohypol) dır.

Esas etkileri gerilim ve anksiyete üzerine olduğu için bu ilaçlar anesteziye giderek artan bir kullanım alanı bulmuşlardır.

#### FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Benzodiazepinlerin genel formülü Şekil 1 de gösterildiği gibidir. Genellikle etkileri şu şekilde sıralanmaktadır.

1. Antianksiyete,
2. Sedasyon ve Hipnoz,
3. Antikonvülzan etki,
4. Amnezi,
5. Santral yolla kas gevşemesi.



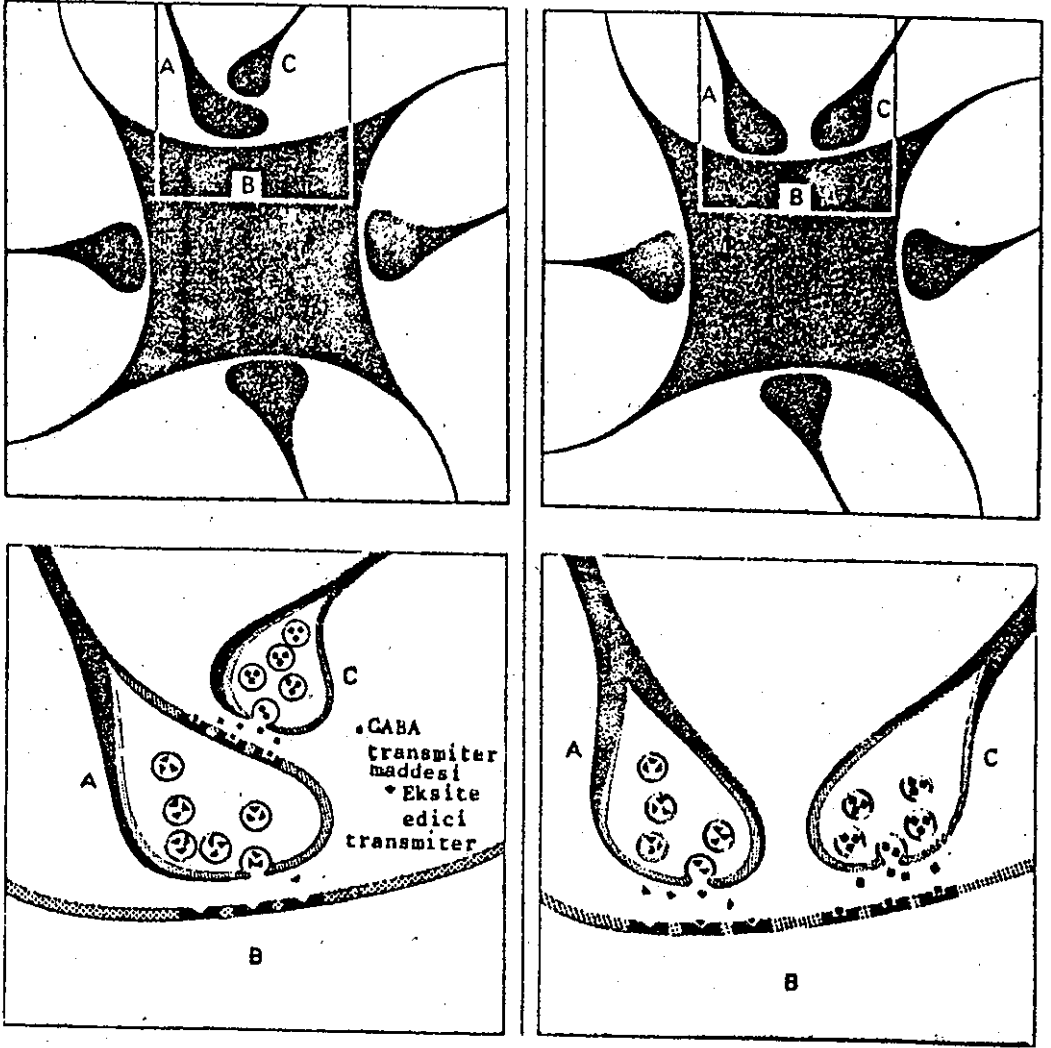
Şekil 1. Benzodiazepinlerin Genel Formülü

Benzodiazepinlerin bu etkilerini nasıl oluşturduklarına dair pekçok araştırma yapılmıştır. SCHALLEK ve KOVACS<sup>58</sup> hayvan deneylerinde benzodiazepin ve barbitüratları karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Sonuçta benzodiazepinlerin santral sinir sistemindeki inhibitör yolları, barbitüratların ise eksitator yolları daha çok deprese ettiğini gözlemişlerdir. Benzodiazepinlerin sedatif sınırlarının barbitüratlardan daha geniş olduğu ve hipokampusda selektif inhibisyon yaptıkları sonucuna varmışlardır.

#### ETKİ MEKANİZMALARI

HAEFELY, COSTA ve GAIDOTTI<sup>13-24</sup>, Benzodiazepinleri geniş şekilde değerlendirerek bu ajanların SSS de en önemli inhibitör nörotransmitter madde olan Gama amino butirik asit (GABA) in presnaptik depolarizasyon (Şekil.?) ve postnaptik hiperpolarizasyon (Şekil.3) etkilerini taklit ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Sonuçta benzodiazepin-

ler GABA üzerinden Katekolamin, serotonin ve asetil kolin(dönüşümünü) turnoverinide yavaşlatmaktadırlar.



Şekil.2  
Presnaptik inhibisyon

Şekil.3  
Postsnaptik inhibisyon

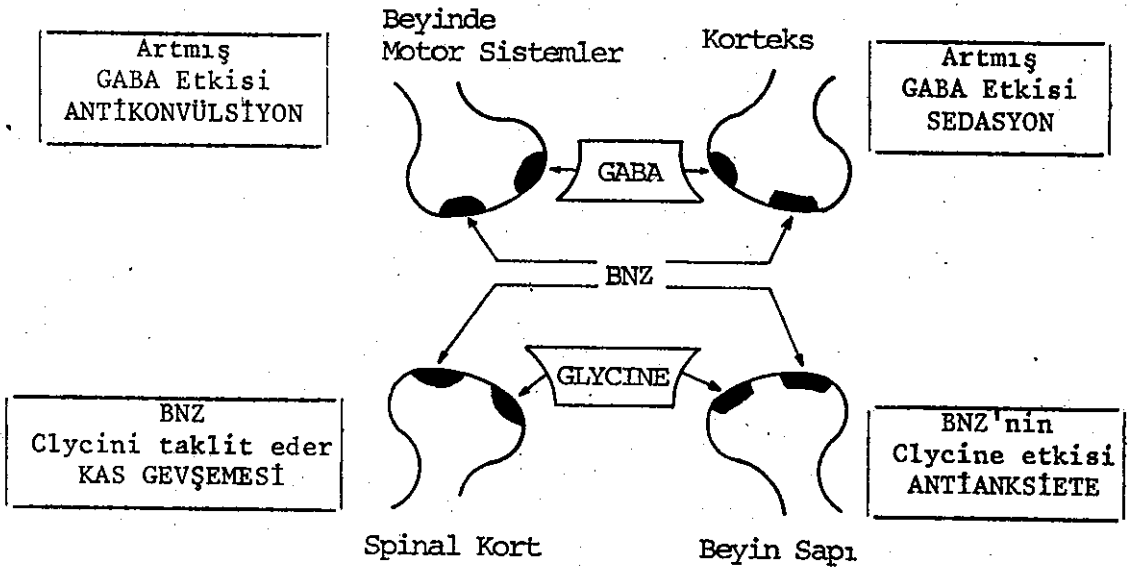
1977 yılında birbirlerinden ayrı olarak çalışan iki grup araştırmacı (MOHLER ve OKADA<sup>52</sup> ile BRAESTRUP ve SQUIRES<sup>6-66</sup>) benzodiazepinler için SSS de spesifik reseptörler olduğunu ve benzodiazepinlerin bu reseptörlere bağlanarak etki ettiklerini bulmuşlardır.

BRAESTRUP ve SQUIRES işaretlenmiş ( $^3H$ ) diazepam kullanarak yaptıkları hayvan deneylerinde protein yapıdaki benzodiazepin reseptörlerinin, en çok serebral korteks ve limbik sistemdeki snaptik mamb-rana lokalize olduğunu gözlemişlerdir. Diğer bir deyişle benzodiazepin reseptörleri aktivitelerini başlattıkları GABA - erjik sinapslarda lokalize olmuşlardır.

Daha sonra, beyindeki bu reseptörlerin bilinmeyen endojen ligand-ları olması gerektiği ileri sürülmüştür. SKOLNICK ve arkadaşları<sup>63</sup> bu ligandın Inosine olabileceğini iddia etmişlerdir.

AZANZA<sup>3</sup> ise benzodiazepin varlığından ayrı olarak benzodiazepin-lerin, GABA reseptörleri ile etkileşimi olduğunu ve böylece GABA erjik aktivitede artma oluşturduğunu ileri sürmüştür.

SNYDER'e göre benzodiazepinlerin etkisi Şekil.4 deki gibi şemati-ze edilebilir. Burada GABA üzerinden etkiyi COSTA ve GUIDOTTI<sup>13</sup>, Glysin üzerinden etkiyi SNYDER ve arkadaşları<sup>64</sup> öne sürmüşlerdir.



Şekil 4. Benzodiazepinlerin Etki Mekanizması



Benzodiazepinler direkt GABA mimetik olmayıp, GABA nın kendi reseptörlerine afinitesinde artmaya neden olarak GABA nın etkisini arttırıp sedasyon ve antikonvülsan etki<sup>13</sup>, Glisinmimetik etki yaparak<sup>64</sup> spinal cord yoluyla kas gevşemesi, beyin sapı yoluyla da anksiolizis oluştururlar. Hafızanın nörokimyasal mekanizması iyi anlaşılmamış olduğundan benzodiazepinlerin amnezik etkileri konusu henüz aydınlık kazanmamıştır.

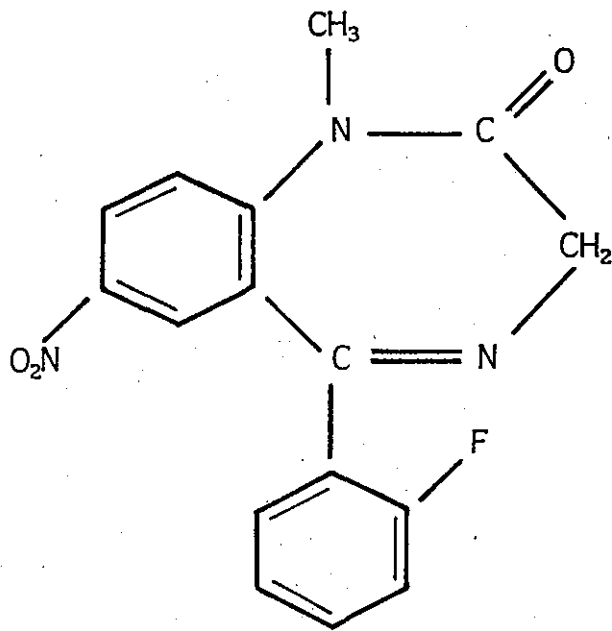
Sonuç olarak benzodiazepinler kortikal depresyon yapmadan beyinde, korku, endişe ve gerilimin olduğu limbik sistemi etkileyerek bütün aşırı emosyonel cevapları azaltmaktadır.

### ROHYPNOL (Flunitrazepam-Ro 5-4200)

Rohypnol bir benzodiazepin türevidir olup potent ve uzun etkili bir ajandır. 1971 yılında Basel'de (Roche laboratuvarında) sentez edilmiştir. Klinikte ilk defa 1972 yılında induksiyon ajanı olarak<sup>42-61</sup>, 1974 yılında premedikasyon da<sup>11-16-30-34</sup> kullanılmaya başlanmıştır.

#### FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Rohypnol yapıca diazepam'a çok benzer. Flurazepam gibi flor, nitrazepam gibi nitro grubu taşır (Şekil.5). Bu iki grup flunitrazepamın hipnotik gücünü arttırır. Bu şekilde Rohypnol benzer yapıdaki diazepamdan 10-20 kat daha potent hale gelmiştir.



Şekil.5 Rohypnol'ün Açık Formülü

Flunitrazepam'ın Kimyasal Adı:

5-(0-Fluorfenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on dur.

Kapalı Formülü ise:

$C_{12}H_{12}O_3N_3F$  dur.

Bünyesinde nitro ve flor bulunduğundan, diğer benzodiazepinlere oranla daha kuvvetli sedatif ve hipnotik özelliklere sahiptir.

Molekül ağırlığı 313,3 molekülgram olan sarımsı beyaz renkte, kloroformda eriyen bir maddedir. Stabilitesi sıcaklıkta etkilenmez. Yeterince saflaştırılmıştır. Plasmada 0,5 ngr./mlt hassasiyetinde gaz kromatografisi ile saptanabilir (Cano ve Guitrand)<sup>8</sup>. pH sı 4,3±0,5 dir.

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Flunitrazepam solüsyonunda dehidrate alkol, benzil alkol, propilen glükol, glasiyal asetik asit içerir. Propilen glükol içermesi nedeniyle intramusküler ve intravenöz enjeksiyonu ağrılı olabilir. Trombozis, flebit, tromboflebit gibi lokal venöz sekellere yol açabilir. Bu yan etkiler flunitrazepamın dilüe solüsyonlarının geniş lümenli venlere, yavaş enjeksiyonu ile önlenir<sup>27</sup>.

Flunitrazepam intravenöz verilince etkisi 30 dakikada maksimuma ulaşır ve 1.saatten sonra plazma seviyesi hızla azalır. Intramusküler uygulamada etki 45-60 dakikada maksimuma ulaşır. Plasmada % 80 oranında proteinlere bağlı haldedir.

Flunitrazepam benzodiazepinlerin klasik farmakolojik özelliklerini taşır. Düşük dozlarda etki eder, en potent hipnotiklerdendir.

Dozaja bağılı olarak anksiolizis, sedasyon, hipnoz, amnezi, santral yolla kas gevşemesi yapar. Antikonvülsan olup bu etki sinaptik GABA erjik inhibisyon mekanizmalarını kuvvetlendirmeleri ile açıklanmaktadır. HAEFLEY ve MOHLER<sup>24-52</sup>. Analjezik özelliği yoktur fakat analjeziklerin etkilerini potansiyalize eder.

#### METABOLİZMASI

Flunitrazepamın metabolizması karaciğerde de 3 yolla olur.

1. Nitrojen grubu redüksiyonu,
2. N-demetilasyon,
3. Hidroksilasyon.

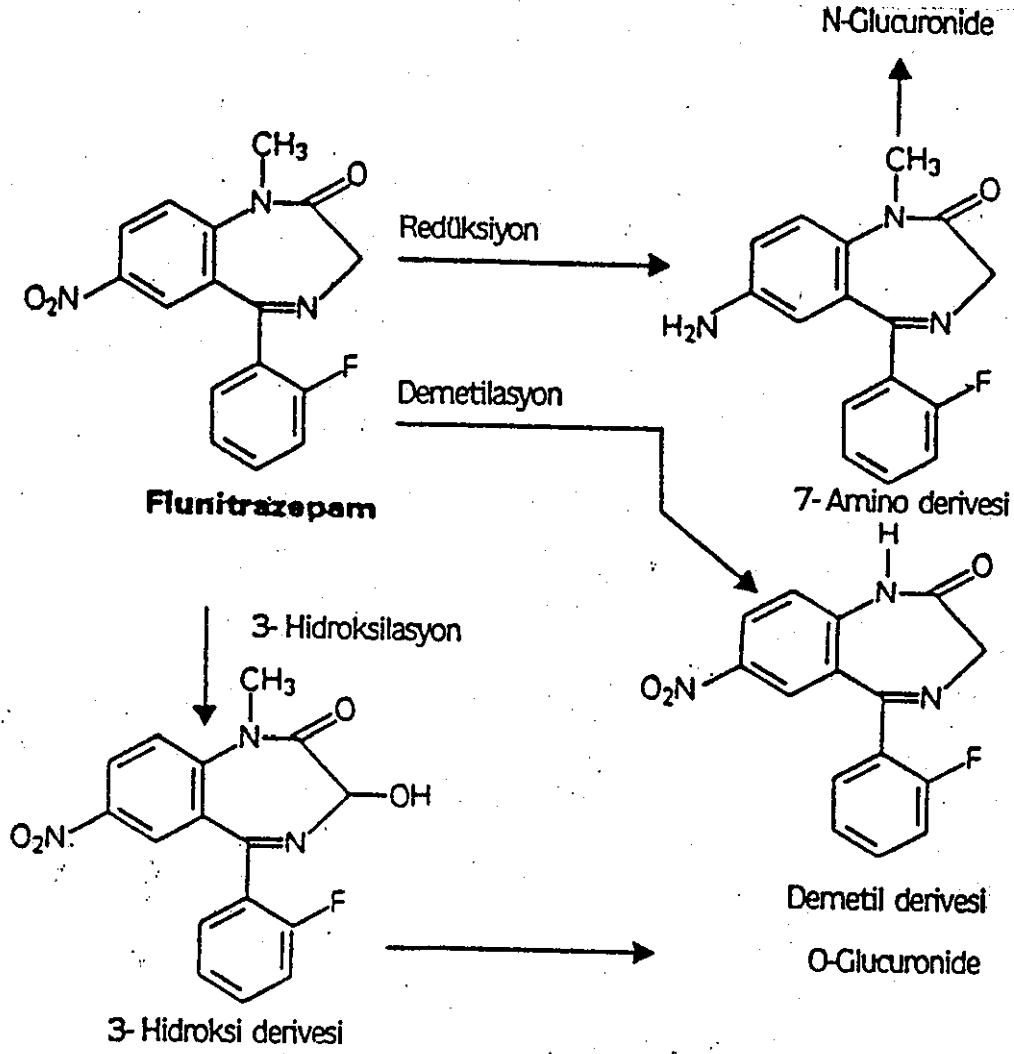
Pratikte flunitrazepam insan vücudunda tam olarak metabolize olur.

WENDT'e göre flunitrazepam verilisinden sonra kanda değişime uğramayan aktif maddelerin yanısıra redüksiyon ve hidroksilasyon sonucu 7-amino derivesi ve 3-hidroksi derivesi oluşur. Glukronid teşekkülü bunu ispat eder<sup>68</sup> (Şekil.6).

HAEFELFINGER sonraları plazmada 7 amino-1-dimetil türevini saptamıştır. Hem, 1-dimetil hem de 7-amino metabolitleri hayvan deneylerinde belirli farmakolojik aktiviteye sahip olmakla birlikte insanlarda henüz bu tür bir çalışma yapılmamıştır<sup>1</sup>.

Primer metabolitler tekrar metabolize olurlar. Primer ve sekonder metabolitler idrarla değişmemiş olarak veya konjuge halde ortaya çıkarlar. Flunitrazepam metabolitlerinin % 90'ı idrarla, yaklaşık % 10'u ise feçesle atılır.

Böbreği sağlam kişilerde verilen flunitrazepamın % 2 sinden daha az bir kısmı idrarla değişmeden atılmaktadır. Bu yüzden böbrek yeter-



Şekil.6 Flunitrazepam ve kanda saptanan metabolitleri (Wendt'e göre)

sizliği son safhada olan hastalarda, hatta anuriklerde flunitrazepam'ın eliminasyon yarılanma süresi sağlıklı kişilere nazaran fazla uzamaz. Yalnız flunitrazepamın idrarla büyük miktarlarda atılan 7-amino ve 7-amino-1-dimetil türevleri ağır renal yetmezliği olan kişilerde, sağlamlara göre plazmada daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır<sup>1</sup>.

## B. KARDİYOVASCULAR SİSTEME ETKİLERİ

Minimal olup, tamamen periferal yolla etki eder. Myokard depresyonu yapıcı özelliği yoktur. Aritmiye neden olmaz. Periferik vazodilatasyon yaparak periferik vasculer dirençte azalma oluşturur. Kan basıncında 10-15 mmHg'lık hafif bir düşme görülebilir. Nabız, uyku ile azalan sempatik tonus nedeniyle hafif yavaşlayabilir veya kan basıncının azalmasına bağlı reflex taşikardi olabilir. Kalp atım hacmi hafif azalabilir. Santral venöz basınç değişmez. Sonuçta kardiyak out-put iyi şekilde konur<sup>38-61</sup>. Flunitrazepam morfin türevlerinin yaptığı reflex taşikardiyi ve ketamin'in kardiyovasküler sisteme olan istenmeyen yan etkilerini de önler<sup>20-21</sup>.

## C. KARACİĞER VE BÖBREKLER ÜZERİNE ETKİSİ

Flunitrazepamın hepatik ve renal toksisitesi bulunmamış olup hayvan deneylerinde kronik toksisite testleri bozukluk göstermemiştir. Flunitrazepam'ın karaciğer'in mikrozomal enzimleri üzerine etkisi yoktur.

## D. GASTROİNTESTİNAL SİSTEME ETKİSİ

Flunitrazepam hafif antiemetik etkili olduğundan, postoperatif devrede bulantı ve kusmanın az görülmesini sağlar. Ayrıca nokturnal gastrik asit sekresyonunu da yarı yarıya azaltır.

## E. SANTRAL SINIR SİSTEMİNE ETKİSİ

Flunitrazepam diğer benzodiazepinler gibi GABA'yı potansiyalize ederek limbik sistemi etkiler. Serebral kortikal depresyon yapmaz<sup>64</sup>.

Santral etkili olan flunitrazepam'ın BOS'a geçişi bilinmemektedir. EEG de REM (Hızlı Göz Hareketi) periyodunu etkilemezler. Köpek deneylerinde kafa içi basıncını azalttığı görülmüştür. Ayrıca serebral

kan akımını artırmadıklarından kafa travmalarında da yararlı olabilir. Böylece belirgin antikonvülzan ve kafa içi basıncını azaltıcı etkileri nedeniyle ve de hemodinamik stabilite sağladığından nöroşirurjide yararlı bir ajan olarak kabul edilmiştir<sup>55</sup>. Otonom sisteme minimal etkilidir.

Psikonörotik nedenli uykusuzluklarda etkili bir ajan olup, uykusuzluk tedavisindeki kullanımını fizik bağımlılığa neden olmaz. Yalnız subjektif olarak uykunun düzelmesine bağlı, ilaca karşı psikojenik yatkınlık oluşabilir. İlacın kesilmesinden sonra REM uzaması oluşmaz.

#### F. GÖZ'E ETKİSİ

Flunitrazepam göz hareketlerini inhibe eder. Göz içi basıncını azaltır. Bu nedenle oftalmolojik cerrahide yararlı bir ajan olduğu kabul edilmiştir.

#### G. METABOLİZMAYA ETKİSİ

Flunitrazepam ile metabolizmada minimal depresyon oluşur. Bu konuda çalışan VONTIN<sup>71</sup>, lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkisiz olduğunu belirtmiştir.

#### H. FETOS'E ETKİLERİ

Flunitrazepamın plasental bariyeri aşarak fetüse ulaşması olasıdır. Obstetrik te kullanılması fetal hipotoni, hipotermi, solunum depresyonu ve taşikardiye yol açabilir. Tavşan ve sıçanlarda teratojenitesi ve fertilitateye etkisi bulunmamıştır. İnsanda da teratojenitleri henüz bilinmiyor. Bu nedenle zorlayıcı nedenler olmadıkça gebeliğin 1. trimestirinde kullanılmamalıdır. Kronik kullanımında anne sütüne geçmesi olasılığı nedeniyle laktasyonda da kullanılmamalıdır<sup>26</sup>.

## KULLANIM YERLERİ

Oral ve IM yoldan premedikasyonda 0,010-0,030 mgr/kg dozda toplam 1-2 mgr. uygulanır. Oral yolla yeterli ve hızla absorbe olur. IM uygulandığında absorpsiyon oral yoldan daha iyidir. Rohypnol, ameliyattan önce gece oral, indüksiyondan 30-60 dakika önce de IM olarak verilebilir. Yalnız premedike edilen hastaların solunumları iyi izlenmelidir. Rohypnol premedikasyonda antikolinergik, analjezik, nöroleptik ve trankilizanlarla kombine edilebilir<sup>16-30-34</sup>.

Intravenöz anestezi indüksiyonunda yine 0,010-0,030 mgr/kg dozda toplam 1-2 mgr. verilir. Alışılmış ajanlara göre yavaş fakat olaysız, rahat bir anestezi indüksiyonu sağlar. 1 mgr/ml'lik solüsyonları 0,5-1 mgr/dak. hızda geniş lümenli venlere enjekte edilerek sistemik ve lokal reaksiyonlar önlenir. IV Rohypnol ile 30-45 sn. de başlayan 3-5 dakikada maksimuma ulaşan hipnotik etki oluşur. Etki 60-120 dakika sürer. RADAKOVIÇ<sup>56</sup> 0,25-0,50 mgr. lik dozlardan sonra 2-3 dakika bekliyerek oluşacak cevaba göre enjeksiyona devam edilmesinin yararlı olacağını bildirmektedir.

Rohypnol analjezik olmadığından iyi bir analjezik ile kombinasyonu gereklidir. Rohypnol ile anestezi indüksiyonu yaklaşık 3-5 dakikada olduğundan doz tekrarı için en az bu sürenin geçmesi beklenmelidir. Bu şekilde sürdozaj önlenir. Tekrarlanan dozları başlangıcın yaklaşık % 30'u kadar olmalıdır. Bu ajan, uzun etkili olduğundan 1-1,5 saatlik orta ve uzun süreli ameliyatlarda kullanılmalıdır.

Alkoliklerde ve sık benzodiazepin kullananlarda dozu artırmak gerekebilir. Buna karşılık, yaşlılarda Rohypnol'ün plazma seviyesi daha uzun süre yüksek kaldığından, ayrıca gelişen serebral değişimler nedeniyle etkilerine karşı cevap artımı olduğundan dozaj ayarlanmasına özen gösterilmelidir. Çocuklar ise yetişkinlerden daha yüksek dozları tolere ederler.



Rohypnol hafif antiemetik etkili olduğundan, post operatif devrede bulantı ve kusmanın az görülmesini sağlar.

Rohypnol 10-12 saat boyunca koordinasyon testlerinde bozukluk yapabilir. Bu nedenle parenteral uygulamadan sonra en az 24 saat hastaya refakat edilmelidir. Otomobil ve makina kullanma gibi yoğun, sürekli dikkat ve ani reaksiyon gerektiren işlerin yapılması ve alkol alınması önlenmelidir.

KORTILLA ve LINNOILA<sup>39</sup> Rohypnol'ün poliklinik hastalarında 0,020 mgr/kg üzerinde dozların kullanılmamasını önermektedirler.

Rohypnol analjezik, anestezi, nöroleptik ve trankilizan ajanları potansiyalize eder. Birlikte kullanımlarında bu ajanların dozunun azaltılmasını sağlar.

Santral yolla kas gevşemesi yaptığından, non-depolarizan kas gevşeticilerinin etkisinde artma yapar.

Rohypnol'ün diğer ajanlarla olumlu etkileşimi kombine anestezi kullanımı sağlar. Böylece Rohypnol'ün inhalasyon anestezi, nörolept anestezi indüksiyonu ve dengeli anestezi uygulanmasını ortaya çıkarmıştır<sup>41</sup>.

Dengeli anestezi Althesin kadar yeterli olduğu gösterilmiştir<sup>47</sup>.

Nörolept anestezi, nöroleptiklerin yerini alabileceği bildirilmiş olup, Fentanyl ve Rohypnol kombinasyonu nöroleptiklerin yan etkilerini önlemektedir<sup>38</sup>.

Trankilizan ve analjeziklerin kombinasyonu ile elde edilen ataranaljezi Rohypnol etkili bir ajan olarak kullanılabilir<sup>10</sup>.

Rohypnol ketaminle oluşan taşikardi, hipertansiyon, hiperventilasyon ile kardiorespiratuvar eksitasyon, halusinasyon gibi psikomotor

komplasyonları önler. Birçok araştırmacı Rohypnol ile Ketamini kombine kullanmışlardır<sup>20-21-41</sup>.

GRENOM<sup>23</sup> bu kombinasyonu, tekrarlanan minör jenekolojik cerrahide diğer anestezi tekniklerine tercih etmektedir.

RADAKOVIĆ<sup>56</sup> ise major cerrahide bu kombinasyonu Halothane ve Barbitürat anestezisine iyi bir alternatif olarak bildirmektedir.

Rohypnol iyi anksiolizis, sedasyon, amnezi yaptığından öksürük ve yutma reflexlerinde depresyon oluşturmadığından ve antikonvülsan olduğundan, lokal ve regional anestezi ile yapılan kısa, tanısal cerrahi işlemlerde bazal sedasyon için kullanılabilir. Kardiak ve cereb-  
ral anjiyografi, KBB ve oftalmolojik cerrahide, Gastro-intestinal sistem ve ürogenital sistem endoskopilerinde, bronkoskopilerde başarı ile uygulanabilir.

KORTILLA<sup>40</sup>, lokal anestezi altındaki bronkoskopilerde;

HEERMAN<sup>26</sup>, entübasyonsuz 3000 KBB operasyonunda kullanmış ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.

DIXONE ve BENNET<sup>15</sup>, diş tedavisinde lokal anesteziye ek olarak verilen Rohypnol'ü Diazepam'dan üstün bulmuştur.

PEARCE<sup>54</sup>, yaşlılarda spinal anesteziye ek olarak IV Rohypnol vere-  
rek kan basıncının daha stabil seyrettiğini bulmuştur.

Kafa travmalarında oluşan şiddetli sempato-adrenal aktiviteye bağ-  
lı psişik ve hemodinamik labilite, drip Rohypnol'ün (0,5-1 mgr/st hız-  
da) infüzyonu tedaviye çok iyi cevap verir<sup>53-55</sup>. Ayrıca bu tedavi Teta-  
nozda ve diğer nedenlere bağlı konvülsiyonların giderilmesinde çok değer-  
lidir.

IPPV uygulanacak hastalarda, santral yolla kas gevsetici özelliğin-  
den yararlanılarak IV 1-2 mgr. ile başlanıp nabız ve kan basıncı değer-

lerine göre vermeye devam edilir. Bu şekilde uzun-kullanımda İV drip halinde verilebilir. Gerekirse analjezikler eklenir. Rohypnol ventilasyon tedavisinde kullanıldığında hasta respiratörden ayrılmadan önce drip infüzyon yeterince erken devrede kesilmelidir<sup>53</sup>.

#### KONTRENDİKASYONLAR

Kas gevşetici etkisi nedeniyle Rohypnol'ün Myastenia Gravisli hastalarda kullanılması kontrendikedir. Ayrıca teratojenik etkisi hakkında yeterli çalışmalar henüz mevcut olmadığından, gebelerde bilhassa 1. Trimestri'de kullanılması sakıncalıdır.

#### TAKDİM ŞEKLİ

Flunitrazepam'ın 2 mgr. lik tb. ve ampulleri mevcut olup, ampulleri 1 cc lik şeffaf bir solüsyon halindedir. Kullanmadan hemen önce 1 cc lik distile su ile karıştırılarak hazırlanır. Flunitrazepam oral, intramusküler ve intravenöz olarak kullanılabilir. İM ve İV doz 0,015-0,033 mgr/kg şeklinde doze edilir. Bu doz çocuklarda ve ileri yaşlılarda ilaca bağlı hassasiyet arttığından azaltılmalıdır.

## K A T E K O L A M I N L E R

## A. GİRİŞ

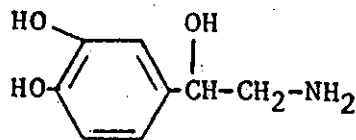
Katekolaminler, adrenalin, noradrenalin, izoprenalin (izoproterenol) dobutamin ve dopamindir. İzoprenalin ve dobutamin hariç diğerleri vücutta sentez edilirler.

Otonom sinir sisteminin sempatik kısmının bir üyesi olan adrenal medullası, katekolaminlerin esas sentez ve salınım yeri olup, % 80 adrenalin ve % 20 noradrenalin içerir. Diğer taraftan sempatik sinir uçlarındaki esas hormon noradrenalin olup nörotransmitter olarak görev yapar, adrenalin ise çok az bulunur.

## B. KİMYASI

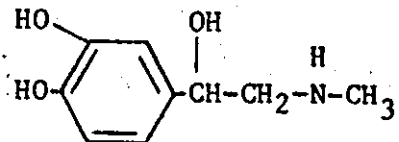
Adrenal medulla hormonları yapısal olarak, katekol adı verilen organik bileşiklerle benzerlik gösterirler. Bu grup adı orjinal adın kısaltılmış şekli olup, orjinal ad pyrocatechol (1-2 dihidroksi benzen) dir. Bu ilk defa 1839 yılında bir Asya bitkisi olan MIMOLA CATECHU'dan elde edilmiştir.

Şekil 7 deki açık formülde görüldüğü gibi, katekolaminlerin aromatik çekirdeği katekol olmasına rağmen, bileşiğin amino grubu, alifatik yapı ile birleşmiş olup, amin grubu aromatik yapıya bağlı değildir.



L-Norepinefrin

Phenylethanolamin  
N-Methyl Transferase



L-Epinefrine (Adrenalin)

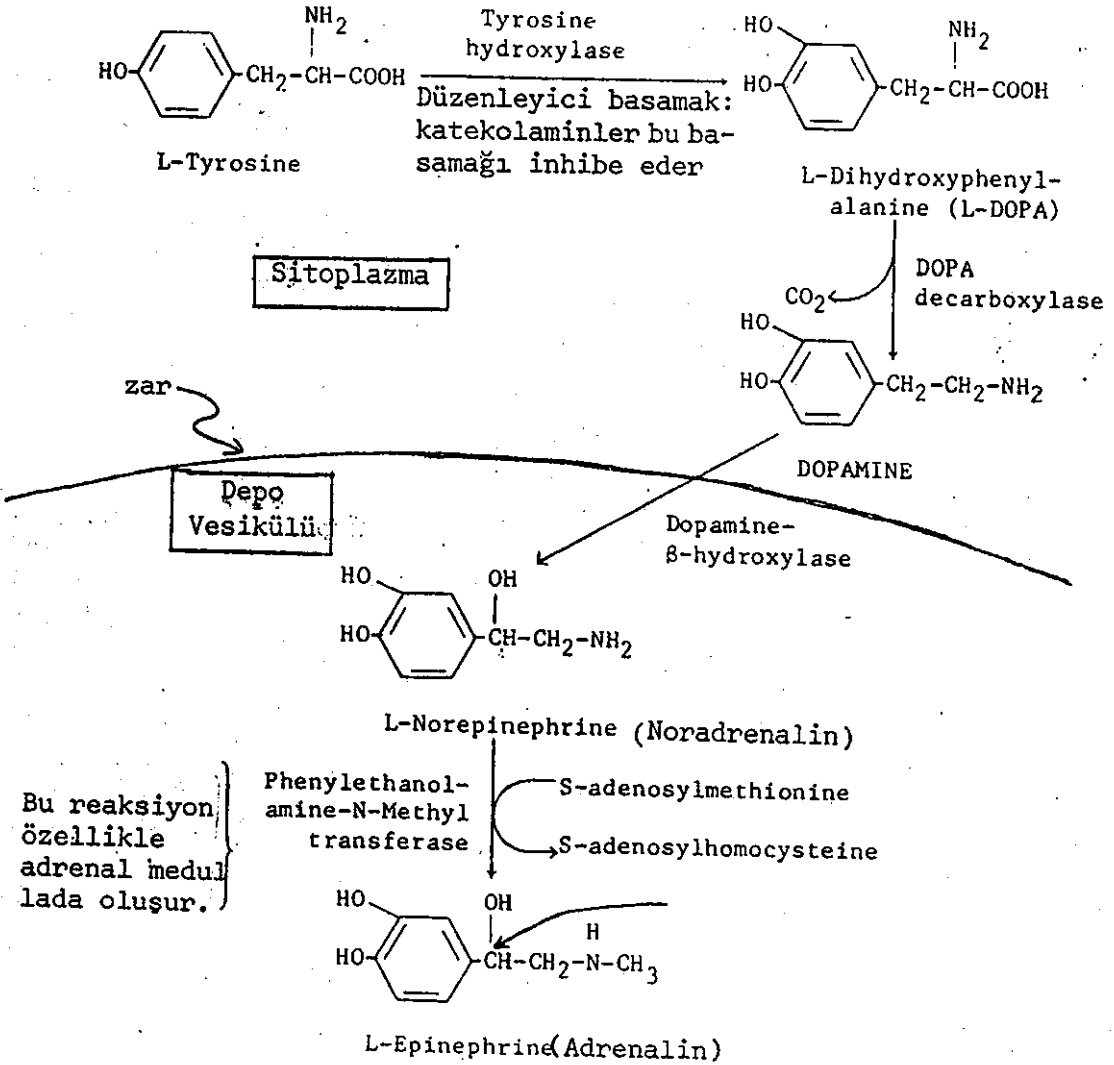
Şekil 7. Katekolaminlerin açık formülü

Adrenalinin, noradrenalininden farkı alifatik yan zincirindeki primer amin grubunun metillenmesidir.

### C. BIOSENTEZ VE SEKRESYON

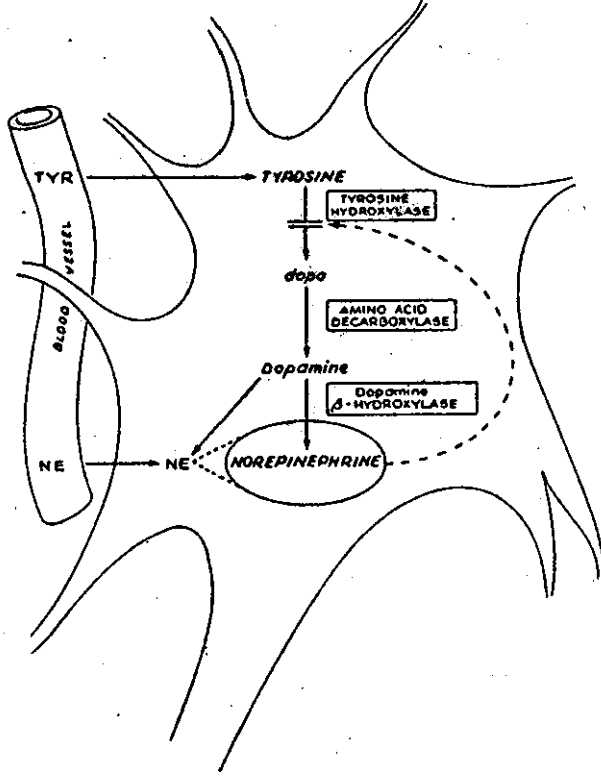
İster adrenal medulla<sup>5</sup>, ister nöronlar<sup>25</sup> olsun katekolamin sentezi aynıdır (Şekil 7,8).

Fenilalanin → Tirozin → Dehidroksi Fenil → Dopamin → Norepinefrin → Epinefrin  
alanin (DOPA)



Şekil.8 Katekolaminlerin Biosentezi

Biosentetik olarak yukarıdaki bileşiklerin L-izomerleri oluşur ve L-DOPA, D-DOPA dan 15 kez daha etkilidir<sup>5</sup>.



Şekil 9. Sempatik sinirde norepinefrin biosentezi<sup>25</sup>

NE : Norepinefrin (noradrenalin)

DOPA : Dehidoksi Fenil Alanin

Sentezde ilk basamak tirozinin DOPA ya (dehidroksi fenil alanin) çevrilmesidir. Bu olay sitoplazmada olur ve tirozin hidroksilaz enzimini gerektirir. Bu enzimin inhibisyonu feokromasitomada adrenerjik aktivitenin bloklanmasında kullanılmaktadır.

DOPA nın, dopamine çevrilmesi, sitoplazmada amino asit dekarboksilaz enzimi aracılığı ile olur. Bu non spesifik bir enzim olup, yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve sentezin regülasyonunda önemli bir rolü yoktur.

Dopamin sentez aşamasında bir ara ürün olup, beynin motor aktiviteyi koordine eden (düzenliyen) bölgelerinde bulunur. Dopaminerjik nöronlarda bir nöro-transmitter olarak görev yaptığı zannedilmektedir.

Dopamin daha sonra, adrenal medulla veya nöronlarda katekolaminlerin oluştuğu ve depolandığı veziküllere girerler. Bu veziküller (kromaffin granüller) de noradrenalin sentezinde rol alan dopamin  $\beta$  hidroksilaz enzimi bulunur. Özellikle adrenal medullada ise noradrenalin, adrenaline dönüşümünü sağlayan fenil etanol amin N-metil transferaz enzimi bulunur. S-adenozin methionin bu kademede kofaktör olarak rol oynar. Bu yolla oluşan hormonlar ATP içeren kompleks bir sistemde depolanırlar (1. mol ATP - 4 mol hormonu bağlar).

Katekolaminler, kan-beyin engelini geçemezler, böylece beyindeki norepinefrinin bu dokuda bizzat sentezlenmesi gerekir. Dopaminin öncül maddesi olan L-DOPA ise katekolamin prekürsörü olup, bu bariyeri geçerek beyin dokusunda katekolamin sentezinin başarılmasında rol oynar ve dolayısıyla oluşagelen dopamin parkinson hastalığında (paralysis agitans) dopaminerjik fibrilleri stimüle ederek hastalığı tedavi eder.

Sekresyon:

Veziküllerin içeriği olan katekolaminler (KA)  $Ca^{++}$ 'a bağımlı ekzositozis yöntemi ile, depolarizasyonunu takip eden kimyasal bir stimülasyon ile oluşur.

#### D. SENTEZİN DÜZENLENMESİ

Aktif katekolaminlerin miktarı sentez, sekresyon, tekrar alınımı ve katabolizmaları sırasında kontrol edilmekte olup, katekolaminlerin düzeyini tirozin hidroksilaz aktivitesi düzenler. Yüksek katekolamin seviyeleri tirozinin, DOPA ya dönüşmesini inhibe eder.

Uzun süreli stress,  $\beta$  adrenejik stimülasyon, hipofizer hiperaktivite, ACTH ve kortikosteroidlerin uygulanımı sentezdeki enzim sistemlerini giderek artırır. Komşu adrenal korteksten sağlanan glukokortikoidler özellikle fenil etanolamin N-metil transferazı stimüle ederler.

Ruhsal (Emeiocytotic) salınım, kolinerjik kontrol altındadır ve burada asetil kolin özellikle pozitif bir aracıdır. Bu kolinerjik sitümlasyonda hipotalamus tarafından alınan bir stress uyarısına bağılı olarak gelişir.

Katekolamin Sentezinin Bazı İnhibitörleri ve Bunların Depolanmaları

Disülfiram (Antabuse), dopamin  $\beta$ -hidroksilazı inhibe ederek katekolamin sentezini azaltırlar. Bu nedenle bu ajan hipertansiyon tedavisinde faydalıdır.

Rezerpine ve guanethidin ise antihipertansif ve tranklizan ajanlar olup, katekolaminlerin yıkımını artırarak, katekolamin miktarını azaltırlar, sonuçta depolarda kullanılır halde az miktarda katekolamin kalmış olur.

Kokain ve antidepresif amfetaminler fiksasyonu ve dokulardan katekolamin tekrar alınımı (reuptakeini) inhibe ederler ve sonuçta katekolaminlerin artmış biyolojik aktivasyonu gözlenir.

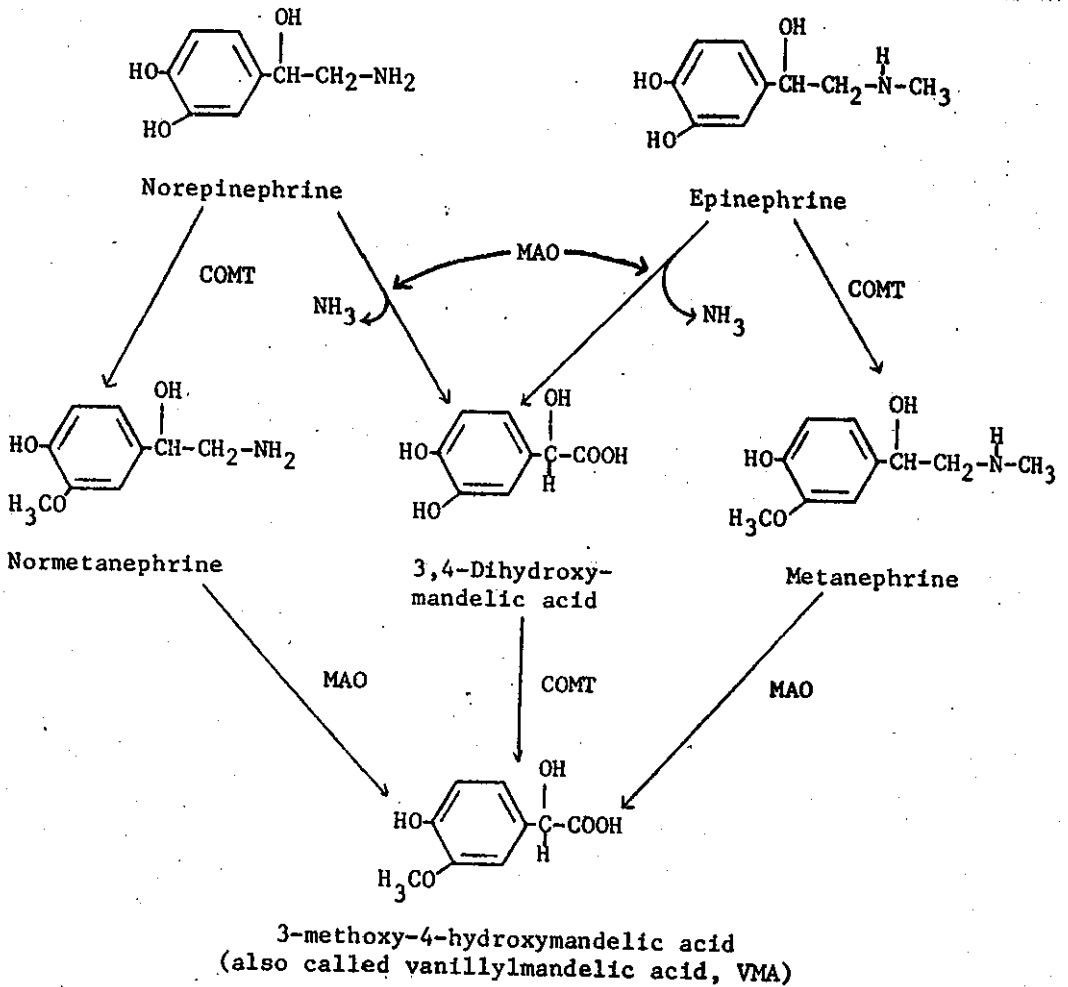
Adrenalin ve Noradrenaline yapısal olarak benzeyen fakat daha az biyolojik aktiviteleri olan birçok ajanlar dokularda aktif hormonların normal depolanma yerlerinde depolanabilirler. Bu ajanlara "false (yalancı) nörotransmitter" adı verilir ve bu ajanlar hormonların sentez veya depolanmasını önlerler ve sempatik stimülasyonda da salgılanırlar. (Katekolamin gibi). Bu nedenle, bu ajanlar veya preküsörleri (öncülleri) klinikte aktif hormon salınımını azaltmak amacı ile hipotansif olarak kullanılırlar.

Hydroxytyramine, -methylnorepinefrin ve metaraminol (aramine) gibi yalancı transmitterler tyramine, methyl dopa, metiltirozin (methyl) veya metaraminol'ün kendisinin verilmesi ile yapılırlar. İlk olarak bu ajanlar dokulardaki hormon bağlanan yerleri tutarak dolaşımdaki hormon seviyesini artırılırlar.



## E. METABOLİZMASI

Katekolamin metabolizmasında ilk basamak yan zincirin metoksilasyon veya oksidasyonu olabilir. Bu seçim duruma göre değişebilir. Dokuya sıkıca bağlı norepinefrin bileşiği önce mitokondrial MAO (mono amino oksidaz) ile, daha az sıkı bağlı olan ise COMT (katekol O metil transferoz) ile metabolize edilir. Nöronlarda da COMT seviyesi düşük olduğundan norepinefrinin metabolizması önce MAO ile oluşur. Karaciğerde ise bu iki enzim aynı anda beraberce çalışırlar. Neticede idrarda gözlenen sonuç bileşikler hangi reaksiyon önce olursa olsun aynıdır.



Şekil 10. Adrenalin ve Noradrenalinin Metabolizması

Adrenalin ve Noradrenalinin yıkımından sorumlu MAO ve COMT birçok dokuda bulunmalarına rağmen etkinlikleri özellikle karaciğerdedir. Bu nedenle katekalaminlerin yıkımı en çok karaciğerde olmaktadır.

Radioaktif olarak işaretlenmiş adrenalin hayvanlara enjekte edildiği zaman idrardaki metabolitlerin tipik dağılımı şu şekildedir;

Değişmeden atılan adrenalin	% 6	
Metanefrin	% 40	Bunlar ya sulfatla ya da
Vanil mandelik asit	% 41	glukuronik asitle konju-
4-hidroksi 3-metoksi fenil glikol	% 7	ge edildikten sonra atıl-
3,4 dihidroksi mandelik asit	% 2	maktadırlar.
Çeşitli	% 4	

Adrenalin noradrenalin idrarda oluşan esas metaboliti vanil mandelik asit (VMA) diğer adıyla 4-hidroksi 3-metoksi mandelik asit.

## F. ADRENALİN VE NORADRENALİNİN NORMAL FİZYOLOJİSİ

### 1. KARDİO-VASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

#### Adrenalin Etkileri:

Adrenalin, iskelet kası arteriollerinde vasodilatasyon, deri muköz membran ve splanknik saha (iç organlar) arteriollerinde ise vazokonstriksiyona neden olur. Kalpteki efektör hücreler üzerine direkt etkilidir. Kalp adalesini tam olarak stimüle eder. Kalp kasının kontraksiyon gücünü artırır. Atım sayısı süratlenir. Uyarılma artar ve iletim hızlanır. Sonuçta kardiyak output artmış olur.

STARR, RANGES, BRADLEY ve GOLDENBERG yaptıkları araştırmalarla adrenalinin güçlü ve üstün kardiyak stimulan etkilerini göstermişlerdir<sup>12</sup>. 0,15-0,30 mgr/kg/dak. (4 mgr/cc % 5 Dex.un) adrenalinin intravenöz infüzyonları uygulandığı zaman (10 mgr/dak) aşağıdaki kardiyovasküler etkiler gözlenmiştir (Bu dozaj yaklaşık olarak adrenal bezden salgılanan orana eşittir).

Kardiak output da istirahat değerlerinin % 78-98 miktarında artma göze çarpar, sistemik sistolik basınçta önemli yükselme ile diastolik basınçta küçük değişiklikler, ortalama basınçta hafif bir yükselme, total periferel rezistansda kesin bir düşme, nabız hızında orta derecede yükselme, ortalama pulmoner arter basıncında önemli artma oluşturur. Noradrenalin ise kardiovaskular sistemde pek çok bölgede uyarıcı etkinliği olmasına rağmen, kardiak output üzerine olan etkisi adrenaline göre daha azdır.

Devamlı infüzyon şeklinde (0,05 mgr/kg/dak. da gidecek şekilde) verilerek yapılan çalışmada her ikisinin de primer etkileri şiddetli vasokanstriksiyon olmakla beraber noradrenalinin sadece eksitatör etkiye sahip olmasına karşın adrenalinin hem inhibitör hem de eksitatör etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Total periferel rezistansda önemli derecede artma yapmakta, sistolik-diastolik basıncın her ikisini de yükseltmektedir. Kalp hızında yavaşlama yapması istisnasız mevcut olup, bu reflex orjinlidir ve atropin ile nlenebilir.

#### Noradrenalinin Etkileri:

- Serebral kan damarları üzerinde etkisi; Bu damarlar üzerinde konstriktör etkili olup, serebro vasculer dirençte artma ve serebral kan akımında ortalama arteriel kan basıncında yükselmeye rağmen azalma oluşturur. Bununla birlikte serebral O<sub>2</sub> kullanımında (konsapsionında) nemli bir değişme yoktur.
- Coroner arterler üzerine etkisi; Diğer damarların aksine bu damarlar dilate olurlar. Vasodilatasyonun genişliği adrenalinin eşit dozuyla oluşana göre  $2 \frac{1}{2}$  defa daha büyüktür.
- Pulmoner damarlar üzerine etkisi; Bu damarlarda konstrikte olurlar ve ortalama pulmoner arter basıncı yükselir.

- Venöz vasculer etkileri; Venöz dönüş üzerine noradrenalinin etkisi değişkendir ve bu venöz göllenmedeki farklılığa bağlıdır. Karaciğer önemli bir rezervuar olarak görünür ve pek çok adrenerjik ilaç uygulamasını takiben göllenmenin yeri burasıdır. Ayrıca noradrenalin portal ven basıncını sadece hafifçe yükseltir ve hepatik ven akımı üzerindeki impedansa etkisi minimaldir.

### 2. İÇ ORGANLARIN DOZ KASLARINA OLAN ETKİLERİ

Adrenalin; Mide, barsak, bronşial ve mesane düz kasının gevşemesine, mide ve mesane sfinkterlerinin ise kontraksiyonuna neden olur. Adrenalinin bronş düz kası üzerine olan gevşetici etkisi ve mukoza damarlarında yaptığı vasokonstriksiyonla neticede mukozanın büzülmesine sebep olması, bu hormonun Asthma Bronşiyale ataklarında kullanılabilmesini sağlar.

### 3. METABOLİK ETKİLERİ

1927 de SOSKIN<sup>12</sup> adrenalin infüzyonunu takiben kan şekeri seviyesinde artma olduğunu tarifledi ve bunun KC glikozunun mobilize olmasıyla meydana geldiğini gösterdi. Ayrıca devamlı adrenalin infüzyonları hem yağ mobilizasyonunda artmaya ve aynı zamanda insulin salınımında inhibisyona sebep olmaktadır (PARTE<sup>12</sup>).

Adrenalinin KC üzerindeki primer etkisi, hücre membranı üzerine yerleşmiş adenilatsiklaz enzimini aktive ederek C-AMP seviyesini artırmaktadır. C-AMP ise protein kinazı aktive eder, bu da fosforilazı aktif hale geçirir.

Adrenalin kas dokusunda, glukagon ise karaciğerde daha etkili olup, kas dokusunda glikojen yıkımını yine C-AMP yi artırarak yapar.

Adrenalin yağ dokusunda lipoz üzerine orta derecede bir etkisi vardır. Yağ asitleri ve gliserolün hızlı salınımını gerçekleştirir. Bu yağ asitleri, kas dokusunda yakıt olarak kullanılır ve KC de glukoneogenezi aktive ederler. Adipoz dokudaki yağın yıkımı ile beraber, glukoz uptake'inde ve glisero fosfat sentezinde bir artış gözlenir. Adrenalinin yağ dokusu üzerindeki bu etkisi de Adenilatsiklaz enzimi aracılığı ile artan C-AMP nin lipazı aktive etmesi ile oluşur.

Adrenalinin insülinin pankreas üzerinden salınımı üzerinde de direkt olarak inhibitör etkisi vardır. Burada adrenalin bir aciliyet hormonu olarak şu şekilde fonksiyon görür.

1. Kas hareketinde ilk yakıt maddesi olan yağ asitlerinin süratle oluşmasını sağlar,
2. KC de glikojenoliz ve glikoneogenezisi artırarak glukozu mobilize eder. Kasda glukoz alımını azaltır.
3. İnsülin salınımını azaltır, böylece perifer dokuda glukoz kullanımını önlenmiş olur ve glukoz sadece SSS için saklanmış olur.

Adrenalin diğer bir metabolik etkisi de vücutta  $O_2$  tüketimini yani bazal metabolizmayı artırmasıdır. Buna kalorijenik etki denilir. Mutad dozlarda verilen adrenalin oksijen tüketiminde % 20-30 oranında bir artma yapar. Kalorijenik etki yukarıda bahsedilen metabolik etkilerin bir sonucu olup, glikojen ve trigliseridlerin yıkımı sonucu vücut sıvılarında serbest yağ asitleri, glukoz ve laktik asid gibi substratların düzeylerinin yükselmesi hücrelerde oksidatif metabolizmayı hızlandırır.

Adrenalin karaciğer hücrelerinden  $K^+$  salıverilmesini artırır ve başlangıçta hiperkalemi yapar. Plazmada toplanan  $K^+$  çizgili kas hücreleri tarafından alınır ve bunu hipokalemi izler.

Karaciğer ve çizgili kas hücrelerinde fosforilazın aktivasyonu sonucu fosfat kullanımının artması, plazmada fosfat düzeyinin düşmesine neden olur.

#### 4. SSS VE ETKİLERİ

Adrenalin kan-beyin engelini geçemediği için SSS ne giremezler. Özellikle hipertansiyon yapması nedeniyle periferde aferent sinir uçlarını etkileyerek retiküler aktifleyici sistemi uyarır ve böylece korteksin elektriksel etkinliğini artırır.

İnsanda adrenalin ve izoprenalin verilmesi tremor, huzursuzluk, anksiyete ve korku duygusu oluşturur. Bu ilaçlar solunum merkezini stimüle ederler, solunumun sayı ve derinliğini artırabilirler. Sayılan santral etkiler noradrenalin infüzyonu sırasında pek belirgin değildir.

#### 5. GÖZE ETKİSİ

Göze lokal olarak adrenalin solüsyonu uygulanması gerek normal deneklerde ve gerekse geniş açılı glokomlu hastalarda göz içi basıncını düşürür. Bunun, processus ciliariste oluşan vazokonstriksiyon sonucu aköz hümörün ultrafiltrasyonunun azalmasına ve ayrıca iridocorneal açıdaki trabeküllerin etkilenmesi sonucu drenajın artırılmasına bağlı olması muhtemeldir.

#### 6. DİĞER ETKİLERİ

Katekolaminler (Adrenalin ve Noradrenalin) plazma suyunun kapillerlerden ekstrasellüler aralığa sızmasını artırarak dolaşan plazma hacmini azaltırlar (hipovolemi);

- Kanda alyuvar sayısını ve plazma protein düzeyini nisbi olarak yükseltirler.

- Anafilaktik şokta gelişen larenks ödemi, anjiyonörotik ödem ve bronş mukoza ödemi adrenalın tarafından ortadan kaldırılabilir.
- Adrenalin verilmesi kanda eozinopeniye neden olur (Nedeni tam bilinmiyor).
- Adrenalin muhtemelen faktör V'i aktive etmek suretiyle kanın koagülasyonunu hızlandırır; ayrıca trombositlere  $Ca^{++}$  girişini artırarak onların adezivitelerini artırır.
- Mast hücrelerinde  $\beta_2$  reseptörleri aktive ederek histamin salıverilmesini inhibe eder.
- Adrenalin ve noradrenalin hipofiz ön lobundan ACTH salgılanmasını artırır, arka lobdan antidiüretik hormon salgılanmasını ise azaltırlar.

#### G. YAN ETKİLERİ

Adrenalin ve Noradrenalin İnjesiyonu:

- . Tremor,
- . Halsizlik,
- . Terleme,
- . Anksiyete,
- . Korku Duygusu,
- . Taşikardi,
- . Palpitasyon,
- . Ektopik Atışlar,
- . Başağrısı,
- . Baş Dönmesi,
- . Ciltte Solukluk ve Soğuma

yapar.

Mutad dozunun yanlışlıkla IV yoldan ve hızlı injeksiyon şeklinde verilmesi kan basıncının aşırı derecede yükselmesi sonucu beyinde ve subaraknoid aralıkta kanamalara neden olur. Kanamaya bağlı nörolojik belirtiler ortaya çıkar.

Adrenalinin yaptığı aşırı kan basıncı yükselmesine karşı etkili iki antidot  $\alpha$ -adrenerjik reseptör blokörleri (fentolamin veya bulunmazsa klorpromazin "largactil vb" 25 mgr.) ve nitritlerdir. Bu durumda tek başına adrenerjik blokör kullanmak kan basıncını daha da yükseltir. Noradrenalin infüzyonlarının yan etkileri de adrenaline benzerlik gösterir.

#### H. KATEKOLAMİNLERİN KONTRENDİKASYONLARI

1. Koroner yetmezliği angina pectoris ve myocard infarktüsü)
2. Konjestif kalb yetmezliği
3. Hipertiroidizm ve hipertansiyon
4. Taşiaritmiler
5. Halojenli hidrokarbon türevleri ve siklopropan ile yapılan genel anestezi

Bu durumda adrenalin kullanıldığında, ventriküler fibrilasyona kadar giden tehlikeli aritmiler oluşabilir.

#### I. ETKİYİ DEĞİŞTİREN DURUMLAR

Asağıdaki ilaçlarla tedavi sırasında katekolaminlere duyarlık artmıştır.

1. MAO inhibitörleri
2. Trisiklik antidepresanlar ve kokain
3. Rezerpin, guanethidin ve benzeri adrenerjik nöron blokörleri
4. Glukokortikoidler



Aşağıdaki durumlarda ise katekolaminlere karşı duyarlılık azalır.

1. Metabolik veya respiratuvar asidoz
2. Miksödem
3. Surrenal korteks yetmezliği ve hipopitüvitarizm.

#### 1. KATEKOLAMINLERİN ANORMAL FİZYOLOJİSİ

Adrenal medullanın direkt yetersizliğine bağlanan, bilinen bir klinik durum yoktur. Bununla birlikte feokromasitoma ile sonuçlanan medüller (kromaffin) hücrelerin asıl tümörü adrenal medullanın hiperaktivitesini taklit eden semptomlarla karakterizedir. Bu tümörlerin semptomları intermitant hipertansiyonu içerir ki, bu daimi hipertansiyon halini alabilir ve coroner yetmezliği, ventriküler fibrilasyon ve pulmoner ödem gibi komplikasyonlardan ölüme sebebiyet verir.

Feokromasitoma varlığında olduğu gibi adrenal medulla hiperaktivitesi için laboratuvar testleri; kanda katekolaminlerin artışı için kimyasal analizleri ve idrarda özellikle adrenalalin ve noradrenalinin en önemli üriner metaboliti olan vanil mandelik asit (VMA) in tayinini kapsar. VMA'nın idrarla atılımı normal olarak 0,7-6,8 mgr/24 saattir.

Phentolamin (Regitin) noradrenalinin spesifik antagonistidir. Feokromasitomada olagelen devamlı hipertansiyon varlığında phentolaminin hızlı intravenöz injeksiyonu 2-5 dakika içinde kan basıncında devamlı düşme oluşturur. Bu test feokromasitoma için diğer bir diagnostik testdir.

Adrenal medulla tümörlerinin içerdiği noradrenalin miktarı adrenalinden çok daha fazladır ki, bu tümörlerde oluşan hipertansiyon noradrenaline bağlanır.

## M A T E R Y A L V E M E T O D

Çalışmamız sistem bulguları normal, erişkin kişilerden oluşan toplam 40 hasta üzerinde uygulandı. 20 hastadan oluşan I. gruba oral ve IM Rohypnol + Atropin, kontrol grubunu oluşturan 20 hastalık II. gruba ise sadece Atropin premedikasyon ajanı olarak uygulandı. Rohypnol uygulanan hastalarda en küçük yaş 19, en büyük yaş 53 ve yaş ortalaması 35,7. Kontrol grubundaki hastalarda en küçük yaş 18, en büyük yaş 56 ve yaş ortalaması 37,4 dir. Rohypnol uygulanan 20 hastanın 10'u kadın (% 50), 10'u erkek (% 50), kontrol grubundaki 20 hastanın 13'ü kadın (% 65), 7'si erkek (% 35) dir.

	Kontrol	Rohypnol
En Büyük Yaş	56	53
En Küçük Yaş	18	19
Yaş Ortalaması	37,4	35,7

Tablo 1. Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

	Kontrol	Rohypnol
Erkek	7	10
Kadın	13	10
Toplam	20	20

Tablo 2. Hastaların Cinsine Göre Dağılımı

Hastalara uygulanan cerrahi girişim türleri (Tablo 3) de görülmektedir.

	Kontrol	RohypnoI	Toplam
Genel Cerrahi	5	10	15
Kadın-Doğum	4	2	6
Nöroşirurji	6	1	7
Kalp-Damar Cerrahisi	-	1	1
Uroloji	3	2	5
K.B.B.	-	4	4
Ortopedi	2	-	2
Toplam	20	20	40

Tablo 3. Hastalara Uygulanan Cerrahi Girişim Türleri

Hastalar ameliyattan üç gün önce görülerek, genel durumları değerlendirildi, dosyaları incelendi. Aspirin ve antihipertansif ajanların VMA düzeyine etkili olabilecekleri düşünüldüğünden hastaların bu ajanları almayan gruptan olmasına dikkat edildi. Yine aynı nedenle hastalara çukulata, çay, vanilya, yaş pasta ve muz'dan yoksun diyet verildi. 2. günün sonunda her hastanın ameliyat öncesi 24 saatlik idrarı (sabahın ilk idrarı dışarı atılarak) temiz bir cam kaba toplanmaya başlandı. İdrar toplanan kap, toplama sürecinde + 4 °C de tutuldu. Ertesi gün sabahın ilk idrarı da alınarak toplama işlemine son verildi. Toplanan idrarlar açıkta bekletilmeden veya 1 gün + 4 °C de buzdolabında saklandıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Klinik Enzimoloji ve Metabolizma laboratuvarında numunelerin miktarları ölçüldü, kreatinin değerleri tayin edildi. Yeterli miktarda

nümuneye (40-50 cc), 3 N HCl (2-3 damla) ilave edilerek pH sı 2-4 e getirildi. Daha sonra vanil mandelik asit (VMA) in tayini için nümüneler + 4 °C de buzdolabında korunmaya alındı<sup>22</sup>.

Hastalar ameliyattan önceki gece saat 24.00 den sonra aç bırakıldı. Kontrol grubundaki hastalara saat 22.00 de herhangi bir sedatif ilaç verilmedi. Araştırma grubuna ise Rohypnol tablet (2 mgr.) saat 22.00 de oral olarak verildi. Kontrol grubuna ameliyattan 45 dak. önce sadece Atropine 0,015 mgr/kg IM., araştırma grubuna ise 0,015-0,030 mgr/kg Rohypnol, 0,015 mgr/kg Atropine IM yoldan verildi. Ameliyat odasına alınan hastaların ön kol venlerinden birisinden 18 nolu iğneyle girilerek % 5 Dextroz infüzyonu başlandı. İndüksiyonda her iki grup hastaya 5-7 mgr/kg % 2,5 luk Thiopentone Sodyum uygulandı. Şuur kaybı olunca maske ile asiste solunumda 2 lt/dak O<sub>2</sub>+4 lt/dak N<sub>2</sub>O-% 1 Halothane karışımı yarı kapalı sistem ile uygulandı. Kas gevşetici ajan olarak her iki gruptaki hastaya 2 mgr/kg % 1 lik Süksinil kolin verildi. Yeterli kas gevşemesi olunca hastalar Foregger marka laringoskop yardımı ile Foregger ve Murphy tipi balonlu endotrakeal tüpler kullanılarak entübe edildiler. Anestezi BOYLE MARK III Mode KL anestezi makinası ve Halothane vaporizatörü kullanılarak yarı kapalı sistemde uygulandı.

Ameliyat sonrası ayılma odasına alınan hastaların, ameliyat sonrası 24 saatlik idrarları temiz cam şişelerde toplanmaya başlandı ve 24 saatlik sürenin bitiminde ağızları kapatılarak yine aynı laboratuvar-da saklandı.

## IDRARDA VANİLMANDALİK ASİT (VMA) ÇALIŞMASI

REAKTİFLER (24 saat'lik idrarda VMA Çalışması için)

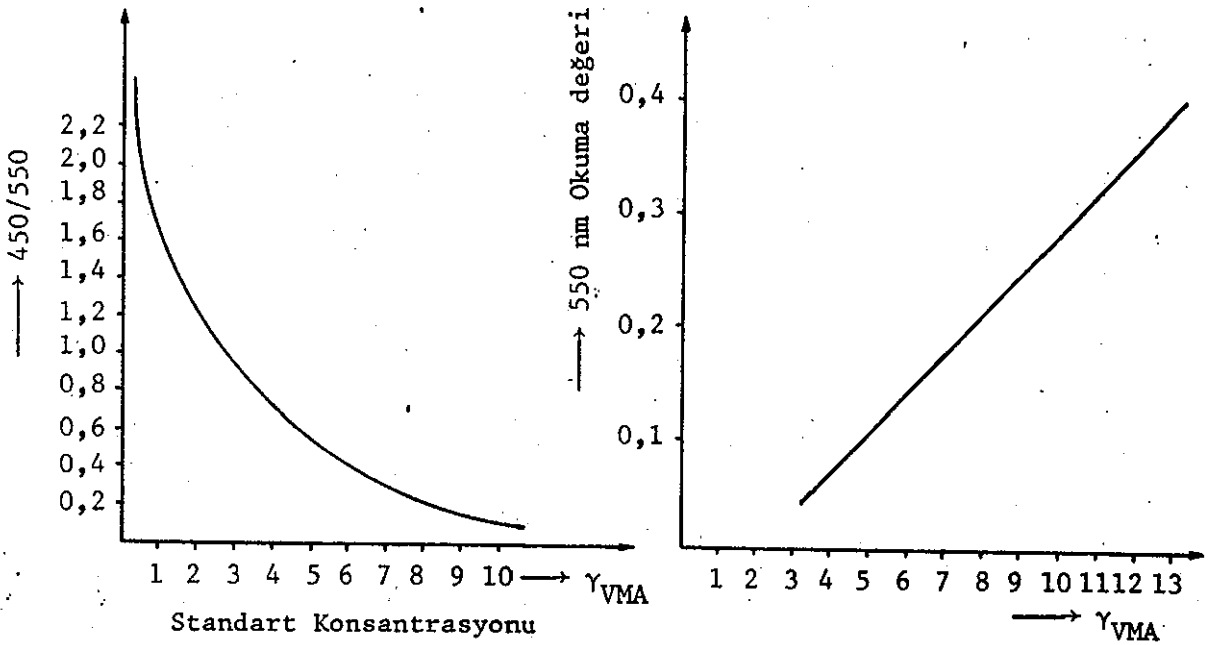
1. HİDROKLORİK ASİT (3N) : 251 ml HCl, bir litreye su ile tamamlandı,
2. ETİL ASETAT : Alındığı gibi orjinal halde kullanıldı,
3. POTASYUM KARBONAT (% 5): 5 gram potasyumkarbonat suda çözülerek 100 ml ye tamamlandı,
4. P-NİTROANİLİN (% 0,1) : 0,5 gram P-nitroanilin 10 ml. konsantre HCl ve biraz suda çözüldü. Sonra su ile 500 ml ye tamamlandı,
5. SODYUMNİTRİT (% 0,2) : 2 gram sodyumnitrit suda çözülerek, bir litreye su ile tamamlandı,
6. KARIŞIM ÇÖZELTİ : Bir hacim P-nitroanilin, (10 cc HCl 490 cc suda 0,5 gr. P-nitroanilin tartılarak eritildi) bir hacim 0,002 lik sodyum nitrit ( $\text{NaNO}_2$ ) ve iki hacim su karıştırıldı ve kuvvetlice çalkalandı,
7. AMİLALKOL : % 1 etanolamin 990 ml amyl alkol, 10 ml etanolamin ile karıştırılarak elde edildi,
8. STANDART (% 2 mgr.) : 10 mgr. VMA standardı 500 ml suda çözüldü,  
: 10 tane ağız kapaklı tüp alındı ve aşağıdaki işlemler yapılarak elde edildi.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Standart	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0(ml)
Destile Su	1,8	1,6	1,4	1,2	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,0(ml)
$\text{K}_2\text{CO}_3$ % 5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0(ml)
Karışım Çözelti	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0(ml)
Amil alkol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0(ml)

Yukarıda belirtilen karışımlar 5. dak. santrifüj edilerek üst fazlar

suya karşı 450 ve 550 n.m de okundu. Absise standart konsantrasyonu, ordinata 450/550 oranı yazılarak aşağıdaki şekle benzer grafik elde edildi.

Ayrıca ordinata 550 deki okuma, absisede standart konsantrasyonu yazılarak 2. standart eğrisi elde edildi.



#### METOD

A. 15 ml. lik kapalı tüpe, 0,5 mgr. creatinine tekabül eden değerde idrar alınarak su ile 2 ml.ye tamamlandı. 2-3 damla 3N.HCl ile pH sı 0,5-1 e getirildi.

B. pH ayarlaması yapıldıktan sonra üzerine 4 ml etil asetat kondu. 5 dakika çalkalandı ve sonra 5 dakika santrifüj edildi. Üst. faz temiz tüpe alındı. Altındaki faza tekrar 4 ml etil asetat kondu. 5 dak. çalkalandı ve 5 dak. santrifüj edildi. Üst faz tekrar temiz tüpün üzerine ilave edildi. Temiz tüpteki etil asetat fazı 40-50 °C de su banyosunda, üzerinden soğuk hava verilerek kurutuldu. Daha sonra 3 adet tüp alınarak standart<sub>1</sub>, standart<sub>2</sub> ve (kuruluğa kadar uçurulan) nümune işaretleri konulup aşağıdaki işlem yapıldı.

## C. PİPETLEME

	<u>St<sub>1</sub></u>	<u>St<sub>2</sub></u>	<u>N</u>
Standart (20 gama/ml)	0,2 ml	0,4 ml	-
H <sub>2</sub> O	1,8 ml	1,6 ml	2,0 ml
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (% 5)	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
Karışım çözelti	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
Alkol	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml

Yukarıda belirtilen karışımlar 5 dak. 3000 devirde santrifüj edildi. Üst fazlar Coleman tüplere alınarak suya karşı 450-550 dalga boylarında ayrı ayrı okundu. 450 ve 550 dalga boylarında elde edilen okuma değerleri 450/550 olacak şekilde oranlanarak elde edilen değer standart eğrisinde değerlendirildi. Bu grafikten elde edilen gama değeri 0,5 mgr. kreatine tekabül eden VMA miktarı gama olarak bulundu. Bu son elde ettiğimiz VMA'in gama değeri 24 saatlik kreatinin değeri ile çarpılıp 1000'e bölünmek suretiyle hastadaki VMA miktarı X mgr/24 saat olarak hesaplanmış oldu. Bu değerler ve gama/mgr kreatinin değerleri erişkin hastalarda 0 ilâ 6 arasında bulunması normal sayılmaktadır<sup>22</sup>.

Elde edilen bulguların istatistiksel sonuçları H.O. İstatistik bölümü bilgi işlem merkezinde değerlendirilmiştir.

## B U L G U L A R

Premedikasyonda sadece Atropin ile Flunitrazepam+Atropin uygulanan toplam 40 hastada 24 saatlik idrarda VMA değerleri tayin edilerek elde edilen bulgular tablolar (Tablo 4-5) halinde gösterildi.

Tablo 4 de görüldüğü gibi 20 vakalılık yalnız Atropin ile premedikasyon uygulanan kontrol grubunda, anestezi ve cerrahi uygulaması sonunda başlamak üzere toplanan 24 saatlik idrarlardaki VMA değerlerinde, ameliyat öncesi toplanan 24 saatlik idrarlardaki bazal VMA değerlerine göre bir artış saptandı. Bulunan VMA değerlerinin ortalaması alındığında;

Sadece Atropin ile premedikasyon yapılan grupta Preoperatif dönemdeki bazal değer ortalama  $1,547 \pm 0,129$  mgr/24 st.

Post operatif değer ortalama  $2,576 \pm 0,177$  mgr/24 st. olarak bulundu. Bazal seviyeye göre ortalama % 66 lık bir artış saptandı.

Tablo 5 de premedikasyonda Flunitrazepam+Atropin uygulanan 20 vakalılık grupta ölçülen bazal VMA değerlerine göre, anestezi ve cerrahi uygulaması sonundan başlamak üzere toplanan 24 saatlik idrarlardaki VMA değerlerinde bir düşme görüldü. Bulunan VMA değerlerinin ortalaması alındığında;

Preoperatif dönemdeki bazal değer ortalama  $1,598 \pm 0,012$  mgr/24 st.

Post operatif dönemdeki değer ortalama  $1,393 \pm 0,120$  mgr/24 st.



		Ameliyat öncesi 24 st'lik idrarda TOTAL VMA	Ameliyat sonrası 24 st'lik idrarda TOTAL VMA
1	Mustafa YALÇIN	1,69 mgr/24 h	2,25 mgr/24 h
2	Mustafa TAN	1,63 "	2,83 "
3	Nazife GÖÇMEZ	1,74 "	3,61 "
4	Cemal COŞKUNER	2,20 "	2,65 "
5	Rasim KURT	2,10 "	2,72 "
6	Döndü SARI	0,98 "	2,93 "
7	Özgül DEMİRCİ	1,70 "	2,87 "
8	Osman ÖZKÖKTEN	1,83 "	1,35 "
9	Hidayet DÖNER	0,89 "	0,94 "
10	Necip YENİCE	2,51 "	3,83 "
11	Selma DURMAZ	1,05 "	1,69 "
12	Nuran ATMANOĞLU	0,64 "	1,48 "
13	Engin ÇALGINER	1,14 "	2,65 "
14	Nazlı COŞKUN	1,35 "	1,91 "
15	Nezaket SÖZEN	1,71 "	2,93 "
16	Hasan AĞCA	2,23 "	3,75 "
17	Nursel ERCİL	2,22 "	3,18 "
18	Sabahat YILDIZ	0,58 "	2,83 "
19	Fatma KAMA	1,90 "	3,02 "
20	Rabia ATASOY	0,86 "	2,10 "

1,547±0,129

2,576±0,177

Tablo 4. Atropin ile premedikasyon yapılan grubun 24 saatlik idrar vanil mandelik asit düzeyi (mgr/24 st.)

		Ameliyat öncesi 24 st'lik idrarda TOTAL VMA	Ameliyat sonrası 24 st'lik idrarda TOTAL VMA
1	Canibe AKYOL	2,20 mgr/24 h	1,87 mgr/24 h
2	Halime MEHMET	1,32 "	1,79 "
3	Pembe KÖFTECİ	1,55 "	0,48 "
4	Nadire ÖZPOLAT	0,72 "	1,06 "
5	Selçuk KARARLI	2,48 "	2,08 "
6	Türkan KAÇKAR	1,18 "	2,80 "
7	Yüksel UYGAR	1,79 "	1,25 "
8	Mehmet GİRGİN	1,39 "	1,60 "
9	Abdullah AKBABA	1,77 "	1,27 "
10	Zihni TUNCER	1,96 "	0,68 "
11	Zehra URTUNER	1,83 "	2,10 "
12	Saadet ÖZMETİN	1,23 "	1,12 "
13	Gülbahar ELİAÇIK	1,56 "	1,33 "
14	İsmail SOLMAZ	1,75 "	1,47 "
15	Servet BERBER	1,15 "	1,54 "
16	İbrahim KARA	0,83 "	1,25 "
17	Şükrü TÖLE	1,39 "	0,93 "
18	Kudret ESER	1,77 "	1,16 "
19	Ayşenur TELCİ	1,86 "	0,94 "
20	Yunus TÖYSÖZ	2,24 "	1,15 "

1,598±0,102

1,393±0,120

Tablo 5. Oral ve İM Flunitrazepam+Atropin ile premedikasyon yapılan grubun 24 saatlik idrar Vanil Mandelik Asit Düzeyi (mgr/24 st)

Bazal seviyeye göre premedikasyonda Flunitrazepam+Atropin uygulaması ortalama % 23 lük bir düşme gösterdi.

Sadece Atropin uygulanan grubun ameliyat öncesi ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları, ameliyat sonrası ölçülen değerlerin ortalamaları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark ( $p < 0,001$ ) olduğu için önemli bulundu.

Flunitrazepam+Atropin ile premedikasyon uygulanan grupta ameliyat öncesi ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları ile ameliyat sonrası ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark ( $p > 0,05$ ) olduğundan önemsiz bulundu.

I. ve II. gruptaki hastaların ameliyat öncesi ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark ( $p > 0,05$ ) olduğundan önemsiz bulundu.

Atropin ve Flunitrazepam+Atropin uygulanan hastaların ameliyat sonrası 24 saatlik idrar VMA değerleri aynı istatistiksel yöntem uygulanarak birbirleri ile karşılaştırıldığında ( $p < 0,0001$ ) olduğundan, Flunitrazepam almayan grup ile Flunitrazepam alan grup arasındaki 24 saatlik idrar VMA değerlerindeki fark önemli olarak bulundu.

## T A R T I Ş M A

Anestezi ve Cerrahi uygulamasının hastalarda oluşturabildiği korku, endişe ve psişik stress ameliyattan önce verilen sedatif ve anksiyolitik ilaçlarla önlenmeye çalışılmaktadır. Anksieteden kurtulma, anestezinin aşırı hormonal ve sirkülatuvar cevabını azaltmakta ve anestetik ajanların etkili dozlarını minumuma düşürmektedir<sup>43-45-50</sup>. JOHNSTON'a göre anestezi ve cerrahi öncesinde anksietenin azaltılması emniyetli cerrahi demektir<sup>29</sup>.

Medikal olarak premedikasyon, ameliyattan önceki gece hastahane personeli ve anestetisler tarafından yapılan preoperatif vizit ile başlar<sup>43</sup>. Yalnız optimum etki için vizit, medikasyonla birleştirilmelidir<sup>30</sup> (Norris and Baird 1967). Premedikasyon gayesi ile Morfin ilk defa 1850 yılında LORENZO BRUNO<sup>12</sup> tarafından kullanılmış ve bunu takiben narkotikler yaygın bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır<sup>30</sup>. 1962-1963 yıllarında klinik uygulamaya giren benzodiazepinler ise, 1965 yıllarından beri anestezi de oral ve IM premedikasyonda kullanılır olmuşlardır<sup>19-28-30-45-46-48-50-69</sup>. O zamanlar bilinen ajanlar arasında Diazepam (Valium) merkezi yatıştırıcı, nöro vegetatif stabilizör, bariz kas gevşemesi ve mükemmel amnezi sağlama özelliklerinden dolayı anesteziye en uygun ilaç seçilmiştir.

Günümüzden yaklaşık 10 yıl önce başlatılan klinik çalışmalarda Diazepamdan daha güçlü ve daha çabuk elimine olan florlu benzodiazepin türevi bir ajan olan Rohypnol (Flunitrazepam) oral ve IM premedikasyonda<sup>30-34-44</sup>, IV yolla anestezi indüksiyonunda<sup>15-39-47</sup>, bazal sedasyonda<sup>26</sup>,

spinal anestezide yardımcı olarak<sup>54</sup>, Ketamin anestezisiyle kombine şekilde<sup>20-21</sup>, nörolept analjezi'de<sup>38</sup>, ataranaljezide<sup>10</sup>, Althesin ile dengeli anestezide<sup>47</sup> ve konvülsiyon tedavisinde<sup>18-67</sup> uygulanmıştır.

Anesteziklerin adrenal medulla ve sempatik sistem üzerine olan etkileri geniş olarak araştırılmış ve hayvanlara uygulanan anesteziklerin büyük bir kısmının adrenan medulla'dan adrenalın ve sempatik sinir uçlarından noradrenalin salgılanmasına neden olduğu bulunmuştur<sup>12-14-36-37-62-70</sup>. Bu anestezik ajanlardan en etkilisi Eter'dir. Cylopropan'da plazma katekolamin seviyesinde özellikle noradrenalin düzeyinde belirgin artma yapmaktadır<sup>14</sup>. Halothane anestezisinde plazma katekolamin seviyesindeki artış anestezisi derinleştikçe azalmaktadır<sup>14</sup>. Bu nedenle Halothane anestezisinde hiperkarbi ve hipoksi olmaksızın aritmi oluşmadan adrenalın rahatlıkla kullanılabilir<sup>12</sup>. Pentobarbital ve Morfin plazma katekolamin düzeyine çok az etkilidir. Thiopental ve Thiopental + N<sub>2</sub>O veya Halothane anestezisinde ise, belirgin bir değişiklik meydana gelmez<sup>14</sup>. Dissosiyatif bir anestetik ajan olan Ketamin HCl (Ketalar), plazma katekolamin düzeyinde yaptığı artış ile sistolik ve diastolik kan basıncında yükselmenin yanı sıra, taşikardiye neden olur. Depolarizan kas gevşetici ajanlardan Süksinil kolın klorür; Postganglioner sempatik stimülasyon yaparak düşük miktarda katekolamin deşarjına sebep olmaktadır<sup>12</sup>.

Parasempatolitik, antikolinergik bir ajan olan Atropin, sadece kalpte sempatik tonusu arttırarak az miktarda katekolamin salgılanmasına neden olmaktadır<sup>36</sup>. Çalışmamızda Atropin'i her iki grupta da kullandığımızdan, araştırmamızın sonucunu etkilemeyeceği kanısı açıklık kazanmıştır<sup>35</sup>.

SCHWANDER, SIRVYS, MACRO, BART<sup>61</sup>, 1974 yılında, özellikle açık kalp ameliyatı geçirecek olan yüksek risk altında bulunan hastalarda, uykusuzluk anksieteden ileri gelebilecek katekolamin salgılanması üzerine Rohypnol'ün etkisini araştırmışlardır. Atropin ile kombine edilmiş Rohypnol'ün 158 hastanın 152'sinde çok iyi sedasyon sağlandığını, anksiyete gerilim üzerine çok mükemmel bir etkiye bulunduğunu gözlemişlerdir. Aynı araştırmada, kardiyovasküler parametreler (nabız, arter basıncı, EKG) üzerinde yapılan çalışmada induksiyon ajanı olarak kullanılan Rohypnol'ün alışılmış nörolept analjeziden (Dehidrobenz peridol-Fentanyl) çok daha fazla stabilite meydana getirdiğini saptamışlardır ve bunun katekolamin salgısında oluşan azalmaya bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.

1974 yılında KURKA<sup>42</sup> Thalamonal ile premedike ettiği hastaları Thalamonal+Rohypnol ile premedike ettiği hastalarla, Droperidol ile premedike ettiği hastaları Droperidol+Rohypnol ile premedike ettiği hastalarla karşılaştırmış ve hastaların kan basıncı ve nabız parametrelerini incelemiş, Rohypnol ilave edilerek premedikasyon yapılan hastalarda kan basıncı ve nabız parametrelerinin daha stabil seyrettiğini gözlemiştir.

BRUCKNER, HESS, JOHANNSEN, KIELMAN, OSER ve SCHWEICHEL<sup>7</sup> 1978 yılında yaptıkları hayvan deneylerine dayanarak Rohypnol'ün terapötik dozlarının IV verilmesinin dolaşım üzerinde kuvvetli bir etki oluşturmadığını, ancak aşırı dozlarının (0,6 mgr/kg üstünde) dolaşımında bir depresyon (atım hacmi, kontraktilite ve perfüzyon basıncında düşüşler) ve Myocard da enerjik bir duruma (taşikardi, kalp çalışmasının bozulması) neden olabileceği kanısına varmışlardır. Bu nedenle de Flunitra-

zepam'ın emniyet sınırının geniş olmasına rağmen riskli hastalarda (çocuklarda ve ileri yaşlılarda) dikkatle kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir.

DOLP, HEYDEN<sup>16</sup>, 1978 yılında yaptıkları çalışmada 2 mg. Flunitrazepam'ın ameliyattan önceki gece oral kullanılmasının hastaların sakin bir gece geçirmesini sağladığı % 83'ünün iyi dereceden çok iyiye varan bir şekilde uydukları, ameliyat sabahı verilen 2 mg. IM Flunitrazepam'ı takiben hastaların % 90'ında belirgin bir sedasyon oluştuğunu gözlemişlerdir. Aynı hastalarda incelenen dolaşım parametrelerinin ve kan gazlarının değişmeden kalması, bu hastalarda katekolamin salgılanmasında bir azalma olduğunu düşündürmüştür.

ARGENSON ve OLIVI<sup>2</sup>, 1981 yılında Flunitrazepam'ı çeşitli kardiyak cerrahi girişim uygulanacak bir grup hastaya oral ve IM yoldan premedikasyonda, IV yoldan anestezi indüksiyonunda tek başına uygulamışlar ve yüksek risk taşıyan hastalarda bile kardiyovasküler stabilite mevcut olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca yapay solunumu kolaylaştırdığından (hafif solunum depresyonu yapar) ve etkisi geç post operatuar perioda kadar devam ettiğinden yararlı bir ilaç olduğu kanısına varmışlardır.

Biz de kliniğimizde anestezinin ve cerrahinin sebep olduğu anksiyeyi önlemek amacıyla çeşitli cerrahi girişimler uygulanacak toplam 40 hastanın 20 tanesine, ameliyattan önceki gece saat 22.00 de 2 mgr. oral Flunitrazepam ve ameliyattan 45 dakika önce de (0,015-0,030 mgr/kg) 1,5 mgr. Flunitrazepam+(0,015 mgr/kg) 0,50 mgr. Atropin im olarak, kontrol grubundaki 20 hastaya da sadece (0,015 mgr/kg) 0,50 mgr. Atropin uygulayarak yaptığımız bu çalışmada, Flunitrazepam+Atropin ile premedike edilen grupta ameliyat öncesi değerlere göre post operatif 24 saatlik idrar VMA düzeyinde % 23 lük bir düşme saptadık.

Flunitrazepam+Atropin ile premedikasyon uygulanan grupta ameliyat öncesi ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları ile ameliyat sonrası ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, aradaki fark  $p>0,05$  olduğundan önemsiz bulduk.

Flunitrazepam kullanılmayan kontrol grubunda ise, ameliyat öncesi değerlere göre, post operatif 24 saatlik idrar VMA düzeyinde % 66 lık bir artışın oluştuğunu saptadık.

Sadece Atropin uygulanan, Flunitrazepam kullanılmayan kontrol grubunun ameliyat öncesi ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları, ameliyat sonrası ölçülen değerlerin ortalamaları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, fark  $p<0,001$  olduğu için önemli bulduk.

I. ve II. gruptaki hastaların ameliyat öncesi ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, aradaki fark  $p>0,05$  olduğundan önemsiz bulduk.

Atropin ve Flunitrazepam+Atropin uygulanan hastaların ameliyat sonrası 24 saatlik idrar VMA değerleri aynı istatistiksel yöntem uygulanarak birbirleri ile karşılaştırıldığında,  $p<0,001$  olduğundan, Flunitrazepam almayan grup ile Flunitrazepam alan grup arasındaki 24 saatlik idrar VMA değerlerindeki farkı önemli olarak bulduk.

Çalışmamız Flunitrazepam'ın katekolamin salgılanmasını azalttığını vurgulayan çeşitli yayınları desteklemekte olup, premedikasyonda oral ve IM olarak Flunitrazepam kullanılması aynı grubun bazal değerlerine göre plazma katekolamin düzeyinin bir göstergesi olan 24 saatlik idrar VMA düzeyinde % 23 lük bir düşmeye neden olmaktadır.



Elde ettiğimiz bu değerler, bizi premedikasyonda kullanılan Rohypnol (Flunitrazepam)'ün anestezi ve cerrahiye bağlı stressi azaltarak plazma katekolamin düzeyinde yükselmeyi önlediği, hatta düşürdüğü ve bunun sonucunda kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkması olasılığını azalttığı sonucuna götürmüştür.

## Ö Z E T

Ameliyat öncesi medikasyonda kullanılan Flunitrazepam'ın cerrahi hastalarında anestezi ve cerrahi stress'e bağlı olarak plazma katekolamin düzeyinde oluşan değişikliğe etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma yaşları 18-56 arasında değişen, sistemik bulguları normal ve değişik cerrahi girişimler uygulanan total 40 hasta üzerinde yapılmıştır.

Metodumuz ve uygulanan laboratuvar çalışmaları ile ilgili gerekli bilgi, materyal ve metod bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Elde olunan laboratuvar verileri, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızın sonuçları, kaynak taramasından elde edilen bulgular ile uygunluk göstermiştir.

Tartışma bölümünde diğer araştırmacıların konumuzla ilgili çalışmaları incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

Neticede, ameliyat öncesi medikasyonda anesteziden 12 saat önce oral ve 45 dakika önce IM olarak uygulanan Flunitrazepam'ın plazma katekolamin düzeyinin göstergesi olan 24 saatlik idrar VMA değerlerinde, kontrol grubuna göre önemli bir azalma, kendi grubunun preoperatif bazal VMA değerlerine göre de bir düşme meydana geldiği kanıtlanmıştır.

Sonuç olarak Flunitrazepam'ın hastalarda iyi bir sedasyon sağlayarak plazma katekolamin düzeyinde ameliyat ve anestezinin stressine bağlı yükselmeyi önlediği ve premedikasyon amacıyla uygulandığında, anestezi ve ameliyat riskini azaltarak komplikasyon olasılığını minimum düzeye düşüreceği kanısına vardık.

## S O N U Ç

Çalışmamızda, hastaları içinde buldukları psişikstress ve anksieteden kurtarmak, dolayısıyla başka kardiyovascüler sistem olmak üzere tüm sistemleri etkileyen surrenal medulla ve sempatik sinir uçlarından salgılanan katekolamin düzeyini bazal düzeylerde tutmak, hatta düşürmek amacı ile Flunitrazepam'ı ameliyat öncesi medikasyonda kullandık. Plazma katekolamin düzeyinin göstergesi olarak hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 24 saatlik idrarlarında VMA düzeyini araştırdık.

Flunitrazepam uygulanan grupta ameliyat öncesi ölçülen VMA değerlerinin ortalamalarını, ameliyat sonrası ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları ile istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda aradaki farkın önemsiz olduğunu gözledik.

Kontrol grubundaki hastalarda ise, ameliyat öncesi ölçülen VMA değerlerinin ortalamalarını, ameliyat sonrası ölçülen VMA değerlerinin ortalamaları ile istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda aradaki farkın önemli olduğunu saptadık.

Sonuç olarak Flunitrazepam'ın hastalarda iyi bir sedasyon sağlayarak plazma katekolamin düzeyinde ameliyat ve anestezinin stressi'ne bağlı yükselmeyi önlediği ve premedikasyon amacıyla uygulandığında anestezisi ve ameliyat riskini azaltarak komplikasyon olasılığını minimum düzeye düşüreceği kanısına vardık.

## K A Y N A K L A R

1. AMREIN, R. ;  
Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie Rohypnol  
(Flunitrazepam) Pharmakologische Grundlagen Klinische Anwendung  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1978.
2. ARGENSON, A., OLIVI,  
Le Flunitrazepam en Anesthesie Extrait des Cahiers d'Anesthesiologie  
No.3-Tome 29-1981.
3. AZANZA, J.M.  
Benzodiazepines, barbiturates and baclofen interactions within the  
GABA receptors Gen. Phormac., 12: 123-126, 1980.
4. BENKE, A., BALONG, A., REICH-HILSCHER, B.  
Der Einfluss von flunitrazepam (Rohypnol) auf de Atmung. Wien.  
Klin-Wocheschr., 87 : 656-658, 1975.
5. BHAGAVAN, N.V.  
Biochemistry A Comprehensive Review. J.B. Lippincott Company  
Philadelphia. Toronto, 1974.
6. BRAESTRUP, C., SQUIRES, R.F.  
Specific Benzodiazepine Receptors in Rat Brain Characterized by  
high-affinity ( $^3\text{H}$ ) diazepam binding Proceed. Nation. Acad. Science.,  
74: 3805-3809, 1977.
7. BRUCKNER, J.B., HESS, W., JOHANNSEN, H.J., KIELMANN, D., OSER, G.,  
SCHWEICHEL, E.  
Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie Rohypnol  
(Flunitrazepam) Pharmakologische Grundlagen, Klinische Anwendung.  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978.
8. CANO, J.P., GUITRAND, J., AUBERT, C., VIALA, A.  
Determination of flunitrazepam, des methyl flunitrazepam and  
clonazepam in plazma by gas liquid chromatography with an internal  
standart.Arzneim,Forsch.(Drug Res), 27: 1,338-342, 1977.

9. CASTLEDEN, C.M., GEORGE, C.I., MARCER, D., HALLETT, C.  
Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *Brith. Med.J.*,  
1: 10-12, 1977.
10. CASTRO, J.D.  
Ataranalgesia with Ro-5-4200, pancuranium and fentanyl ar Ketamine.  
Proceedings of the Fifth World Congress of Anaesthesiologists,  
Kyoto, M. Miyazaki, Amsterdam, New York, Elsevier Publishing Co.,  
184-185, 1973.
11. CLARKE RSJ., DUNDEE, J.W., Mc GOWAN, W.A.W., and HOWARD, P.J.  
Comparison of the subjective effects and plazma consantrations  
following oral and IM administration of flunitrazepam. *Brit.J.*  
*Anaesth.* 52: 437, 1980.
12. COLLINS, V.J.  
Principles of Anesthesiology, 2 nd. Edition Philadelphia : Lea-  
Febiger 1979.
13. COSTA, E., GUIDOTTI, A., MAO, C.C., SURIA, A.  
New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines. *Life*  
*Sciences*, 17 : 167-186, 1975.
14. DEMİR, Ö.  
Endokrin Bezler ve Anestezi Mimograf, Hacettepe Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı
15. DIXON, R.A., BENNETT, N.R., HARRISON, M.J., KENYON, C., THORNTON, J.A.  
I.V. Flunitrazepam and IV. Diazepam in conservative dentistry.  
*Brith.J. Anaesth.*, 52 : 517-525, 1980.
16. DÖLP, R., HEYDEN, M.  
Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie Rohypnol  
(Flunitrazepam) Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
17. DUNDEE, J.W. and HASLETT, W.H.K.  
The benzodiazepines: a rewiw of their actions and uses relative  
to anesthetic practice *Brith. J. Anesth.* 42: 217, 1970.
18. EIDELBERG, E., NEER, H.M.  
Anticonvulsant properties of some benzodiazepine derivatives, possible  
use againts psychomotor seizures *neurology*, 15: 3, 223-230, 1965.

19. ELLIS, F.R.  
Oral premedication with lorazepam (Ativan): A comparison with heptabarbitalone (Medomin) and diazepam (valium) Brith.J.Anaesth, 45: 738, 1973.
20. FREUCHEN, I., OSTERGAARD, J., MIKKELSEN, B.D.  
Anaesthesia with flunitrazepam and Ketamine. Brith.J.Anaesth. 53: 827-830, 1981.
21. FREUCHNE, I., OSTERGAARD, J., KUHL, J.B., MIKKELSEN, B.O.  
Reduction of psychotomimetic side effects of ketalar (Ketamine) by Rohypnol (Flunitrazepam) Acta Anaesth. Scand., 20:97-103,1976.
22. GITTOW, S.E.  
Idrarda Vanil Mandalik asit tayini. American Journal of Medicine Vol. XXVIII June, 1960, No.6, page 921.
23. GRENOM, A., LORAY, G.  
Le Flunitrazepam en anesthesie. Extrait des oharies d'Anesthesiologie, 3: 29, 1981.
24. HAEFELY, COSTA, GAIDOTTI,  
Research Division of F.Hoffmann-La Roch and Co.Basle, Switzerland, 1977.
25. HARPER, H.A., RODWELL, V.W., MAYES, P.A.  
Review of Physiological Chemistry 16. th. Edition Lange Medical Publications Copyright in Canada, 1977.
26. HEERMAN, J., CANDOS, H.  
Prolongated amnesia after (Rohypnol) i.v. before local anaesthesia and responsiveness during operation. Laryng.Rhinol., 56:273-276,1977.
27. HEGARTY, J.E., and DUNDEE, J.W.  
Local sequelae following the i.v. injection of three benzodiazepines. Brith. J. Anaesth., 50: 78, 1978.
28. JAMES, M., and FISHER  
Nitrazepam as a premedicant in minor surgery Anaesthesia.25:364,1970.

29. JOHNSTON, M.  
Anxiety in surgical patients Psych.Med., 10: 145, 1980.
30. KANTO, J.  
Benzodiazepines as oral premedicants Brith.J.Anaesth, 53:1179, 1981.
31. KANTO, J.  
Plazma concentrations of diazepam and its metabolits after peronal, intramuscular and rectal administration. Correlation between plazma concentration and sedatory effect of diazepam. Int.J.Clin. Pharmacol., 12: 419, 1975.
32. KANTO, J.  
Pharmacokinetics of benzodiazepines during pregnancy, delivery, and lactation. Clin. Pharmacokon., (in press), 1975.
33. KANTO, J., KANGAS, L., and ALLONEN-H.  
Oral oxazepam as a premedication in minor surgery. Anaesthesist, 28: 36, 1979.
34. KANTO, J., KANGAS, L., MANSIKKA, M.  
Flunitrazepam versus placebo premedication for minör surgery. Acta Anaesth. Scand., 23: 561-566, 1979.
35. KAYAALP, O.  
Kişisel Konuşma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi.
36. KAYAALP, O.  
Tıbbi Farmakoloji, Cilt III, 2.bs., Ankara, Nüve Matbaası, 1983.
37. KAYAALP, O.  
Tıbbi Farmakoloji, Cilt I, 1.bs., Ankara Garanti Basımevi, 1978.
38. KORTILLA, K.  
The effect of diazepam, flunitrazepam and droperidol with an analgesic on blood pressure and heart rate in man. Arzneim.Forsch. (Drug.Res.), 25: 8, 1303-1306, 1975.

39. KORTILLA, K., LINNOILA, M.  
Amnesic action of and skills related to driving after intravenous flunitrazepam. *Acta Anaesth. Scand.* 20: 160-168, 1976.
40. KORTILLA, K., SAARNIVAORA, L., TARKKAREN, J., HIMBERG, J.J., HYTONEN, M.  
Effect of age on amnesia and sedation induced by flunitrazepam during local anaesthesia for bronchoscopy. *Brith. J. Anaesth.*, 50: 1211-1218, 1978.
41. KURKA, P.  
Klinische Anaesthesiologie und intensivtherapie flunitrazepam (Rohypnol) Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978.
42. KURKA, P.  
"Flunitrazepam" in Anestezide kullanımı ve Klinik Tecrübeler. Sonderdruck aus "Der Anaesthesist", 23. 5 g., 9. Heft. September 1974, s. 375-381 Springer-Verlag 1974.
43. LEIGH, J.M., WALKER, J. and JANAGANATHAN, J.  
Effect of preoperativ anaesthetic visit on anxiety *Br, Med.J.* 2: 987, 1977.
44. LINDGREN, L., SAARNIVAARA, L., HIMBERG, J.J.  
Comparison of IM. Pethidine, diazepam and flunitrazepam as premedicants in children undergoing otolaryngologicam surgery. *Brith. J. Anaesth.*, 51 : 321-327, 1979.
45. MALE, C.C., LIM, Y.T. MALE, M., STEWART, J.M., and GIBBS, J.M.  
Comparison of three benzodiazepines for oral premedication in minör gynaecological surgery. *Brith.J.Anaesth.*, 52: 429-435, 1980.
46. MANSIKKA, M.  
Nitrazepam premedication for minör surgery *Brith.J.Anaesth.* 49: 1153, 1977.
47. MATTILA, M.A.K., MARTIKAINEN, D., SAILA, K.  
Flunitrazepam Compared with Althesin as an induction agent in balanced anaesthesia. *Brith.J.Anaesth.*, 49: 1041-1044, 1977.



48. Mc CAUGHEY, W., and DUNDEE, J.W.  
Comparison of the sedative effects of diazepam given by the oral and intramuscular routes. *Brith.J.Anaesth.*, 44: 901, 1972.
49. Mc GOWAN, W.A.W., DUNDEE, J.W., CLARKE, R.S.J. and HOWARD, P.J.  
Comparison of the subjective effects and plazma concentrations following oral and IM administration of flunitrazepam in patients *Brith.J.Anaesth.*, 52: 447, 1980.
50. Mc KAY, A.C., DUNDEE, J.W. and GEORGE, K.A.  
The amnesic effects of orally adminis benzodiazepines. *Brith.J. Anaesth.*, 50: 1080, 1978.
51. MIRAKUR, R.K., DUNDEE, J.M., and CONNOLY, J.D.  
Studies of drugs given before anaesthesia.XXVII: Anticholinerigic premedicants. *Brith.J.Anaesth.*, 51: 339, 1979.
52. MOHLER, H., OKADA, T.  
Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system.*Science*, 198: 549-851, 1977.
53. PASCH, Th., and DUGHEIMER, E.  
Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie flunitrazepam. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1978.
54. PEARCE, C.  
A Clinical trial<sup>a</sup> of Ro 5-4200 (Flunitrazepam) used to supplement spinal anaesthesia in olderly patients. *Birth.J.Anaesth.*, 46: 877-880, 1974.
55. PFENNINGER, E.G.  
Neuroanaesthesiologische Abteilung der Neurochirurgischen klinik der Universitaet Ulm im BKH Günzburg.
56. RADAKOVIĆ, D.  
Bericht über den klinischen Einsatz von flunitrazepam (Rohypnol) bei 400 patienten in Bisherige Erfahrungen mit (Rohypnol) in der Anaesthesiologie und intensivtherapie, 141, Ed.W. Hugin, G.Hosli, M.Gemperle. Ed. "Roche" Basel, 1976.

57. RICHTER, J.  
Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anaesthesiology*, 54: 66-72, 1980.
58. SCHALLEK, W., KOVACS, I., KUEHN, A., THOMAS, J.  
Studies on clonazepam, Flunitrazepam and related benzodiazepines in cat and monkey. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 206: 161-180, 1973.
59. SCHMITZ, J.E. LOTZ, P., BOCK, K.H.  
Springer verlag New York, Berlin, 1978.
60. SCHMITZ, J.E., LOTZ, P., BOCK, K.H., FISSELER, A., and F.W.  
Ahnefeld Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978.
61. SCHWANDER, D., SIRVYS., A., MARCO, R., BART, A.  
Emploi du Ro 5-4200 chez les patients a risque eleve. *Cong.Europ. Anaesth. Madrid (Espagne) Excerpta medica* 5-11 september 1974, 33-186, abst. 448.
62. SHEFFER, M.D., and GREFENSTEIN, F.E.  
Emotional responses of patients to surgery and anaesthesia. *Anaesthesiology*, 21: 502, 1960.
63. SKOLNICK  
Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie flunitrazepam. *Spirenger-Verlag, Berlin Heidelberg New York*, 1978.
64. SNYDER, S.H., CHANG, R.L.S.  
Benzodiazepine Receptors: Labeling in intact animal with (3H) flunitrazepam.
65. SNYDER, S.H., CHANG, R.L.S.  
Benzodiazepine Receptors: Labeling in intact animals with (3H) flunitrazepam *Eur.J.Pharmac.*, 48: 213-218, 1978.
66. SQUIRES, R F., BRAESTRUP, C.  
Benzodiazepine Receptors in cat brain. *Nature*, 266: 732-734, 1977.
67. SWINYARD, E.A., CASTELLION, A.W.  
Anticonvulsant of some benzodiazepines. *V.Pharmac.Exp.Ther.*, 151: 3, 369-378, 1966.

68. WENDT, G.  
Anaesthesiologie und Intensivtherapie Basel, 1976.
69. WILSON, J.  
Lorazepam as a premedicant for general anaesthesia. *Curr. Med. Res.Opin.*, 1: 308, 1973.
70. WYLIE, W.D., CHURCHILL, H.C., DAVIDSON  
Anestezi Uygulaması Çev.: Gültekin Akyön, Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları A-37, 1981.
71. VONTIN, H., and HELLER, W.  
Die stoffwechsel aenderungen nach der Auendung von flunitrazepam  
Klinische Anaesthesiologie und intensivtherapie, New York, 1978.
72. ZIMMER, S., TAUB, H., MARS, S.  
A Comparison of the porphrin-inducing activity of barbiturates and benzodiazepines in chick embryo liver cells. *Can.J.Physiol. Pharmac.*, 58: 991-995, 1980.