

T.C.

**Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

278949

**FLUNİTRAZEPAM-KETAMİN KOMBİNASYONUNUN
KLİNİK OLARAK İNCELENMESİ**

**CERRAHİ (DİŞ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

Dt. Onur ŞENGÜN

Ankara - 1982

22

T.C.
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

FLUNITRAZEPAM - KETAMİN KOMBİNASYONUNUN
KLİNİK OLARAK İNCELENMESİ

CERRAHİ (DİŞ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Dt. Onur ŞENGÖN

Rehber Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Övün GÖVENER

Ankara - 1982

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
BULGULAR	24
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	62
ÖZET	64
KAYNAKLAR	66

G İ R İ S

Son yıllarda tıbbın diğer dallarında olduğu gibi dişhekimliğinde de bir çok yeni araç gereç ve yöntem uygulama alanına girmiştir. Nitekim cerrahi yöntemlerle birlikte, cerrahinin temelini oluşturan anestezi yöntemleri ve bu yöntemlerde kullanılan ilaçlardaki yenilikler de artmaktadır.

Dişhekimliği cerrahisi genellikle lokal anestezi altında gerçekleştirilirse de, endikasyona göre genel analjezi veya anesteziye de başvurulur.

Genel anestetik ajanlar genellikle santral sinir sisteminin tamamını deprese ederek ağrıyı ortadan kaldırırlar. Son zamanlarda ağrı iletiminin ve bilinçlenmesinin seçici blokajına, doğru bir eğilim görülmekte ve böylece ağrı iletimi ile ilgili olmayan santral sinir sistemi bölgelerinin ilaçların depresif etkilerinden korunması amaç edinilmektedir.

Bu çalışmalarla ilgili olarak 1959 yılında "Nöroleptik" fikri ortaya atılmış ve daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla "Nöroleptik Analjezi" gelişmiş ve bu günkü durumunu almıştır. (9)

Anesteziye ağrının seçici kontrolünün geliştirilmesi için yapılan çalışmalar devam ederken "Ketamin" isimli ilaç sentez edilmiş ve bu ilacın analjezik ve anestetik etkileri yanında psikomimetik ve serebral dissosyatif etkileri gözönüne alınarak oluşturduğu anesteziye de "Dissosyatif Anestezi" adı verilmiştir. (17, 40) Bu anestezi türünün birçok avantajının yanı sıra, kalp atım sayısında artma, sistolik ve diastolik kan basıncında yükselme, postoperatif dönemde rüya ve ciddi kabuslar ve diğer bazı dezavantajları da vardır.

Yeni bir ilaç olan "Flunitrazepam" ise iyi bir sedasyon sağlaması nedeniyle son birkaç yıldan buyana geniş bir klinik uygulama alanı bulmuştur. Hipotansiyon, bradikardi ve amnezi flunitrazepamın bilinen önemli özellikleridir.

Flunitrazepam ve ketaminin vurgulanan bu belirgin özellikleri ve iki ilacın kombinasyonu sonucu bunların ne denli değişebileceği dikkati çekicidir.

GENEL BİLGİLER

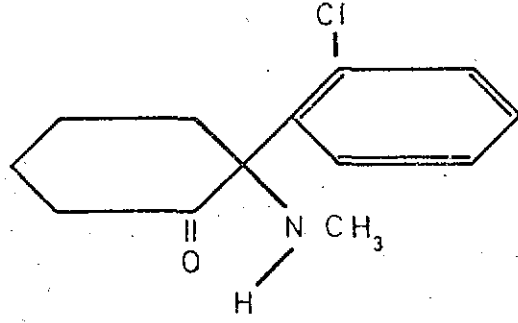
KETAMİN:

1965 yılında Parke Davis firması tarafından sentetize edilen ve hayvanlar üzerinde ilk çalışmaları yapılan ketamin aynı yıl Domino ve arkadaşları^(2,6) tarafından gönüllü 20 tutuklu üzerinde denenmiş ve böylece ilaç ilk kez klinik uygulamaya girmiştir.

Ketaminin analjezik ve anestetik etkileri yanında psikomimetik ve serebral dissosiyatif etkileri gözönüne alınarak meydana gelen anestezi için "Dissosiyatif Anestezi" terimi kullanılmıştır.^(17,40)

Farmakolojik Özellikleri:

Ketamin, barbitürat ve narkotik olmayan, özel bir anestezi ve analjezi oluşturan bir anestetiktir.⁽⁴⁰⁾ Açık formülü "2-(O-Chlorophenyl) - 2-Methylamino-cyclohexanone hidroklorür" olup, bir Phencyclidine türevidir (Şekil 1).



Şekil 1. Ketaminin açık formülü.

Fizik ve Kimyasal Özellikleri:

Ketamin beyaz kristal toz bir maddedir. Suda 25°C de % 22,5 oranında eriyerek renksiz berrak bir solüsyon oluşturur. pH sı 3,5-5,5 arasındadır. Oda ısısında 3 yıl bozulmadan kalabilir. Uzun zaman ısı ve ışık etkisinde kalırsa aktivitesini kaybeder.

Anestetik Özellikleri:

Genel anestetik ajanlar santral sinir sistemini tümüyle deprese ederler. Ketamin anesteziinde ise assosiasyon alanı gibi neokorteks bölgeleri ve talamus gibi subkortikal oluşumlar deprese olur ve hipokampus gibi limbik sistemin bazı bölümleri aktive olur. Neokortiko-talamik ve limbik sistem aktiviteleri arasındaki dissosiyasyon özellikle ayılma devresinde belirgindir. İnsanlarda yapılan araştırmalarda korteksin frontal alanlarında ketamin aktivitesinin daha etkili olduğu görülmüştür. (9)

Ketaminin belirgin anestetik özelliği; tanımında güçlük çekilen bir bilinçsizlikle birlikte derin bir analjezidir. Hastanın çevresi ile ilişkisinin kesilmesi gözlerindeki yatay ve dikey nistagmusla anlaşılır ve genellikle gözler açıktır.⁽⁸⁾ Daha sonra tam ortada fikse olan pupiller orta derecede dilatedir ve ışığa reaksiyon verir. Kirpik ve kornea refleksleri kaybolmaz. Gözyaşı ve tükürük salgılanması ile kas tonusunda genel bir artış vardır. Larinks ve farinks refleksleri canlıdır, dil kas tonusu yerindedir, bu nedenlerle solunum yolu açık kalır.^(9, 40, 58)

Ketaminin etki süresi 4 devreye ayrılır:

1. Cerrahi girişime tolerans devresi.
2. Tolerans devresinden bilincin geri dönmesine kadar olan devre; bu devrede hasta reaksiyon gösterebilir ve hatta konuşabilir.
3. Bilincin geri döndüğü ilk andan, zaman ve yer oryantasyonunun tam olmasına kadar geçen devre; bu sırada hiçbir cerrahi işlem yapılamaz. Psikomimetik etkiler de bu devrede ortaya çıkabilir.
4. Oryantasyon tam olarak kazanıldıktan sonraki ayılma süresi; bu sırada hastada yorgunluk hissi vardır.⁽⁵²⁾

Ayılma süresi hastanın premedikasyon alıp almadığına göre değişir. Barbitüratlar, narkotikler ve nöroleptiklerle premedike edilen hastalar daha uzun sürede ayılırlar.

Ketamin hem intravenöz (I.V.), hem de intramusküler (I.M.) olarak uygulanabilir. Ketaminin (I.V.) 0,1 mg/kg. lık dozu bilinçte bir değişiklik yapmaz. I.V. 0,5 mg/kg. lık dozu % 50 vakada bilinç kaybı gösterir. I.V. 1 mg/kg. dozda 3-7 dakika, I.V. 2 mg/kg. lık dozda ise 10-20 dakikalık bilinç kaybı oluşur. (5,16,58) Ayılma sırasında hastalarda, özellikle yetişkinlerde değişik şekillerde psikişik belirtiler görülür, kusma ve bulantı oluşabilir. Hastalar ilacın I.V. kullanılmasıından 1-2 saat sonra tamamen uyanırlar. (7,40,47)

Dozaj:

Ketaminin dozajı kişinin ağırlığına göre hesaplanır; I.V. ortalama 2 mg/kg; I.M. ortalama 10 mg/kg olarak verilir. I.V. verildiğinde ortalama 30 saniyede, I.M. verildiğinde ise 3-4 dakikada anestezi oluşmaktadır. Gerektiğinde ilk dozun yarısı verilerek anestezi süresi uzatılabilmektedir. (2)

Metabolize Olma Şekli:

Ketamin verildikten kısa bir süre sonra rezorbe olup santral sinir sistemi ve dokular tarafından alınır. Yağ dokusu, karaciğer, akciğer ve beyin dokusunda yüksek, buna karşın kalp, iskelet kası ve plazmada ise daha düşük yoğunluklarda toplanır. Serum albüminine çok az bağlanır. Ketamin organizmada hızla metabolize olur. Metabolik olaylar N-demetilasyon ve oksidasyon şeklindedir. (6,42,58) Ketamin verildikten 30 dakika sonra plazmadan kaybolur. Metabolit I plaz-

mada 20-30 dakika süreyle bulunur, sonra yavaş yavaş kaybolur. Metabolit II daha geç ortaya çıkar, daha düşük konsantrasyonda 60 dakika süre ile plazmada görülür. Bu metabolitlerin anestetik etkileri yok denecek kadar azdır ve plazma düzeyleri hızla düşer, doku konsantrasyonlarının yarılama ömrü ise 1-2 saattir. (4,35,42) Ketaminin organizmadan atılmasında en büyük rolü böbrekler oynar; tritium ile işaretlenmiş ketamin I.V. olarak insana verildiğinde dozun % 91'inin idrarla, % 3'ünün ise feçesle atıldığı saptanmıştır. (16,58)

Ketaminin Genel Sistemik Etkileri:

Kardiyovasküler sisteme etkisi:

Ketamin sistolik ve diyastolik kan basıncını yükseltir, kalp atım sayısını arttırır. (2,7,14,21,34) I.V. enjeksiyondan 3-5 dakika sonra artış en üst düzeye erişmekte ve 15-20 dakikada preoperatif düzeye inmektedir. Devam dozlarında ise yükselme görülmemektedir.

Diyastolik kan basıncının artması periferik rezistansın da arttığını göstermektedir. Kalp hızının artmasına bağlı olarak kardiak debi de artar, atım volümünde ise bir değişim olmaz, miyokard üzerine stimulan etkilidir, venöz basınçta bir değişiklik görülmez. (6,57,59)

Ketamin uygulanmasından 5-10 dakika sonra plazmada epinefrin ve norepinefrin düzeyi yükselir, yani kateşolamin salınmasına da etkilidir. (14,61)

Ketaminin kardiyovasküler etkilerinin, terleme, göz yaşı, artmış tendon refleksleri ile beraber olması sempatomimetik etkisi olduğunu göstermektedir. (58)

Solunum sistemine etkileri:

Ketamin genellikle solunum sistemini etkilemez. (2,25) Fakat I.V. enjeksiyon hızlı yapılırsa 15-30 saniye kadar süren solunum depresyonu oluşabilir. Solunum sayısında azalma, derinliğinde artma, derin iç çekme, 20 saniye süren apne fazları gibi görülen tüm bu ritm bozukluklarına karşın solunum yeterli kalır ve 3-5 dakikada tamamen düzenli duruma geçer. Larinks ve farinks refleksleri de kaybolmadığı için genellikle hava yolu açık kalır. (40)

Psikomimetik etkileri:

Ayılma sırasında hastalarda, genellikle erişkinlerde değişik şekillerde psişik belirtiler görülür. Bunlar: Agresif veya depresif duruma girme, korku, heyecan, sayıklama, hislerde uyuşma, fikirlerde dağılma, kol ve bacakların olmamasından yakınma, yüksek sesle bağırma, gerçek olduğu hissini veren korkunç rüyalar görme, baş dönmesi, denge bozukluğu gibi belirtilerdir. (4,6,25,40)

Karaciğer fonksiyonlarına etkisi:

Ketaminin karaciğer fonksiyonları üzerine bir etkisi olmadığı, total bilirubin, alkalin fosfataz, pseudokoles-

teraz, laktat dehidrogenaz, SGOT, SGPT değerlerinde önemli bir değişme gözlenmediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. (59)

Laboratuvar bulgularına etkisi:

Hb, eritrosit, lökosit, sedimantasyon ve idrar bulgularında önemli bir değişiklik yapmaz. Plazma potasyum düzeyini düşürmesine rağmen, sodyum ve klorit düzeylerinde belirgin bir farklılık görülmez. (3,4,58)

Diğer etkileri:

Ketamin anestezisinde sistemik kan basıncının yükselmesi, ekstraoküler kasların tonusunu arttırmakta ve bunun sonucunda da göz içi basıncı yükselmektedir. (31,61)

Ketamin beyin metabolizmasında belirgin bir artış oluşturmaz, fakat beyin kan akımını arttırır, serebrovasküler rezistansı azaltır ve serebral perfüzyon basıncını yükseltir. (2,55) Beyin damarlarında vazodilatasyon yapar. (2) Kafa içi kitlesi olanlarda da B.O.S. basıncını arttırmaktadır. (18,19,21)

Ketamin anestezisinde iskelet kas tonusu, öksürme, akırma ve yutkunma refleksleri kaybolmaz, aksine hafif artar. Solunum motor aktiviteler yeterlidir. (58)

Ketamin I.V. uygulandıktan sonra 20-25 saniye içinde bilinçle birlikte E.E.G. de alfa aktivitesi kaybolur ve yerine teta aktivitesi gelir.⁽⁵⁹⁾ Ayılma devresinde teta aktivitesi bir süre daha sürer ve sonra tekrar alfa ritmine dönüş görülür, bu normale dönüş 15 dakika içinde olur.^(16,58)

Yapılan araştırmalar ketaminin plasentadan kolaylıkla geçtiğini fakat çocukta patolojik bir değişiklik yapmadığını göstermiştir.⁽⁴²⁾ Uterus kontraksiyonlarının sıklığında ve kuvvetinde de bir değişiklik olmamaktadır.⁽³³⁾

Genel Tıpta Ketamin Anestezisi Endikasyonları:

- 1- Küçük cerrahi girişimlerde, özellikle küçük çocuklarda,
- 2- Diğer genel anestetiklerin kullanılmasının kontrendike olduğu genel durumu kötü yaşlı hastalarda,
- 3- Baş ve boyun bölgesi estetik ameliyatlarında,
- 4- Göz hastalıklarına tanı konulmasında ve cerrahi girişimlerinde,
- 5- Septik cerrahide,
- 6- Ortopedide kapalı redüksiyonda ve yatakta induksiyon gereken ortopedik cerrahide hastalar ameliyat masasına alınmadan önce,
- 7- Trakeotomide,
- 8- Acil yardımı gerektiren şok vakalarında,
- 9- Ağrılı sargı değiştirmeleri, yanıklar ve deri transplantlarında,
- 10- Bazı nörolojik tanı işlemlerinde,

- 11- Endoskopide,
- 12- Büyük cerrahi girişime gerek görülen riskli vakalarda indüksiyon ajanı olarak,
- 13- Anüs ve rektuma ait kısa süreli cerrahi işlemlerde,
- 14- Küçük çocuklarda radyograf çekiminde,
- 15- Küçük jinekolojik girişimlerde, vajinal küretajlar ve dilatasyonlarda,
- 16- Anestezi makinalarının bulunmadığı hallerde mono-anestetik ajan olarak kullanılmaktadır.

Ketamin Anestezisinin Kontrendikasyonları:

- 1- Hipertansiyonlu hastalarda,
- 2- Eklampside,
- 3- Serebrovasküler problemi olanlarda,
- 4- Psişik olarak fazla duyarlı kişilerde,
- 5- Tiroid tedavisi görenlerde,
- 6- Alkolik hastalarda ve alkol zehirlenmelerinde.

FLUNİTRAZEPAM (Ro 5-4200 = ROHYPNOL):

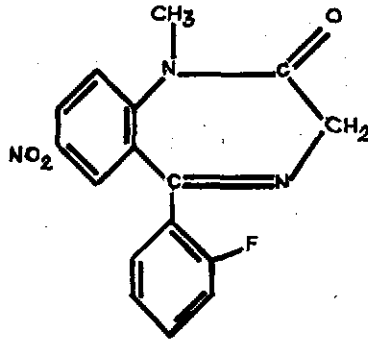
Flunitrazepam, sedatif, hipnotik, anksiyolitik, miyo-relaksan ve amnezik etkileri olan bir benzodiazepin türevidir. (32, 41, 51)

Benzodiazepinler anestezide ilk kez 1962-63 yıllarında kullanılmaya başlanılmıştır. (29,32) Bu gruptan olan diazepam 1962 yılında preanestetik ajan olarak öne sürülmüş, 1964 te ise gerçek anestezi ajanı olarak kabul edilmiştir. (32) Fakat

alfa adrenolitik ve retikülo-inhibitör etkilerinin zayıflığı yüzünden anestezide fazla değer kazanamamıştır. (32) Klinikte uygulanan ilk florlu benzodiazepin "Flurazepam" dır. Flurazepam ile Nitrazepam'ın ortak özelliklerini taşıyan ve çalışmamızda kullanılan Flunitrazepam Roche firması tarafından sertetize edilmiş ve ilk kez 1972 yılında genel anestezi induksiyonunda intra venöz olarak kullanılmıştır. (32,53)

Farmakolojik Özellikleri:

Flunitrazepam "5-(O-Florofenil)-1, 3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one" olup, benzodiazepin kimyasal grubundandır (Şekil 2).



Şekil 2. Flunitrazepamın açık formülü.

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri:

Flunitrazepam sarımsı beyaz renktedir. Molekül ağırlığı 313.3 tür. Aktif madde ile beraber yardımcı madde olarak dehidrate alkol, benzil alkol, glasiyel asetik asit ve propilen glikol içerir. (48)

Anestetik Özellikleri:

Flunitrazepam, günümüzün minimal kardiyovasküler depresyon yapan güçlü indüksiyon ajanlarından birisidir. Uyku indüksiyonu çabuk ve emindir. Flunitrazepamın son derece yüksek olan gücü, benzodiazepin türevlerinin, kimyasal olarak yapılarına nitro grubu ve flor atomunun girmesiyle, hipnotik özelliklerinin potansiyalize olmasına bağlıdır. (53)

Flunitrazepam santral sinir sistemindeki benzodiazepin reseptörlerine çok fazla bağlanma özelliğine sahiptir. Nöronal sinapslarda selektif olarak, beyinde en önemli iletim inhibitörü olan Gama-aminobütirik asitin etkisini potansiyalize eder. (48) Limbik sistem ve neokorteks gibi nöronların çok hassas ve değişik uyarılara karşı paroksizmal cevap veren beyin bölgelerinde gama-aminobütirik asiterjik inhibitör mekanizmalar büyük önem taşımaktadır. Bu bölgeler emosyonel reaksiyonların kontrol edildiği bölgeler olarak bilinirler.

Belli oranda sinaptik inhibitör prosesleri arttırıcı etkiye sahip diğer ilaçların (örneğin, barbitüratlar) aksine flunitrazepam eksite edici sinaptik iletimi deprese etmez. Bu özelliği flunitrazepamın santral sinir sisteminde ciddi sonuçlar yaratmasını önler. (48)

Önerilen dozda yavaş olarak yapılan I.V. enjeksiyon 1-2 dakikada eksitasyonsuz rahat bir uyku sağlar. Kirpik refleksi ve nistagmusun kaybolması etkisinin başladığını gösterir.

rir. Analjezik etkisi yoktur, ancak merkezi etkili analjezik, anestetik ve nöroleptiklerin etkisini potansiyalize eder.⁽⁴⁸⁾

Flunitrazepamın hipnotik etkisi 20-30 dakika kadar sürer.⁽⁵³⁾ Tam olarak uyanma 60-120 dakikayı bulabilir. Kompliksionsuz rahat bir uyanış sağlar ve genellikle cerrahi işlem ve buna bağlı ağrı hatırlanmaz, yani anterograd amnezi yapar.⁽⁴⁸⁾

Dozaj:

Flunitrazepamın dozajı kişinin ağırlığına göre hesaplanır. I.V. uygulandığında 0.015-0.030 mg/kg. olarak verilir, uygulamayı izleyen 1-2 dakika içerisinde uyku başlar.⁽⁴⁸⁾

Metabolize Olma Şekli:

İnsanlarda en önemli metabolitleri "N-demetil" ve "7-amino" türevleridir. Hayvan deneyleri N-demetil ve 7-amino metabolitlerinin farmakolojik olarak etkili olduklarını fakat flunitrazepama oranla bu etkinin düşük bulunduğunu göstermiştir.⁽⁴⁸⁾

Flunitrazepam terapötik kan konsantrasyonlarında ortalama % 80 plazma proteinlerine bağlanır. I.V. uygulama sonrası eliminasyon yarılanma zamanı 21.5 ± 1.7 saattir.

Atılımı büyük oranda böbrekler aracılığıyla olur. Yapılan bir çalışmada I.V. dozun ortalama % 81'i 168 saat sonra

idrarda saptanmıştır. Aynı süre içinde % 11 kadarı feçesle atılır. (48)

Flunitrazepamın Genel Sistemik Etkileri:

Kardiyovasküler sisteme etkisi:

Çok yüksek dozlarda bile flunitrazepamın kardiyovasküler sisteme etkisi yoktur ve büyük bir stabilitesi vardır. (1) Bilinen bir kardiyak hastalığı olmayan, tansiyonu normal hastalarda hafif bir kan basıncı düşmesi ve nabız azalması görülür. (28, 53, 56) Stovner ve Arkadaşlarının (53) hipertansiyonlu ve açık kalp ameliyatı uygulanan hastalarda yaptıkları bir çalışmada bu düşüş kan basıncında 10-30 mm/Hg ve nabızda 5-25 vuruş/dakika bulunmuştur. Buna karşın Pearce (44) yaptığı bir çalışmada bradikardi görülmediğini açıklamıştır. Argerson (1) ise 25 kalp ameliyatı hastasında çok az sistolik tansiyon düşüşü ve bradikardi gördüğünü, diğer ritm bozukluklarının hiçbiri ile karşılaşmadığını bildirmiştir.

Solunum sistemine etkisi:

Flunitrazepam anestezisinde solunum hızı, tidal volumde hafif bir azalma dışında değişmemektedir. (53) I.V. uygulamada hızlı enjeksiyonlarda hafif solunum depresyonuna neden olsa da, riskli hastalarda bile klinik problemlere yol açmamaktadır. (48) Schmitz ve arkadaşlarının (50) yapmış oldukları bir çalışmada solunuma depresif etkinin, nefes alış derinliğindeki azalmadan dolayı meydana geldiği ve I.V. enjek-

siyon süresinin bir dakikadan az olmaması halinde gayet iyi sonuçlar alındığı belirtilmektedir.

Flunitrazepamın amnezik etkisi:

Kortilla^(26,28) 1975-1978 yıllarında yaptığı çalışmalarda I.V. sedatif olarak uyguladığı flunitrazepamın, diazepamdan daha fazla amnezik etkisi olduğunu göstermiştir. Dundee⁽¹⁵⁾ de yapmış olduğu çalışmayla bu bulguyu doğrulamıştır. Yine 1976 yılında yapılan bir başka araştırmada, ketamin anestezisi sırasında görülen rüyaların flunitrazepam ile unutulduğu belirtilmiştir.⁽¹⁷⁾ Mc. Kay ve arkadaşları da⁽³⁷⁾ flunitrazepam, diazepam ve lorazepamın anterograd amnezik etkileri olduğunu fakat, bu benzodiazepinlerin hiçbirisinde retrograd amneziyi görmediklerini açıklamışlardır.

Laboratuvar bulgularına etkisi:

Bu güne kadar yapılan klinik çalışmalarda kan tablosu, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında toksisite belirtileri görülmemiştir.⁽⁴⁹⁾ I.M. enjeksiyonu serumdaki kreatin fosfokinaz aktivitesinde artmaya neden olabilmektedir. Bu etki enjeksiyondan 12-24 saat sonra en yüksek düzeydedir. Miyokard enfarktüsü tanısında bu durum dikkate alınmalıdır.⁽⁴⁸⁾ Vontin ve Heller'in⁽⁶⁰⁾ yaptıkları bir çalışmada çenelerinden ameliyat olmuş 32 hastada Flunitrazepamın lipid metabolizması üzerine etkileri incelenmiş, kan-lipid değerleri normal bulunarak yağ metabolizması üzerine patolojik etkisi saptanma-

miştir. Yine aynı çalışmada karbonhidrat metabolizmasındaki sonuçlar incelenmiş; glikoz ve fruktoz -1.6- difosfat değerlerinde değişiklik olmadığı, DAP, piruvat ve laktat değerlerindeki azalma ise çok az olarak bulunmuştur.

Flunitrazepamın yan etkileri:

Ender olarak cilt kızarıklığı, yorgunluk hissi, bulantı, solunum kaslarında hipotoniye bağlı hipoventilasyon, miyorelaksan etki sonucu ataksi ve normalden uzun süren uyku hali olabilir. Çok seyrek de olsa ağlama ve öfori görülebilir. Delirium, disoryantasyon ve psikomimetik reaksiyonlarla hiç karşılaşılmamıştır.

I.V. enjeksiyon bazen ağrılı olabilmektedir ve diazepam kadar olmasa da enjeksiyon yerinde lokal bir tromboflebit meydana gelebilmektedir. (53) I.V. enjeksiyonda vena boyunca hissedilen ağrı diazepam ve flunitrazepamın ortak çözücüsü olan propilen glikole bağlanmaktadır. (38) Yavaş ve arada mayi gönderilerek yapılan enjeksiyonlarla ağrı ve lokal trombozlar önlenmektedir. (53)

Flunitrazepamın kas gevşetici etkisi de vardır. (43) Bu nedenle Myasthenia Gravis'te kullanılmamalıdır. (48,49)

Flunitrazepamın Kullanım Alanları:

1- Sedasyon amacıyla:

a) Premedikasyon ajanı olarak genel anestezi in-

düksiyonundan 30-60 dakika önce intramüsküler uygulanır. (13)
Tablet şeklindeki preparatı da oral premedikasyon ajanı olarak kullanılabilir. (24,36,45)

b) Lokal anestezi ile yapılacak uygulamalarda sedatif olarak kullanılmaktadır. (11,23,27,46) Operasyon sonrası anterograd amnezi hastalara büyük yarar sağlamaktadır. (11,23,46)

c) Nörolept analjezide kullanılan standart nöroleptik genellikle "dehidrobenzperidol"dür. Bunun yerine flunitrazepam kullanılabilir ve böylece nöroleptik yan etkiler giderilerek daha etkin uyku indüksiyonu sağlanabilir. (48)

d) Yoğun bakımda flunitrazepam: yeterli sedasyon amnezik etki, gerekli uzunlukta etkinlik süresi, tekrarlanan dozlarda toksik olmaması ve vital fonksiyonlarda herhangi bir bozukluğa yol açmaması gibi özellikleri ile yoğun bakımda büyük yarar sağlamaktadır. Yapılan bir çalışma ile uzun süre yardımcı solunumda kalacak hastalarda flunitrazepamla düzenli bir sedasyon sağlanmıştır. (48)

2- İndüksiyon amacıyla:

İnhalasyon anestezisi indüksiyonunda I.V. olarak kullanılır. Bir iki dakikada rahat bir uyku sağlar. (39,48)

A M A Ç :

Anesteziye anestetik maddenin etkinliği kadar yan etkilerinin azlığı da önemlidir. Ketamin anestezisi sırasında

görülen en önemli yan etkiler kalp atım sayısında artma, sistolik ve diyastolik kan basıncında yükselme, solunum sayısında değişiklik ve postoperatif dönemde başağrısı ve dönmesi, istemsiz motor hareketler, bulantı ve kusma, sayıklama, rüya ve ciddi kabuslardır. Bu yan etkilerden son üçünün özellikle erişkinlerde ortaya çıkması nedeni ile dissosyatif anestezi genellikle çocuklarda uygulanmaktadır. Yeni bir anestetik ajan olan flunitrazepam anestezisi sırasında ise kalp atım sayısında azalma, sistolik ve diyastolik kan basıncında düşme ve amnezi dikkat çekicidir.

Bu özelliklere dayanarak flunitrazepamın ketamine ait yan etkileri azaltabileceği veya ortadan kaldıracabileceği ve bu yöntemin dış hekimliği cerrahisinde özellikle erişkin hastalarda kullanılabileceği tarafımızdan düşünülmüş ve çalışmamız bu amaca yönelik olarak gerçekleştirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ:

Çalışmamız, kliniğimize "Apikal rezeksiyon" endikasyonu ile başvuran 15 deney, 10 kontrol olmak üzere 25 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Deney grubunu oluşturan hastalara ketamin+flunitrazepam kontrol grubunu oluşturan hastalara yalnız ketamin uygulandı. Deney grubunda yaş ortalaması 23, kontrol grubunda yaş ortalaması 22 idi. Deney grubunu 12 kadın 3 erkek hasta, kontrol grubunu 7 kadın 3 erkek hasta oluşturmaktaydı. Hastalara ait yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Deney ve kontrol grubundaki hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

	KONTROL	DENEY
Kadın	7	12
Erkek	3	3
En Küçük Yaş	16	14
En Büyük Yaş	32	42
Yaş Ortalaması	21.8±5.15	23.2±7.65
T O P L A M	10	15

Deney grubunda uyguladığımız flunitrazepam 1 ml. lik ampul içinde 2 mg. aktif madde ve 1 ml. seyreltici ampul olmak üzere hazırlanmıştı. Kontrol ve deney grubunda uyguladığımız ketamin ise 10 ml. lik flakonlarda % 5 lik olarak hazırlanmıştı. Ayrıca I.V. infüzyon amacıyla % 5 lik dekstroz, mayi seti, 18 numaralı iğneden yararlanıldı. İlaçların enjeksiyonu için 5 ml. lik enjektör kullanıldı. Hastaların sistemik yönden izlenmesi için tansiyon aleti, siteteskop ve herhangi bir kardiyovasküler ve solunum depresyonu olasılığına karşı gerekli ilaç ve aletler hazır bulunduruldu.

YÖNTEM:

Apikal rezeksiyon endikasyonu konulan her iki gruba ait hastalarda; alınan anamnez, yapılan sistemik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucu, uygulanacak yönteme ait bir kontrendikasyon olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca hastalara randevu verilmeden önce anestezi yöntemi anlatılarak onayları alındı ve ameliyata refakatçi ile gelmeleri önerildi.

Ameliyat günü tüm hastaların öncelikle sistolik ve diyastolik kan basınçları, nabız ve solunum sayıları ölçülerek gözlem kâğıdına aktarıldı. Ameliyat odasına alındıktan sonra el sırtı veya ön koldan I.V. % 5 lik dekstroz başlandı. Hasta steril kompreslerle örtülüp operasyon için her türlü hazırlık tamamlandıktan sonra deney grubuna 2 mg/kg. ketamin ve 1 mg. flunitrazepam aynı enjektöre çekilerek en az 1.5 da-

kikada gidecek şekilde I.V. olarak uygulandı. Bu grupta vena boyunca oluşabilecek ağrıya engel olmak için ilacın verilmesi ara ara kesilerek mayi ile gidişi ayarlandı. Kontrol grubuna ise 2 mg/kg ketamin I.V. olarak en az 1.5 dakikada gidecek şekilde uygulandı.

Anestezi solusyonun verilmesinden itibaren ilk yarım saat her üç dakikada bir nabız, solunum sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülerek kaydedildi. İkinci yarım saatte ise ölçümlere beşer dakikada bir olmak üzere devam edildi. Bu yarım saatlik süre içerisinde hastalarda korku, heyecan, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, istemsiz motor hareketler ve postoperatif ağrı olup olmadığı da sapta- narak gözlem kâğıdına yazıldı.

Tüm hastalar ameliyatın bitimi ve tam olarak uyanmalarından sonra en az bir saat izlendi. Daha sonra gerekli önerilerde bulunularak ve 24 saat sonra kontrole çağırılarak refakatçileriyle birlikte gönderildiler.

Kontrole geldiklerinde kendilerine aşağıdaki sorular sorularak gözlem kâğıdına kaydedildi:

Soru 1. Birgün önceki ameliyatınız esnasında rahat bir uyku uyudunuz mu?

Soru 2. Herhangibir rüya gördüğünüzü hatırlıyor musunuz?

Soru 3. Gördüğünüz rüya bir kabus şeklinde miydi?

Soru 4. Operasyondan sonra herhangi bir ağrı kesici ilaç aldınız mı?

Soru 5. Bir daha ameliyat olmanız gerekse, aynı tür anesteziyi mi isterdiniz?

Verilerin Değerlendirilmesi:

Klinik ölçümlerin ortalamaları ve standart sapmaları istatistiksel yöntemlerle belirlendi.⁽⁵⁴⁾ Ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Student'ın "t" testine göre saptandı.⁽²⁰⁾ "t" değerinin karşılığı olan "p" değeri ait olduğu serbestlik derecesine göre özel tablodan okunarak "p" nin 0.05 ten küçük olduğu değerler anlamlı olarak kabul edildi. Deney ve kontrol gruplarının operasyon sonrası gözlemleri karşılaştırılırken bulgular % ler halinde değerlendirildi.

B U L G U L A R

DENEY GRUBU BULGULARI:

Deney grubu olan ve 2 mg/kg. ketamin ile 1 mg. flunitrazepam uygulanan tüm hastalar ilacın verilmeye başlanmasından itibaren en geç 2.5 dakika sonra uyudular. 3. dakikadan itibaren tüm hastalarda operasyona başlandı ve ilk yarım saat içerisinde her 3 dakikadabir kaydedilen nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayılarının ortalama değerleri saptandı (Tablo 2). Aynı tabloda hastaların randevularının verildiği güne ait ve anestezi verilmeden önceki nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayıları ortalama değerleri de görülmektedir.

Hastaların randevu verilmek üzere ilk görüldüklerinde elde edilen değerler ameliyata geldikleri gün bir artış göstermesine rağmen, bu yükselme anlamlı bulunmamıştır ($P > 0.1$).

Anestezi uygulamasından 3 dakika sonraki nabız sayıları, uygulamadan önceki sayılara oranla artma göstermiş fakat bu artış anlamsız bulunmuştur ($P > 0.1$). İlk 3 dakikada tüm hastalarda sistolik basınçta artma meydana gelmiş ve bu artış başlangıca oranla anlamlı bulunmuştur ($P < 0.005$). Diyastolik basınçtaki yükselme de anlamlıdır ($P < 0.005$).

Tablo 2. Deney grubu hastalarının ilk 30 dakika nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayıları ortalamaları.

	Nabız	Sistolik Basınç	Diyastolik Basınç	Solunum Sayısı
Randevu Verildiği gün	83.33	117.33	78.66	20.8
Anestezi Öncesi	89.46	120.66	81.33	21.06
A N E S T E Z İ				
Dk.				
3	94.53	140.66	101.33	21.73
6	92.4	135.33	95.33	21.06
9	91.46	132.	92.66	20.86
12	89.2	126.6	89	21
15	88.53	125	87	21.06
18	88.8	124	85	20.5
21	88.8	124	85	20.5
24	87.46	122	84.3	20.6
27	87.46	122	84.3	20.6
30	86.66	122	84.3	20.6

Başlangıç solunum sayıları ile tüm deney boyunca elde edilen solunum sayıları arasındaki farklar anlamsız bulunmuştur ($P < 0.1$)

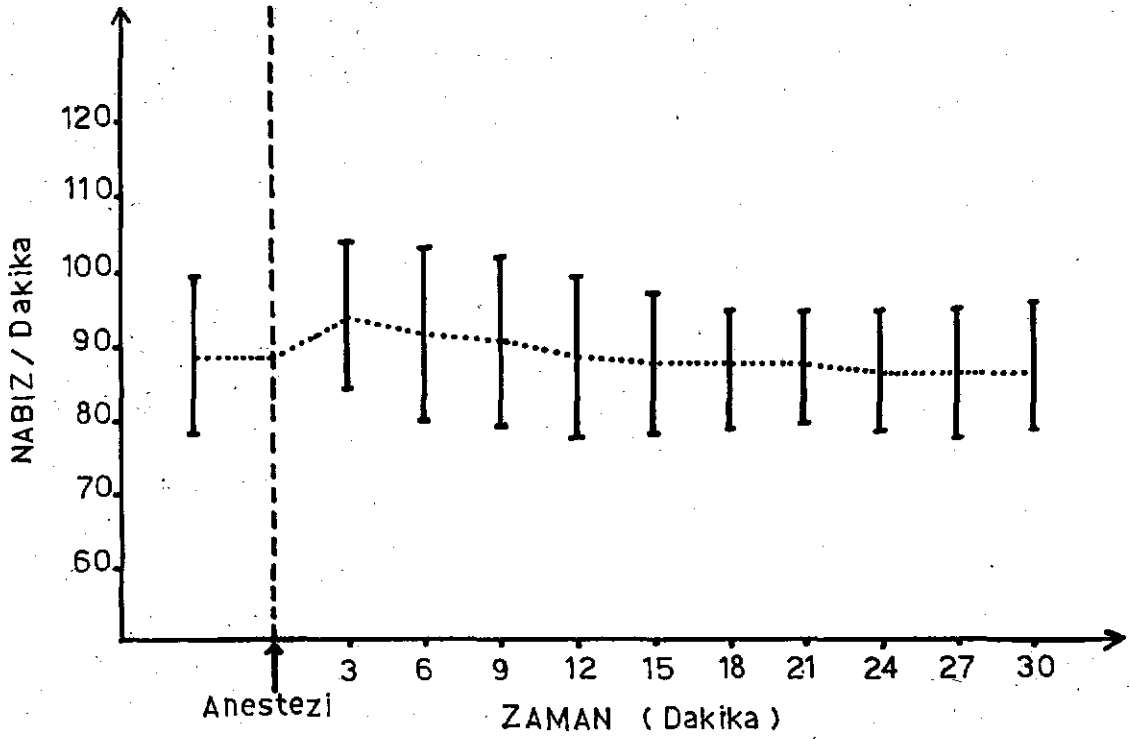
Anestezi öncesi ve 6. dakikadaki nabız sayıları arasında anlamlı bir fark yoktur ($P < 0.1$), fakat sistolik ($P < 0.005$) ve diyastolik ($P < 0.005$), kan basınçları anlamlı şekilde yükselmiştir.

Yine anestezi öncesi ve 9. dakika nabız sayıları arasındaki fark anlamsız bulunmuş ($P < 0.1$), fakat sistolik basınçlar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0.005$). Diyastolik basınçlar arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur ($P < 0.005$).

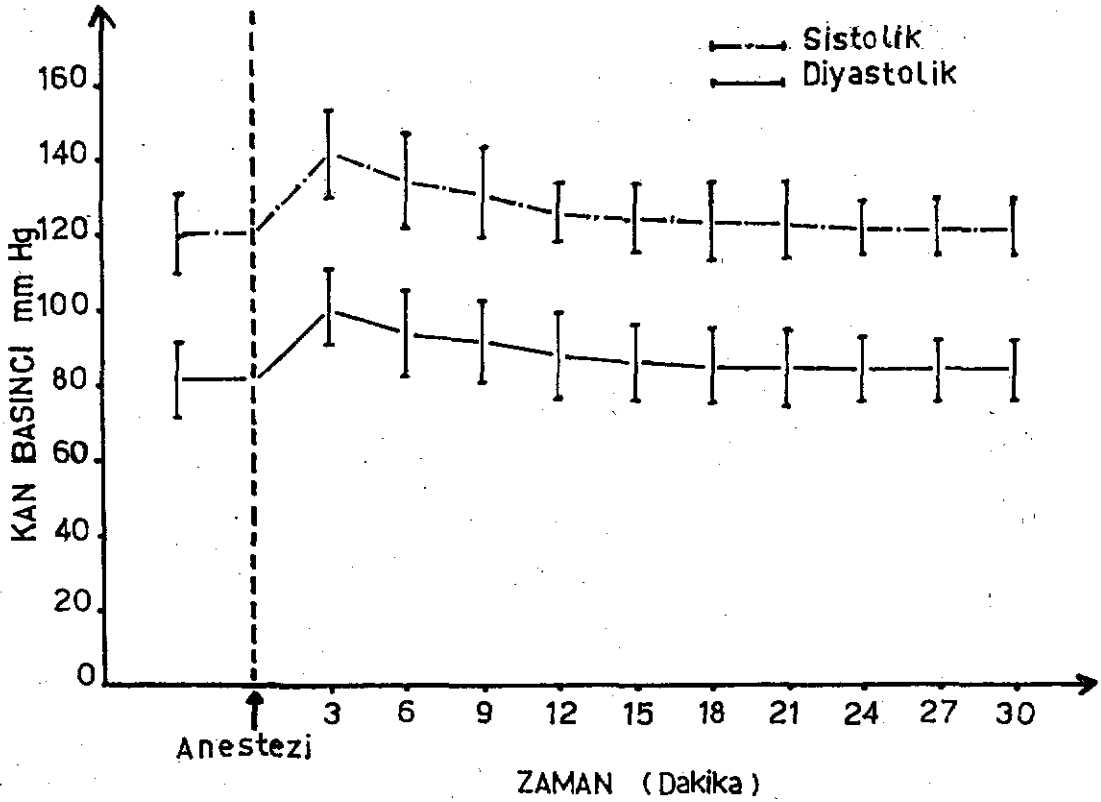
Onikinci dakika ile başlangıç değerleri karşılaştırıldığında nabız sayıları arasındaki fark anlamsız bulunmuş ($P < 0.1$), sistolik basınç ($P < 0.05$) ve diyastolik basınç ($P < 0.025$) değerleri ise anlamlı çıkmıştır.

Nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin anestezi öncesi ile 15, 18, 21, 24, 27 ve 30. dakikalar arasındaki farkları ise anlamsız bulunmuştur ($P < 0.1$).

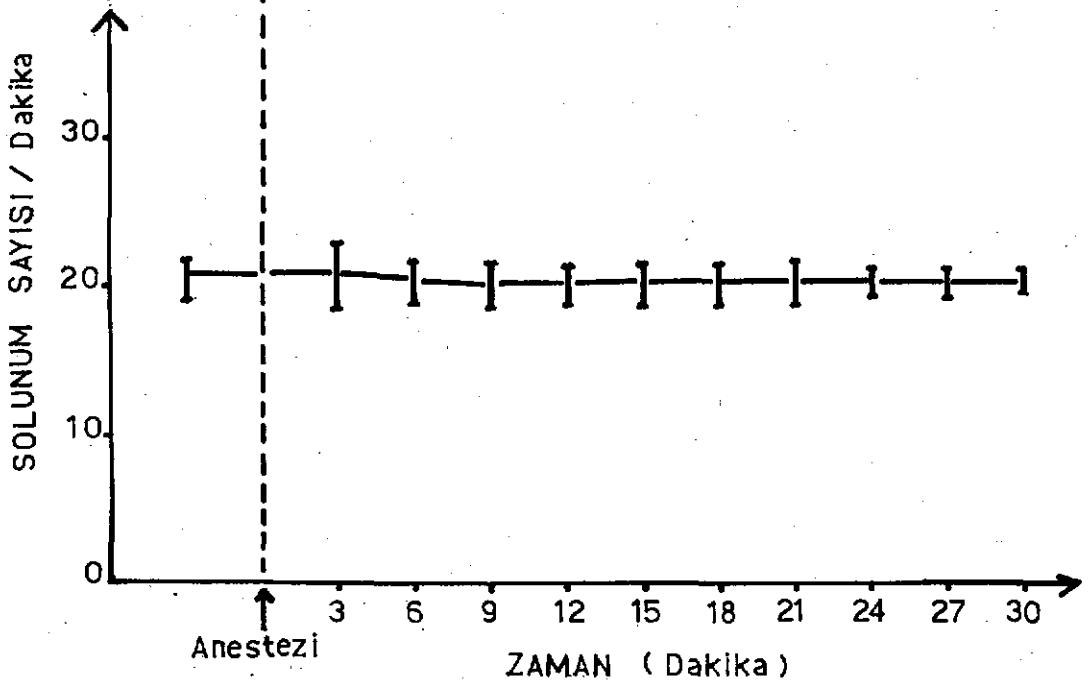
Grafik 1, 2 ve 3 te deney grubunun anestezi öncesi ve ilk 30 dakikalık nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayılarındaki değişikliklerin ortalamaları ve bunların standart sapmaları görülmektedir.



Grafik 1. Deney grubunun anestezi öncesi ve ilk 30 dakikalık nabız sayılarındaki değişikliklerin ortalamaları ve bunların standart sapmaları.



Grafik 2. Deney grubunun ilk 30 dakikalık kan basıncı değişikliklerinin ortalamaları.



Grafik 3. Deney grubunun ilk 30 dakikalık solunum sayısı değişikliklerinin ortalamaları.

Deney grubundaki hastaların operasyon süreleri ortalaması 13.4 dakika olup, bu gruptaki hiçbir hastaya devam dozu verilmesine gerek duyulmamıştır. Operasyonlar sona erdikten kısa bir süre sonra hastalar ya kendiliklerinden uyanmışlar veya isimleri söylenmek suretiyle tarafımızdan uyandırılmışlardır. Bu gruptaki hastaların uyanma süreleri ortalaması 23.33 dakika olarak bulunmuştur. Tablo 3'te deney grubu hastaların operasyon ve uyanma süreleri görülmektedir. Uyanma sırasında hastalarda dikey ve yatay nistagmus görülmüş ve göz yaşı artması olmuştur. Hastalar çok sakin bir şekilde kendilerine gelmişler ve uyanma sırasındaki vitalite bulguları

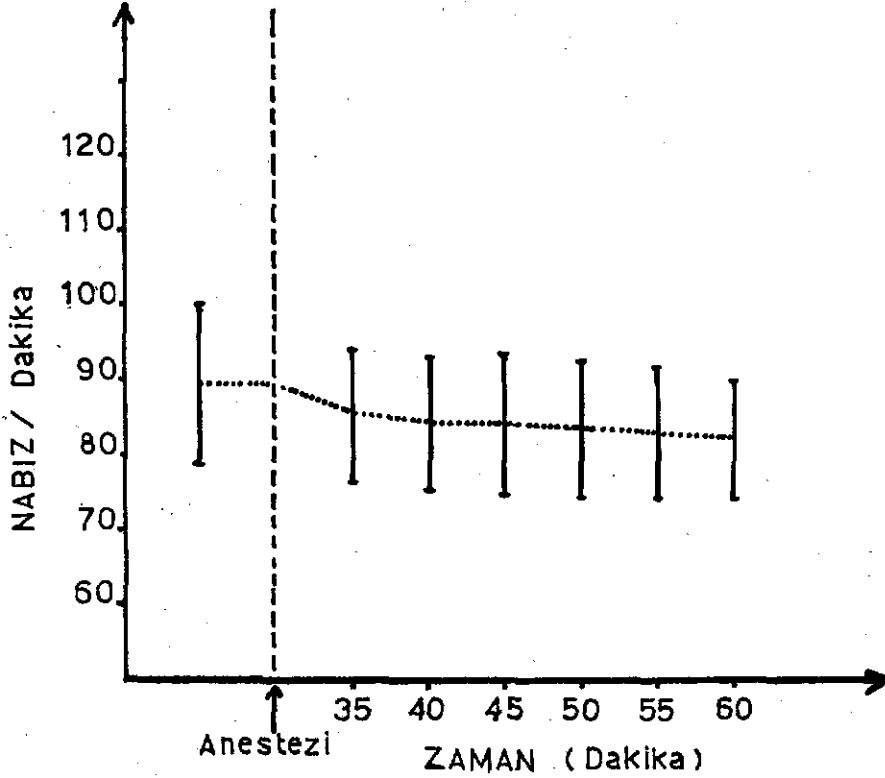
Tablo 3. Deneý grubu hastaların operasyon ve uyanma süreleri.

Sıra No	Adı Soyadı	Dosya No	Operasyon Süresi (Dk.)	Uyanma Süresi (Dk.)
1	H. K.	48172	24	30
2	S. T.	48898	10	20
3	G. K.	46971	7	20
4	N. A.	49146	18	30
5	R. A.	43262	15	20
6	H. G.	1418	13	20
7	F. S.	1660	15	25
8	Z. A.	35455	10	25
9	C. T.	22441	14	20
10	S. K.	49369	10	20
11	N. B.	49453	10	25
12	B. Ö	43225	15	25
13	S. G.	49323	18	25
14	Z. Y.	366	12	25
15	P. A.	48179	10	20
ORTALAMA			13.4	23.33

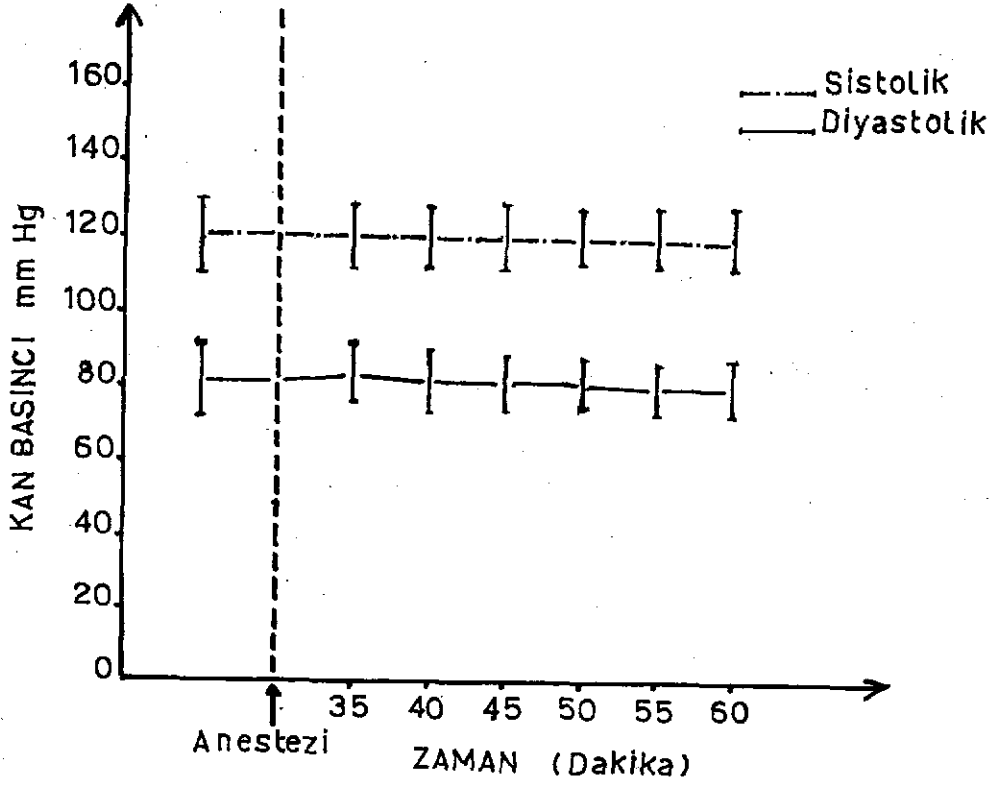
bir önceki ya da sonraki dakikaya göre farklılık göstermemiştir.

İlk 30 dakikanın dolmasından sonra ayılma odasına alınan hastalar nabız, kan basıncı ve solunum sayıları beşer dakika aralarla kaydedilerek 30 dakika daha gözlenmişlerdir.

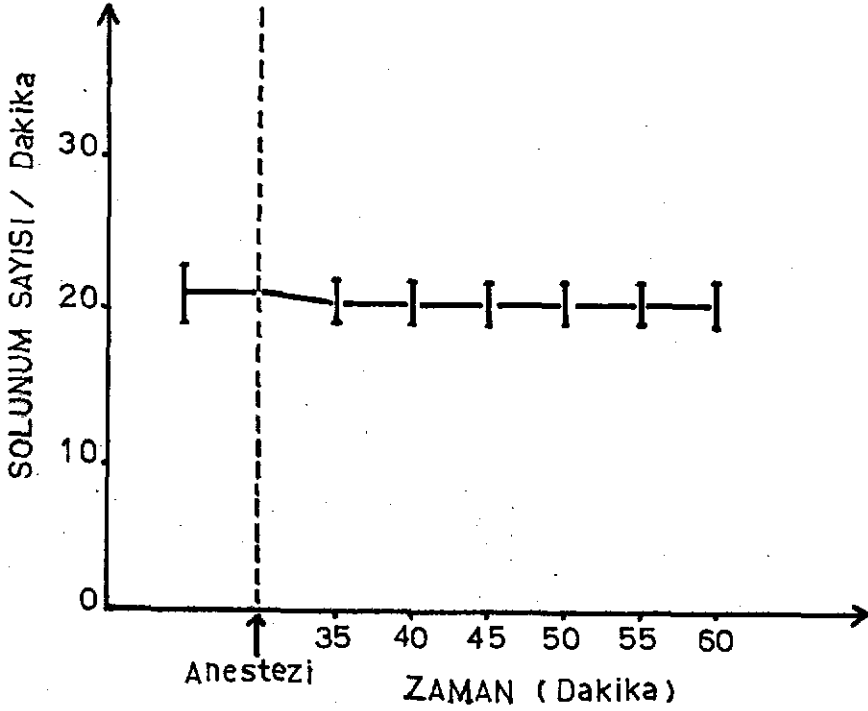
Bu süre içinde tüm hastalar uyanmış ancak bazıları konuşulmadıklarında yüzeysel bir uykuya dalmışlardır. Bu süre içinde elde edilen vitalite bulguları ile anestezi öncesi bulguları arasında anlamlı bir fark yoktur. Grafik 4, 5 ve 6 da ameliyat sonunda ayılma odasına alınan hastaların ikinci 30 dakikalık gözlem bulgularının ortalamaları ve standart sapmaları görülmektedir.



Grafik 4. Deney grubunun ikinci 30 dakikalık nabız sayılarındaki değişikliklerin ortalamaları.



Grafik 5. Deney grubunun ikinci 30 dakikalık kan basıncı değişikliklerinin ortalamaları.



Grafik 6. Deney grubunun ikinci 30 dakikalık solunum sayısı değişikliklerinin ortalamaları.

Ayılma odasında 30 dakika içerisinde elde edilen diğer bulgular ile beşer dakikada bir kaydedilen nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayıları ortalamaları Tablo 4 ve 5 te izlenmektedir.

Tablo 4. Deney grubunun operasyon sonrası gözlemlerine ait bulgular.

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Toplam
Korku-Heyecan	15	-	-	-	15
Sayıklama	15	-	-	-	15
Baş Ağrısı	15	-	-	-	15
Baş Dönmesi	3	12	-	-	15
Bulantı	15	-	-	-	15
İstemsiz Motor Hareketler	15	-	-	-	15
Operasyon Bölgesinde Ağrı	15	-	-	-	15

Tablo 5. Deney grubunun ikinci 30 dakikalık nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayıları ortalamaları

Dk.	Nabız	Sistolik Basınç	Diyastolik Basınç	Solunum Sayısı
5	85.33	120.6	84	20.53
10	84.6	120.6	82.6	20.53
15	84.6	120.6	82.6	20.53
20	83.73	120.	81.3	20.53
25	83.06	119.3	80.6	20.53
30	82.8	119.3	80	20.53

Tablo 4 ten de anlaşıldığı gibi ikinci 30 dakikalık süre içerisinde deney grubunu oluşturan 15 hastanın hiçbirisinde korku, heyecan, sayıklama, baş ağrısı, bulantı, istemsiz motor hareketler ve operasyon bölgesinde ağrı görülmemiş, 12 hastada hafif derecede baş dönmesi olmuştur.

Oryantasyonlarını tam olarak kazanan ve gözlemleri sona eren hastalar gerekli önerilerde bulunularak ve bir gün sonra kontrole gelmeleri söylenerek refakatçileri ile birlikte gönderilmişlerdir. Ertesi gün kontrole gelen hastalardan alınan cevaplar Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Deney grubunda operasyondan 24 saat sonraki sorulara ait bulgular.

Sıra No	Adı Soyadı	S O R U L A R				
		I	II	III	IV	V
1	H. K.	+	-	-	-	+
2	S. T.	+	-	-	-	+
3	G. K.	+	-	-	-	+
4	N. A.	+	-	-	-	+
5	R. A.	+	-	-	-	+
6	H. G.	+	-	-	-	+
7	F. S.	+	-	-	-	+
8	Z. A.	+	-	-	-	+
9	C. T.	+	-	-	-	+
10	S. K.	+	-	-	-	+
11	N. B.	+	-	-	-	+
12	B. Ö.	+	-	-	-	+
13	S. G.	+	-	-	-	+
14	Z. Y.	+	-	-	-	+
15	P. A.	+	-	-	-	+

Tablo 6 dan da görüldüğü gibi deney grubundaki hastaların tamamı rahat bir uyku uyuduklarını, rüya ya da kabus görmediklerini, evlerinde ağrı kesici ilaç almaya gerek duymadıklarını ve bir daha ameliyat olmaları gerektiğinde aynı tür anesteziyi tercih edeceklerini belirtmişlerdir.

KONTROL GRUBU BULGULARI:

Kontrol grubu olan ve 2 mg/kg. ketamin uygulanan hastalar ilacın verilmeye başlanmasından itibaren en geç 2.5 dakika sonra uyudular. Üçüncü dakikadan itibaren ilk yarım saat içerisinde her üç dakikada bir nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı gözlem kâğıdına kaydedilmiş ve ortalama değerleri saptanmıştır (Tablo 7). Aynı tabloda hastaların randevularının verildiği gün ve anestezi den hemen önceki nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayıları ortalamaları da gözlenmektedir.

Hastaların randevu verilmek üzere ilk görüldüklerinde elde edilen nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayıları ameliyata geldikleri gün artmış olmasına rağmen bu yükselmeler anlamlı bulunmamıştır ($P < 0.1$).

Kontrol grubundaki hastaların, başlangıçtaki solunum sayıları ile tüm deney boyunca elde edilen solunum sayıları arasındaki farklar da anlamsız bulunmuştur ($P < 0.1$).

Anestezi uygulamasından 3 dakika sonraki nabız sayısı uygulamadan önceki nabız sayısına oranla artma göstermiş ve

bu artış anlamlı bulunmuştur ($P < 0.005$). Yine ilk 3 dakikada tüm hastalarda sistolik kan basıncında büyük bir artış meydana gelmiş ve bu artış başlangıca oranla anlamlı bulunmuştur ($P < 0.005$). Diyastolik basınç yükselmesi de anlamlıdır ($p < 0.005$).

Tablo 7. Kontrol grubu hastalarının ilk 30 dakika nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayıları ortalamaları.

	Nabız	Sistolik Basınç	Diyastolik Basınç	Solunum Sayısı
Randevu Verildiği Gün	83.6	115	72	20.8
Anestezi Öncesi	86.2	121	75	20.75

A N E S T E Z İ				
Dak.				
3	99.9	152	102	20.6
6	98.9	148	96	20.5
9	96.8	138	92	20.6
12	97.2	137	90	20.6
15	97	133	89	20.6
18	94	134	87	20.5
21	97.2	134	87	20.6
24	96	129	85	20.5
27	95.8	128	85	20.75
30	94.6	129	85	20.6

Anestezi öncesi ve 6. dakikaları karşılaştırdığımızda ise nabız sayıları arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($P < 0.01$). Sistolik kan basıncı ($P < 0.005$) ve diyastolik kan basıncı ($P < 0.005$) değerlerinde de başlangıçla karşılaştırıldığında anlamlı farklar bulunmuştur.

Anestezi öncesi ve 9. dakikaları karşılaştırdığımızda nabız sayıları ile ($P < 0.025$) sistolik kan basınçları ($P < 0.005$) ve diyastolik kan basınçları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($P < 0.005$).

Yine anestezi öncesi ve 12. dakikalar nabız sayıları ($P < 0.025$), sistolik ($P < 0.005$) ve diyastolik ($P < 0.005$) kan basınçları arasında da anlamlı farklar olduğu bulunmuştur.

Başlangıç bulguları ile 15. dakikalar karşılaştırıldığında ise nabız sayıları ($P < 0.05$), sistolik kan basıncı ($P < 0.025$) ile diyastolik kan basıncı ($P < 0.005$) arasındaki farkların da anlamlı olduğu görülmüştür.

Anestezi öncesi ve 18. dakikalar nabız farkları önemsiz bulunmuş ($P < 0.1$), diyastolik basınç farkı ($P < 0.01$) ile sistolik basınç farkının anlamlı ($P < 0.01$) olduğu görülmüştür.

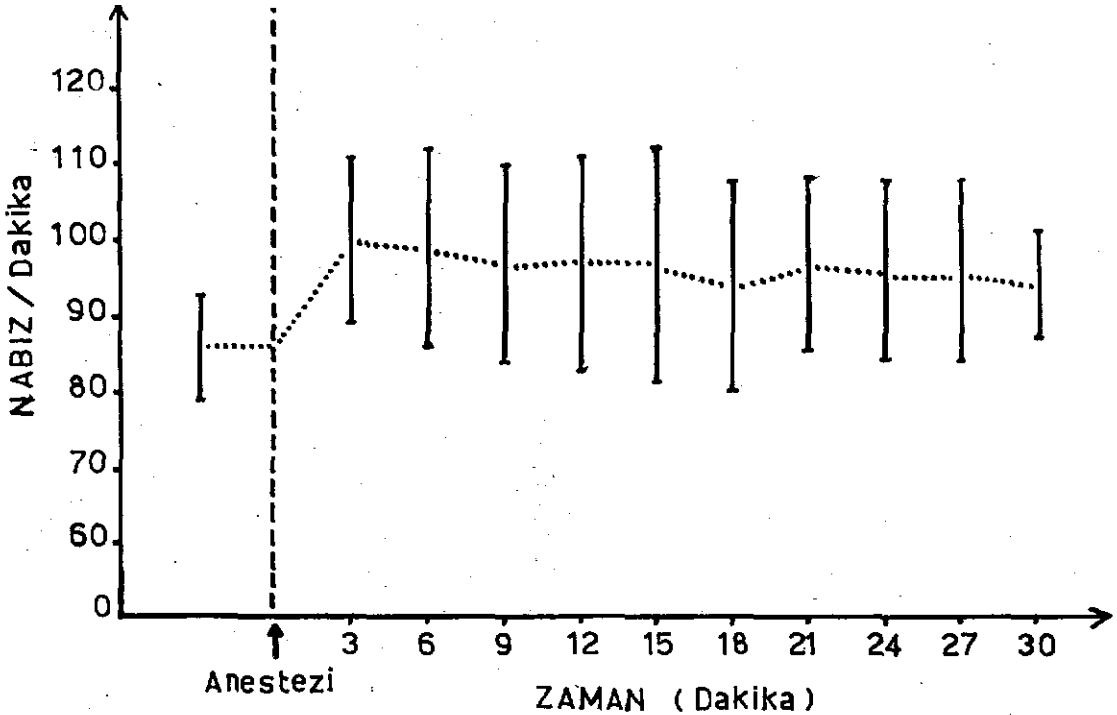
Başlangıç ile 21. dakika nabız ($P < 0.01$), sistolik basınç ($P < 0.005$) ve diyastolik basınç ($P < 0.01$) farkları anlamlı bulunmuştur.

Anestezi öncesi ile 24. dakikalar karşılaştırıldığında nabız sayıları farkı ile ($P < 0.025$) diyastolik basınç farkı ($P < 0.05$) anlamlı bulunmuş, sistolik basınçlar arasındaki fark ise anlamsız çıkmıştır ($P < 0.1$).

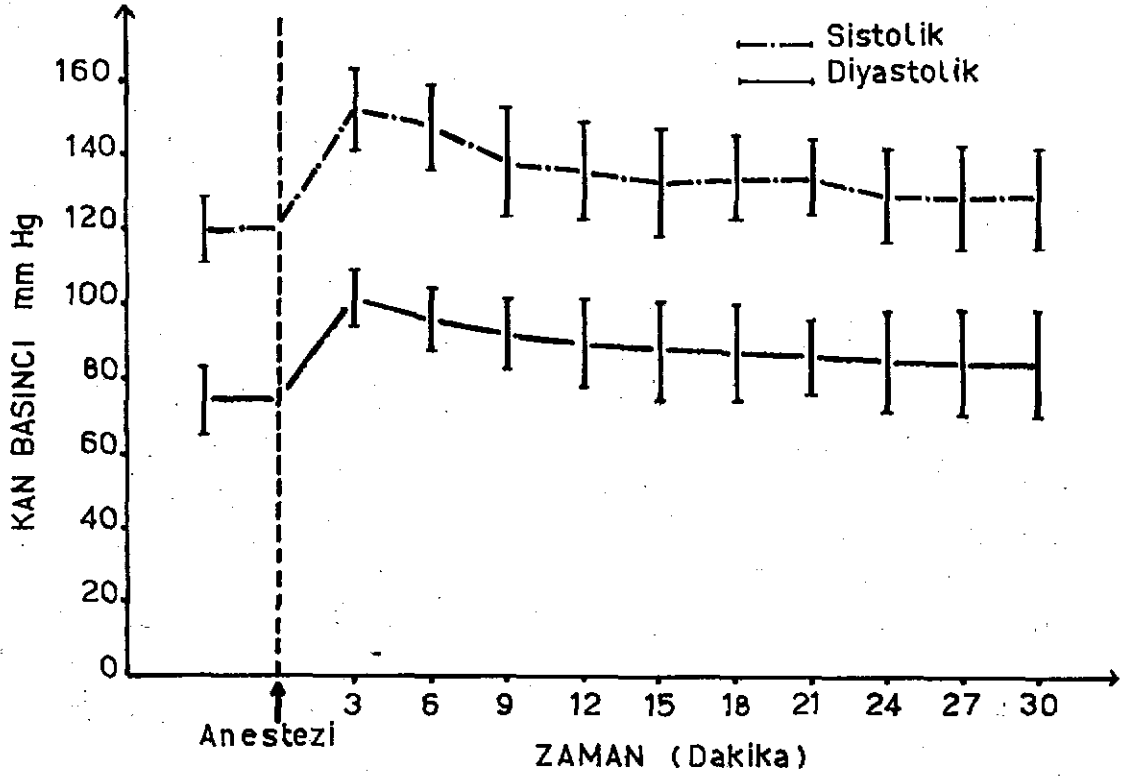
Anestezi öncesi ve 27. dakika nabız sayıları ($P < 0.025$) ve diyastolik basınç farkları ($P < 0.05$) anlamlı bulunurken, sistolik basınçlar farkı ise anlamsız bulunmuştur ($P < 0.1$).

Anestezi öncesi ve 30. dakika nabız ($P < 0.01$) ve diyastolik basınç ($P < 0.05$) farkları yine anlamlı, sistolik basınç farkı ise anlamsız bulunmuştur ($P < 0.1$).

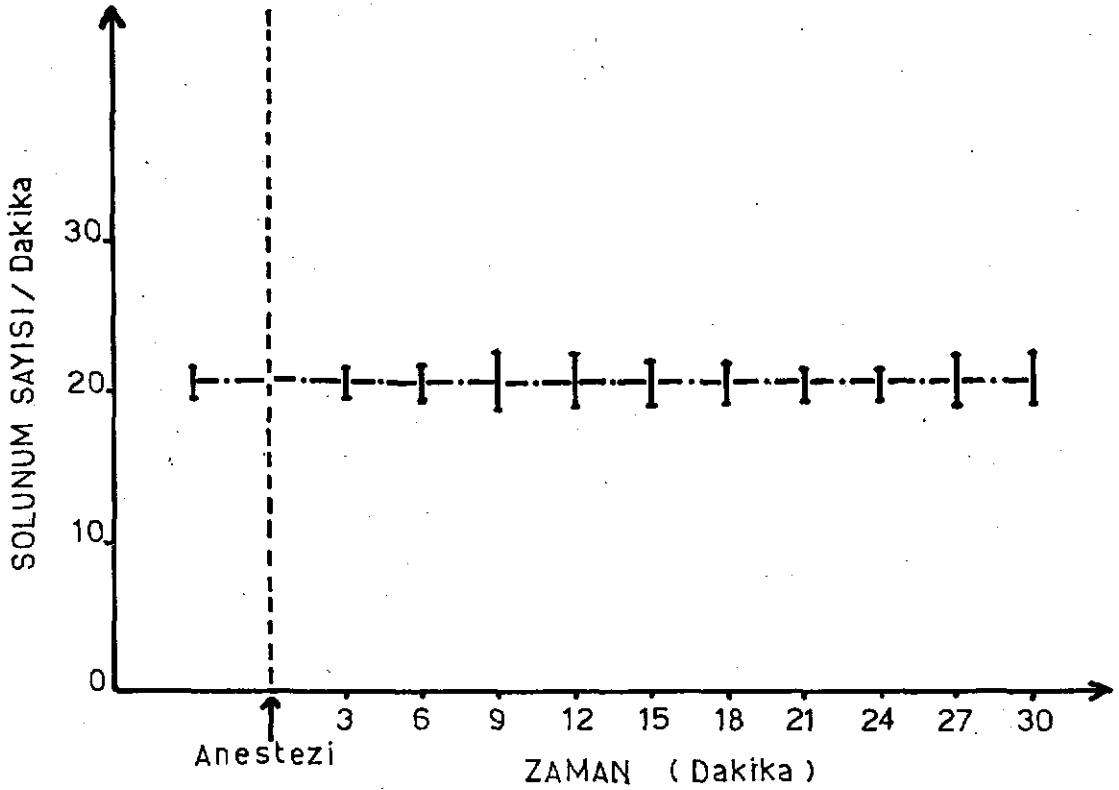
Kontrol grubunun anestezi öncesi ve ilk 30 dakikalık nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayılarındaki değişikliklerin ortalamaları ve bunların standart sapmaları grafik 7,8,9 da görülmektedir.



Grafik 7. Kontrol grubunun anestezi öncesi ve ilk 30 dakikalık nabız sayılarındaki değişikliklerin ortalamaları ve bunların standart sapmaları.



Grafik 8. Kontrol grubunun ilk 30 dakikalık kan basıncı değişikliklerinin ortalamaları.



Grafik 9. Kontrol grubunun ilk 30 dakikalık solunum sayısı değişikliklerinin ortalamaları.

Kontrol grubundaki hastaların operasyon süreleri ortalaması 15.9 dakika idi ve bu gruptaki 3 hastaya ameliyatın sonlarına doğru uyanma belirtisi vermeleri üzerine ilk verilen dozun yarısı kadar devam dozu uygulanmıştır. Bu grupta operasyonların sonunda hastaların sessiz ve loş bir ortamda uyanmaları beklenilmiştir. Hastaların ortalama uyanma süreleri 21.5 dakika olmuştur. Tablo 8 de kontrol grubu hastaların operasyon ve uyanma süreleri görülmektedir.

Tablo 8. Kontrol grubu hastaların operasyon ve uyanma süreleri.

Sıra No	Adı, Soyadı	Dosya No:	Operasyon Süresi (Dk.)	Uyanma Süresi (Dk.)
1	Ş. Ö.	47341	15	20
2	Ö. A.	49090	15	20
3	M. E.	309	12	15
4	M. S.	49530	15	20
5	S. T.	2940	20	25
6	M. A.	1357	12	20
7	Y. Ç.	49537	15	25
8	S. E.	374	20	25
9	N. T.	49802	25	30
10	M. Ö.	26074	10	15
O R T A L A M A			15.9	21.50

Uyanma sırasında hastalarda dikey ve yatay nistagmus görülmüş ve gözyaşı artması olmuştur. Bu gruptaki hastalar

herhangibir uyarıdan kaçınmak amacıyla ayılma odasına götürülmemiş ve buldukları yerde izlenmişlerdir.

Uyanma sırasında meydana gelen nabız, kan basıncı ve solunum sayısı değişiklikleri bir önceki ya da sonraki dakikalara oranla anlamlı bulunmamıştır ($P < 0.1$).

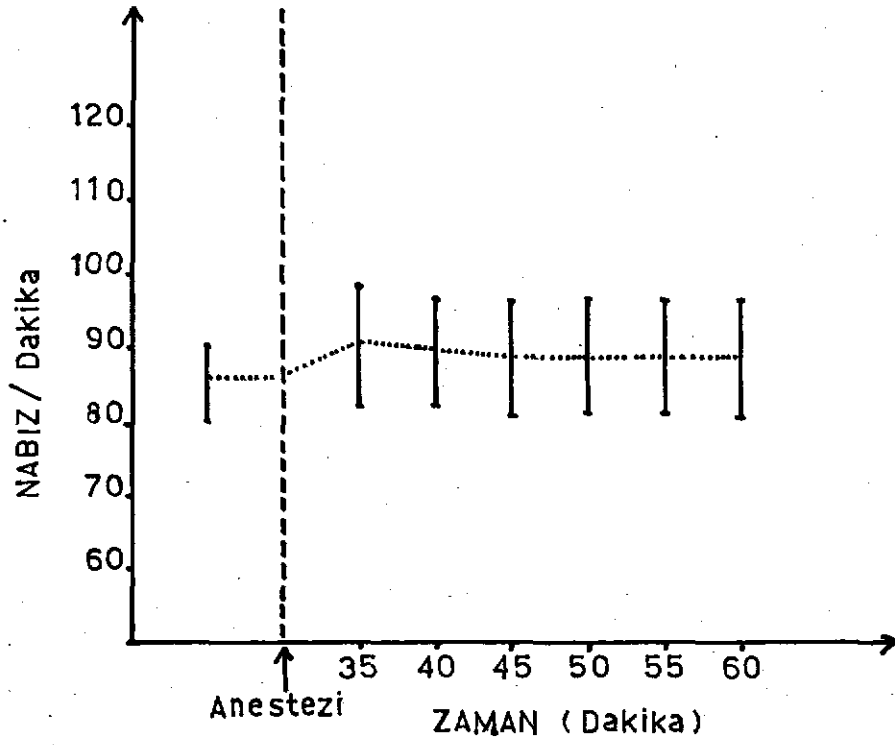
Anestezi öncesi ve 35. dakika nabız sayıları ile sistolik basınç sayıları farkı anlamsız ($P < 0.1$) bulunurken, bu dakikanın diyastolik basınç değerleri başlangıca göre anlamlı bir yükselme göstermiştir ($P < 0.05$).

Anestezi öncesi ve 40. dakika karşılaştırıldığında diyastolik basınç farkları anlamlı bulunmuş ($P < 0.05$), diğer bulgular anlamsız olarak değerlendirilmiştir ($P < 0.1$).

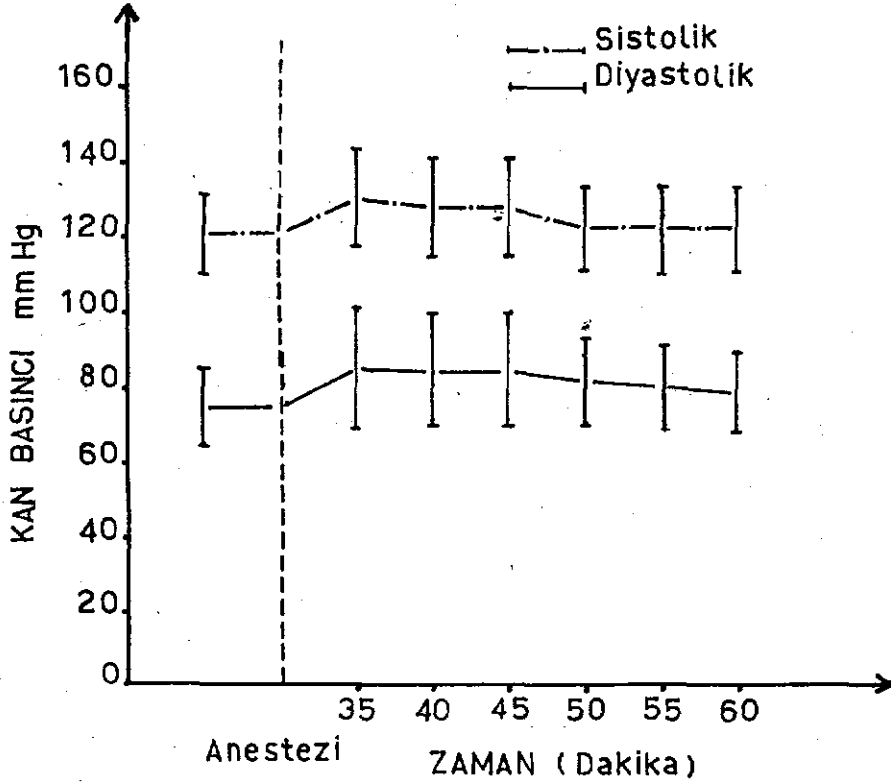
45. dakikada ise yine diyastolik basınç farkları anlamlı bulunurken ($P < 0.05$), diğer bulgular arasındaki farkların anlamsız olduğu görülmüştür ($P < 0.1$).

50, 50, 60. dakikaların bulguları ile anestezi uygulanmadan önceki bulgular karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı farklar bulunmamıştır ($P < 0.1$).

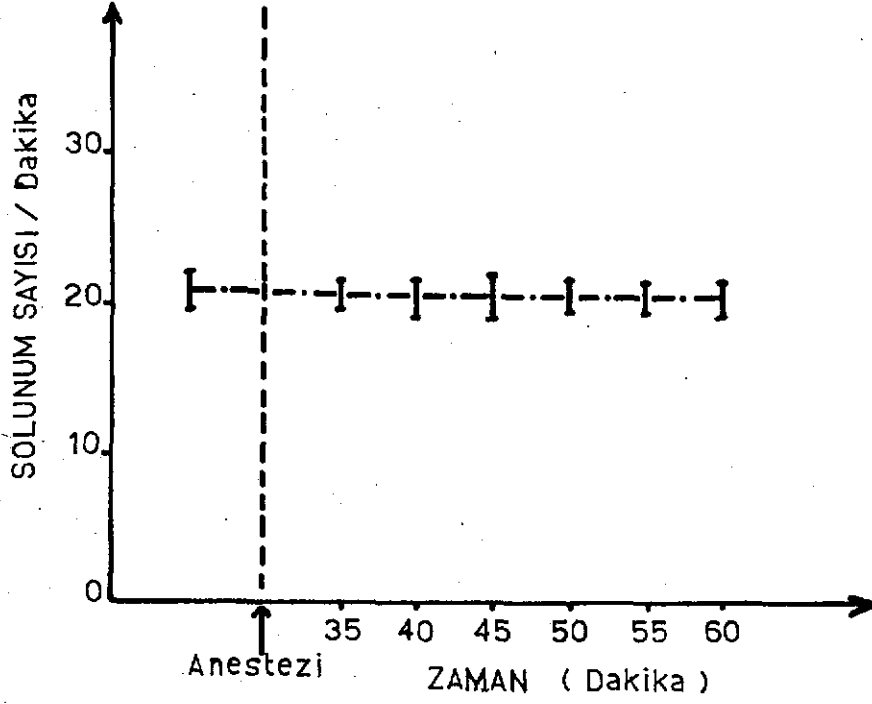
İkinci 30 dakikada elde edilen bulguların ortalamaları ve standart sapmaları grafik 10, 11, 12 de görülmektedir.



Grafik 10. Kontrol grubunun ikinci 30 dakikalık nabız sayıları değişikliklerinin ortalamaları.



Grafik 11. Kontrol grubunun ikinci 30 dakikalık kan basıncı değişikliklerinin ortalamaları.



Grafik 12. Kontrol grubunun ikinci 30 dakikalık solunum sayısı değişikliklerinin ortalamaları.

Uyanma sırasında hastaların bazılarında bağıрма, çığlık izlenmiş, bazıları ailelerindeki yakınlarının isimlerini sayıklamışlar, bazıları da nerede olduklarını ve eski hallerine dönmek istediklerini belirtmişler, bir kısmı ise karşısındakilerin birden çok uzvu olduğunu iddia etmişlerdir. Kontrol grubunun uyanma ve bunu izleyen 30 dakika içerisinde elde edilen bulguları tablo 9 ve 10 da görülmektedir.

Tablo 9. Kontrol grubunun operasyon sonrası gözlemlerine ait bulgular.

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Toplam
Korku-Heyecan	1	3	1	5	10
Sayıklama	-	1	-	9	10
Baş Ağrısı	7	1	-	2	10
Baş Dönmesi	-	4	-	6	10
Bulantı	7	1	-	2	10
İstemsiz Motor Hareketler	2	3	-	5	10
Operasyon Bölgesinde Ağrı	10	-	-	-	10

Tablo 10. Kontrol grubunun ikinci 30 dakikalık nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve solunum sayıları.

Dk.	Nabız	Sistolik Basınç	Diyastolik Basınç	Solunum Sayısı
5	91.8	130	86	20.5
10	90.6	128	85	20.6
15	89.6	128	85	20.6
20	89.6	123	82	20.75
25	89.6	123	80	20.5
30	89.6	123	79	20.5

9 nolu tablodan anlaşılacağı gibi korku ve heyecan bulgusu 5 hastada belirgin, bir hastada orta şiddette, 3 hastada ise hafif olarak bulunmuş, bir hastada bu bulgu izlenmemiştir.

Bir hastada hafif olarak görülen sayıklama 9 hastada belirgin ve yüksek sesle olmuştur.

7 hastada başağrısı görülmemiş, bir hasta hafif, 2 hasta da şiddetli başağrısından yakınmıştır.

4 hastada hafif derecede başdönmesi görülmüş, 6 hastada ise şiddetli olmuştur.

7 hastada bulantı olmamış, bir hastada hafif, 2 hastada şiddetli bulantı gözlenmiştir. Hiçbir hastada kusma olmamıştır.

2 hastada motor hareket düzensizliği görülmemiş, 3 hastada hafif, 5 hastada ise şiddetli şekilde istemsiz motor hareketler gözlenmiştir.

Tüm hastalar operasyon bölgelerinde ağrılarının olmadığını söylemişlerdir.

Ertesi gün kontrole gelen hastalardan alınan cevaplar tablo 11 de görülmektedir.

Hastaların sekizi ameliyat oldukları gün ve gece rahat bir uyku uyumadıklarını, altısı gördükleri rüyaların korkutucu bir kabus şeklinde olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların tümü evlerinde ağrı kesici ilaç almadıklarını, ancak sekiz hasta bir daha böyle bir anestezi şeklini kesinlikle kabul etmeyeceklerini söylemişlerdir. Bir hafta sonra dikişlerinin alınması sırasında 2 hastamız üç gün süreyle aynı korkunç rüyaları gördüklerini, bir hastamız ise iki gece devamlı kabus gördüğünü belirtmişlerdir. Kabuslar, hastaların

Tablo 11. Kontrol grubunda operasyondan 24 saat sonraki sorulara ait bulgular.

Sıra No	Adı, Soyadı	S O R U L A R				
		I	II	III	IV	V
1	Ş. Ö.	-	+	-	-	-
2	Ö. A.	+	-	-	-	+
3	H. E.	-	+	+	-	-
4	M. S.	-	+	+	-	-
5	S. T.	+	-	-	-	+
6	M. A.	-	+	+	-	-
7	Y. Ç.	-	+	-	-	-
8	S. E.	-	+	+	-	-
9	N. T.	-	+	+	-	-
10	H. Ö.	-	+	+	-	-

bir uçurumdan aşağıya itilmeleri, silahlı kişilerin üzerlerine saldırmaları, kol ve bacaklarının koparılmaları veya korkunç bir filmin içinde yaşama şeklinde anlatılan rüyalardır.

Deney ve Kontrol Grubu Bulgularının Karşılaştırılması:

Anestezi uygulamasından sonraki 3. dakika bulguları karşılaştırıldığında kontrol grubunda görülen sistolik kan basıncı yükselmelerinin deney grubunda anlamlı olarak azal-

diği görülmüştür ($P < 0.01$). Nabız ve diyastolik kan basıncı yükselmelerinde de azalma görülmüş fakat, bu azalma anlamlı olmamıştır ($P < 0.1$). Solunum sayılarında ise bir değişim gözlenmemiştir.

6. dakika bulguları da aynı paralelde bulunmuş, sistolik basınçlar arasında anlamlı farklar bulunurken ($P < 0.01$), diğer bulguların farkları önemsiz olmuştur ($P < 0.1$).

9. dakika bulguları arasında da anlamlı farklar görülmemiştir ($P < 0.1$).

12. dakikada sistolik basınç yükselmeleri deney grubunda anlamlı olarak azalmış ($P < 0.025$), diğer bulgular ise anlamsız olarak nitelendirilmiştir ($P < 0.1$).

15. dakika bulguları arasında da anlamlı farklar görülmemiştir ($P < 0.1$).

18. dakikada sistolik basınç farkları anlamlı olmuş ($P < 0.01$). diğer bulgular arasında anlamlı farklar bulunmamıştır ($P < 0.1$).

21. dakikada nabız ($P < 0.5$) ve sistolik ($P < 0.025$) basınç farkları anlamlı bulunmuş, diğer bulgular değişmemiştir ($P < 0.1$).

24. dakika nabız sayısı yükselmeleri deney grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak azalmış ($P < 0.05$), diğer bulgulardaki farklar anlamsız bulunmuştur ($P < 0.1$).

27. dakikada yine nabız sayıları farkı anlamlı olmuş ($P < 0.05$), diğer farklar anlamlı çıkmamıştır ($P < 0.1$).

30. dakikada da benzer bulgular elde edilmiş, nabız farkları anlamlı olurken ($P < 0.025$), öteki bulguların farkları önemsiz bulunmuştur ($P < 0.1$).

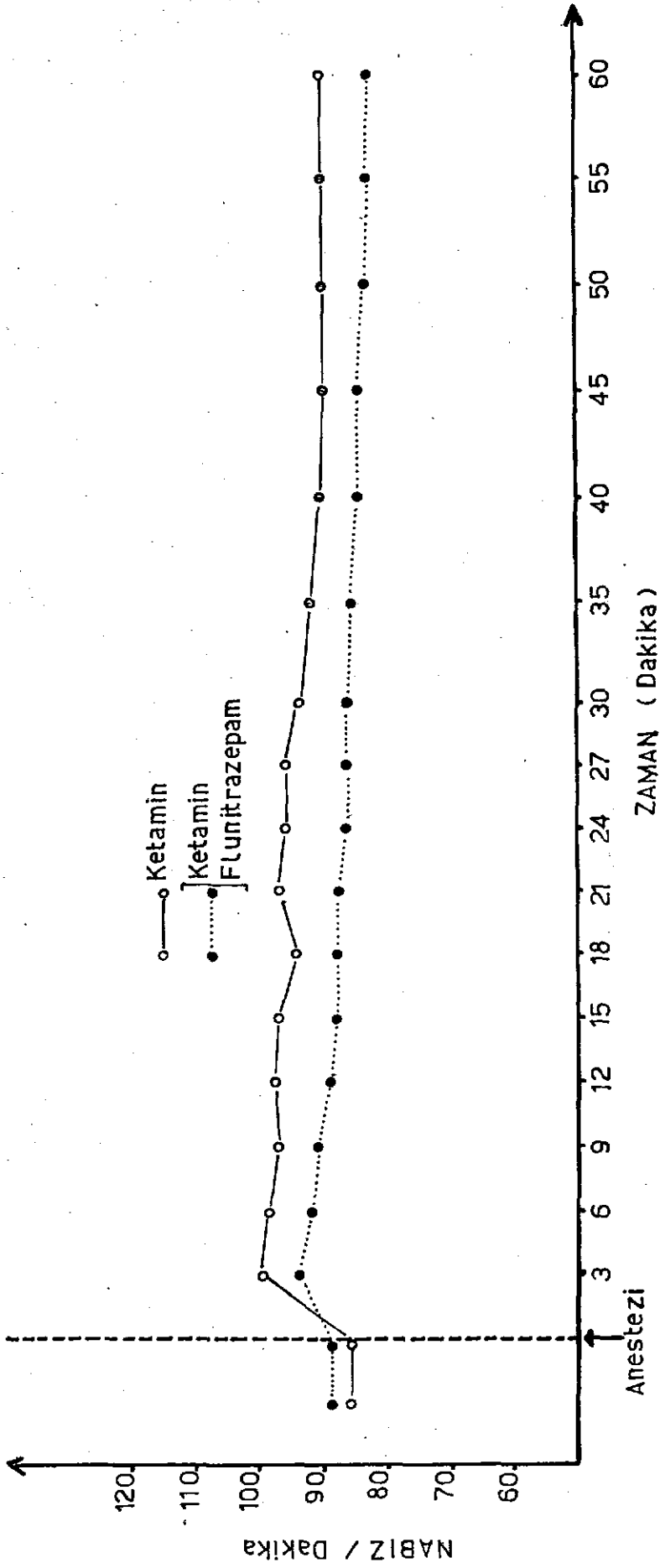
35. dakikalarda kontrol grubunda görülen nabız ve sistolik basınç yükselmeleri deney grubunda anlamlı derecede azalmış ($P < 0.025$), diyastolik basınç ve solunum sayıları arasındaki fark ise anlamlı olmamıştır ($P < 0.1$).

40. dakikalarda yalnız nabız farkları anlamlı olmuş ($P < 0.05$), diğer bulgular değişmemiştir ($P < 0.1$).

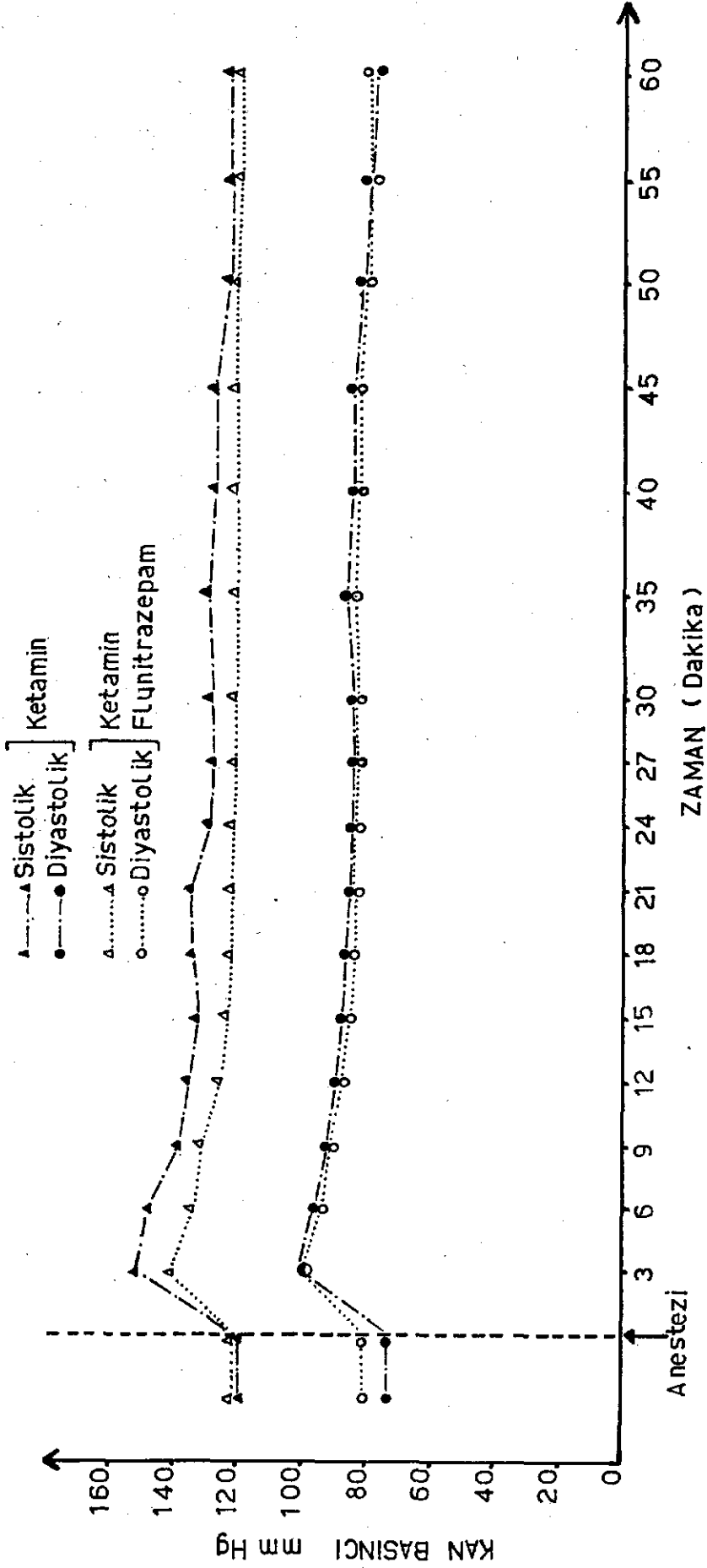
45 ve 50. dakikalarda tüm bulgular arasındaki farklar anlamlı çıkmamış, 55. dakikada nabız sayıları arasındaki fark anlamlı olmuş ($P < 0.05$), diğerleri önemsiz bulunmuştur ($P < 0.1$).

60. dakikada elde edilen bulgular arasında da anlamlı farklar bulunmamıştır ($P < 0.1$).

Grafik 13 ve 14 te her iki grubun nabız ve kan basıncı bulgularının ortalamalarını karşılaştırmalı olarak izlemekteyiz.



Grafik 13. Deneysel ve kontrol grubu nabız sayısı ortalama değerlerinin karşılaştırılması.



Grafik 14. Deneysel ve kontrol grubu kan basıncı ortalaması değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 12 ve 13 te ise deney ve kontrol gruplarının ayılma sonrası ve ertesi gün elde edilen bulguları karşılaştırılmalı olarak görülmektedir.

Tablo 12. Deney ve kontrol gruplarının operasyon sonrası gözlemlerine ait bulgularının karşılaştırılması.

	K O N T R O L				D E N E Y			
	Ha- Yok	Şid- fif	Orta	Şid- detli	Ha- Yok	Ha- fif	Orta	Şid- detli
Korku-Heyecan	%10	%30	%10	%50	%100	-	-	-
Sayıklama	-	%10	-	%90	%100	-	-	-
Baş Ağrısı	%70	%10	-	%20	%100	-	-	-
Baş Dönmesi	-	%40	-	%60	%20	%80	-	-
Bulantı	%70	%10	-	%20	%100	-	-	-
İstemsiz Motor Hareketler	%20	%30	-	%50	%100	-	-	-
Operasyon Bölgesinde Ağrı	%100	-	-	-	%100	-	-	-

Tablo 13. Deney ve kontrol gruplarının operasyonda 24 saat sonraki sorulara ait bulgularının karşılaştırılması.

	K O N T R O L		D E N E Y	
	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Uyku Rahatlığı	%20	%80	%100	-
Rüya Görme	%80	%20	-	%100
Kâbus Görme	%60	%40	-	%100
Analjezik Gereği	-	%100	-	%100
Anesteziiden Memnuniyet	%20	%80	%100	-

TARTISMA

Diş hekimliği cerrahisinde uzun ve komplike vakaların dışında zorunlu olmadıkça genel anesteziye başvurulmaz. Bu cerrahi alan içersine giren vakalar genellikle lokal anestezi veya bazı özel anestezi ve analjezi yöntemleri ile gerçekleştirilebilir.

Dissosiyatif anestezi birçok ağız cerrahisi kliniğinde olduğu gibi kliniğimizde de uygulanan bir anestezi türüdür. Genel anestetik ajanlar santral sinir sistemini tümüyle deprese ettikleri halde dissosiyatif anestezi adı verilen ketamin anestezisinde, yalnız assosiasyon alanı gibi neokorteks bölgeleri ve talamus gibi subkortikal oluşumlar deprese olur. Lokal anestezinin endike olmadığı ve genel anesteziye de gerek duyulmadığı durumlarda çoğu kez dissosiyatif anestezi yöntemi seçilir.

Ketamin anestezisinin; solunum ve dolaşım depresyonu yapmaması, tolerans, birikme ve doku reaksiyonları olmadan tekrarlanabilmesi, koruyucu larinks, farinks reflekslerinin ortadan kalkmaması, komplike anestezi makinalarına gerek göstermemesi, diğer anestetik ajanlar ve kas gevşeticileri ile

beraber kullanılabilmesi, hava yolunu açık tutmak için endotrakeal entübasyona ve diğer yöntemlere gerek göstermemesi, hastaların mutlaka aç kalmalarının gerekmemesi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına zararlı etkisinin olmaması ve anestetik güven sınırının geniş olması gibi avantajları vardır. (16) Tüm bu özellikleri ile ketamin anestezisi dişhekimliği cerrahisinde birçok operasyonda uygulanabilecek bir anestetik yöntemdir.

Ancak ketamin anestezisinin sağladığı pek çok yararlar yanında taşikardi ve hipertansiyona neden olması ve özellikle erişkinlerde ayılma devresinde sayıklama, istemsiz motor hareketler ve ciddi kabuslar yaratması bu yöntemin yaygın bir şekilde kullanılmasını engellemektedir.

Yeni bir anestetik ilaç olan flunitrazepamın hipnotik etkisinin 20-30 dakika kadar kısa sürdüğü, bradikardi yaptığı, ve hipotansiyona neden olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. (28, 53, 56) Diğer bazı araştırmalarda da flunitrazepamın güçlü amnezik etkisi olduğu ve hastaların hoşagitmeyen olayları unuttukları belirtilmiştir. (17,26,28) Tüm bu özellikleri ile flunitrazepamın, ketaminin istenmeyen yan etkilerini ne derece azaltabileceği veya ortadan kaldıracabileceği ve bu ilacın dişhekimliği cerrahisinde kullanılıp kullanılmayacağı düşüncesi çalışmamızın temelini oluşturmuştur.

Çalışmamızda operasyon türü olarak apikal rezeksiyonu seçmekteki amacımız; apikal rezeksiyonun dişhekimliğinde en

çok uygulanan ameliyat türü olması, ağızda hem yumuşak doku, hem diş ve hem de kemikte çalışmayı gerektirmesi ve en önemlilere de hemen tüm operasyonların ortalama 25-30 dakika kadar sürmesi ve bu açıdan da standardizasyon sağlanması idi.

Yapılan bazı çalışmalarda premedikasyonun, cerrahi tolerans devrini uzatmasından çok ayılmayı geciktirdiği görülmüştür. (42) Bu nedenle çalışmamızda hiçbir hastamıza herhangi bir premedikasyon ajanı uygulanmamıştır.

Ketamin tüm hastalara normal uygulama dozunda verilmiştir. Hastalarımız ayaktan tedavi gören hastalar olduğundan oryantasyon kazanma süresini uzatmamak amacıyla flunitrazepamın dozu kullanılabilecek en düşük düzeyde tutulmuştur.

İlaçların enjeksiyon hızı çeşitli çalışmalarda belirtilen süreden daha uzun tutulmuş ve arada mayi gidişine izin verilerek Stovner (53) in araştırmasında belirttiği enjeksiyon yerinde ağrı ve lokal tromboflebit bulguları ile hiçbir hastamızda karşılaşılmamıştır. Kanımızca bu sonuç; flunitrazepamin çözücüsü olan propilen glikol'ün iyice sulandırılmasıyla elde edilen bir kazançtır.

Araştırmacıların birçoğu ketaminin I.V. enjeksiyonundan sonra 3 ile 5. dakikalarda kalp atım sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı artışının en üst düzeye ulaştığını söylemektedirler. (57,59) Çalışmamızda da kontrol grubunda üçüncü dakika, artışın en yüksek olduğu dakika olmuştur.

Traber ve arkadaşları⁽⁵⁷⁾ köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada ketaminin kardiyovasküler sistem üzerinde hem depresif hem de stimülan etki gösterdiğini bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada stimülasyonun kalp hızlanması ve kardiak debi artması şeklinde kendini gösterdiği ve periferik rezistansta değişiklik olmadığı, artan kardiak debinin kan basıncı yükselmelerinin nedeni olduğu, kalbin kontraksiyon kuvvetinde ise bir değişme görülmediği ve myokardial depresyonun ancak çok yüksek dozlarda (20 mg/kg) oluştuğu saptanmıştır.

Kardiyovasküler bulgular açısından çalışmamızın sonuçları literatüre uygunluk göstermektedir. Kontrol grubumuzda 3. dakika kalp atım sayısı yükselmeleri ortalama 13.7 vuruş/dk. olmuştur. Sistolik basınç yükselmeleri 31 mm/Hg ve diyastolik basınç artışları da 27 mm/Hg düzeyine erişmiştir. Bu grupta bir hastada başlangıçta 110 mm/Hg olan sistolik basınç 160 mm/Hg ya yükselmiş, yani 50 mm/Hg lık bir artış meydana gelmiştir. Diyastolik basınç ise 70 mm/Hg dan 110 mm/Hg ya yükselerek 40 mm/Hg lık bir artış ortaya çıkmıştır. Bu yükselişler nedeniyle tek başına uygulanan ketaminin, hipertansiyonu veya serebrovasküler hastalığı ya da kafa içi kitlesi olan hastalarda doğuracağı tehlike gözönüne alınmalıdır.

Ketamin ve flunitrazepamın kombine olarak kullanıldığı deney grubunda ise sistolik ve diyastolik basınç yükselmeleri ortalama 20 mm/Hg düzeyinde olmuş, kalp atım sayısında ise 5 vuruş/dk. lık bir artış olmuştur. Görüldüğü gibi flunitrazepamla kombine uygulamada bile belirli bir artış olmaktadır.

Kurka⁽³⁰⁾ kan basıncı yükselişini önlemek için flunitrazepam miktarının arttırılmasını önermektedir. Fakat çalışmamız poliklinik hastalarında yapıldığından ve uyku süresinin kısa olması amaçlandığından miktar arttırılmasına gerek görülmemiştir.

Domino ve arkadaşlarına⁽¹²⁾ göre; ketamin uygulandığında nabız, sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki yükselmeler bir saat sonra normal düzeye inmektedir. Çalışmamızda kalp atım sayısındaki yükselmelerin 45 dakika sonra başlangıçtaki düzeye döndüğü, fakat 30. dakikadan itibaren başlangıç ile olan farkın anlamsız olduğu saptanmıştır. Tablo 7 ve 10 da görüldüğü gibi yine sistolik basınç yükselmelerinin ancak bir saat sonra başlangıç düzeyine indiği, fakat 24. dakikadan itibaren aradaki farkın anlamsız olduğu görülmüştür. Bu grupta diyastolik basınçtaki yükselmeler ise 50. dakikadan itibaren başlangıç düzeyine inmiştir.

Deney grubunda ise kalp atım sayısı yükselmeleri başlangıca oranla hiçbir zaman anlamlı olmamıştır. Tablo 2 de görüldüğü gibi sistolik ve diyastolik basınçtaki yükselmeler ise 12. dakikadan itibaren anlamsız düzeye inmiştir. Erdem⁽¹⁶⁾ yaptığı bir araştırmada ketamin uygulanan hastalarda sistolik kan basıncında % 33.27, diyastolik kan basıncında % 23.72, kalp atım sayısında ise % 26.24 oranında bir artış bulunduğunu açıklamıştır. Erdem bu çalışmasında ketaminden sonra oluşan bu yükselmelerin "dehidrobenzperidol" ile büyük oranda azaldığını göstermiştir. Lareng ve arkadaşlarının⁽³²⁾ 1981 yılında yaptıkları bir çalışmada flunitrazepamın 4 ile 10 da-

kika süren arteriyel tansiyon düşmesine neden olduğu belirtilmiştir. Tüm bu araştırmalar ve bizim çalışmamız ketaminin kalp atım sayısı ile sistolik ve diastolik kan basıncını yükselttiğini göstermektedir. Buna karşın ketamin ile birlikte uygulanan flunitrazepam bu yükselmeyi azaltmakta ve çok kısa zamanda anestezi öncesi düzeye indirmektedir. Bu bulgumuz ketaminin yan etkileri gözönüne alındığında; ketamini tek başına kullanmak yerine flunitrazepamla kombine olarak kullanmanın yararını yansıtmaktadır.

Bu güne kadar yapılan çalışmalar ketaminin solunumu etkilemediği sonucunu doğurmuştur. Ancak I. V. uygulamada ilaç hızlı verilirse 10-15 saniye süren apnelerin görüldüğü çeşitli yazarlar tarafından bildirilmiştir. (9,17,40) Corssen ve arkadaşları (9) yaptıkları bir çalışmada kısa süreli düzensiz solunum sırasında yapılan arteriyel PO_2 , PCO_2 ve PH değerlerinin de normal fizyolojik sınırlar içinde kaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da her iki gruptaki hastalarda anestezi öncesi ve sonrası solunum sayıları tablo 2, 5, 7, 10 da izlendiği gibi anlamlı değişiklikler göstermemiştir. Yalnız ketamin uygulanan bazı hastalarda uyanma devresinde görülen sayıklama ve çığlıklar sırasında derin iç çekmeler görülmüştür. Deney grubunda ise uyanmalar çok sakin olduğundan bu devrede de solunum düzenli olmuştur. Ketamin anestesinin solunum depresyonu yapmama özelliğinin, birlikte uyguladığımız flunitrazepam tarafından bozulmamış olması, kullan-

dişımız kombinasyonun önemli özelliklerinden birisini oluşturmaktadır.

Ketamin anestezisinde ayılma sırasında korku, heyecan, sayıklama, kol ve bacakların olmamasından yakınma, yüksek sesle bağırma, gerçek olduğu hissini veren korkunç rüyalar görme ve istemsiz motor hareketler gibi bulgular hemen tüm araştırmacıların ortak bulgularıdır. (4, 6, 25, 40)

Genel anestetikler ve barbitüratlar santral sinir sisteminin bütün bölgelerini değişik derecede baskı altına aldığı halde, Corssen⁽⁹⁾ ve Domino⁽¹²⁾ nun yapmış oldukları iki ayrı çalışmanın deneysel bulguları ketaminin, kortikal ve subkortikal bölgelere özel ve seçici olarak etki gösterdiği sonucunu vermiştir. Corssen'e⁽⁹⁾ göre ketamin anestezisinde neokortikotalamik ve limbik sistem aktiviteleri arasındaki dissosiyasyon, özellikle ayılma devrinde ortaya çıkmakta ve çeşitli psikomimetik yan etkilere neden olmaktadır. Virtue⁽⁵⁹⁾ gözlemleri sırasında kişilerin ekstremitelerinin kendilerinden ayrıldığını, kendilerini değişmiş gibi hissettiklerini, delirium ve konfüzyon görülebildiğini, bu davranışların ve duyuların bazen 4-5 saat sürdüğünü belirtmiştir. Erdem⁽¹⁶⁾ ketamin verdiği hastalarında ayılma devresinde, korkulu rüya, uçurumdan düşme, halüsinasyon, ajitasyon ve motor reflekslerde artma görüldüğünü belirtmiş ve bu bulguları, ketaminin santral sinir sistemine yaptığı seçici etki nedeni ile, duyu alanlarının bir kısmının fazla aktif kalabilmesi ve bilinç

altı izlenimlerin bilinç üstü alanına girmesi şeklinde açıklamıştır.

Dillon'da⁽¹⁰⁾ birçok yazarın ketaminin psikomimetik yan etkilerini açıklarken kullanılan "Halüsinasyon" kelimesinin yanlış kullanıldığını, halüsinasyonun var olmayan şeylerin algılanması olduğunu, halbuki ketaminde daha çok bilinç altı izlenimlerin bilinç üstüne çıktığını söylemektedir.

Çalışmamızda; yalnız ketamin verdiğimiz hastalardan elde ettiğimiz bulgular da daha önce yapılan araştırmalardaki bu bulgularla uyum göstermektedir. Bu gruptaki hastalarımızda % 90 oranında değişik şiddetlerde korku ve heyecan bulgusu saptanmış, % 90 hastada belirgin derecede sayıklama görülmüştür. Sayıklama sırasında bazı hastalar yüksek sesle anlaşılmayan çığlıklar atmışlardır. Tablo 9'da izlendiği gibi yine hastaların % 80 inde değişik derecelerde istemsiz motor hareketler görülmüş, hastaların bir kısmı ameliyat masasından kalkmak istemişlerdir. Hastaların % 80'i rüya görmüş, %60'ı gördükleri rüyaların kabus şeklinde olduğunu söylemişlerdir. Bir kısmı üzerlerine saldırılarak kol ve bacaklarının koparıldığını veya bir uçurumdan aşağı itildiklerini ya da korku filmlerinde kendilerinin de yaşadığını öne sürmüşlerdir.

Deney grubu hastalarımızda ise bu bulgulardan hiçbirisi izlenmemiştir. Hastalar ayıldıkları andan itibaren sorulan sorulara rahat bir şekilde cevap vermişler ve ameliyat olduklarına inanmamışlardır. Konuşturulmadıkları takdirde yüzeysel

bir uykuya dalan hastalar isimleri söylendiğinde normal uykudan uyanırcasına hemen gözlerini açmışlardır. Hastaların tümü flunitrazepamın limbik sistem üzerine trankilize etkisi nedeniyle hem sakin bir ayılma devresi geçirmişler, hem de ya hiç kabus görmemişler veya yine flunitrazepamın amnezik etkisi nedeniyle gördükleri kabusları unutmuşlardır.

Grenom⁽²²⁾ 1981 yılında yaptığı bir çalışmada psişik fenomenlere ketaminin metabolitlerinin neden olduğunu, düşük doz ketaminle beraber uyguladığı flunitrazepam ile rüyaların % 4 ten az meydana geldiğini, buna karşın ketaminle beraber diazem uyguladığı hastalarda ise % 35 rüya, % 12 kabus görüldüğünü bildirmiştir. Yazara göre rüya sayısındaki azalma, flunitrazepamın hipnotik ve amnezik etkisinden dolayıdır. Grenom⁽²²⁾ ameliyatlarda sırasında ketaminin düşük dozundan dolayı ajitasyonlar görüldüğü halde hiçbir hastanın ameliyata ilişkin bir olayı hatırlamadığını söylemektedir. Çalışmamızda da deney grubu hastalarımızdan bir çoğu operasyondan bir saat sonrasına kadar, anterograd amnezinin belirtisi olarak ameliyattan önce el sırtından iğne yapıldığını ve mayi takıldığını bile hatırlamamışlardır. Robelet⁽⁴⁶⁾ flunitrazepamın 45-60 dakika süren güçlü bir amnezik etki oluşturduğunu belirtmektedir. Heermann⁽²³⁾ ise flunitrazepam uygulanan hastaların 20 dakika sonra konuşulana tekrar anlayabilir duruma geldiklerini, amnezinin ise 3 saat kadar devam ettiğini ve amnezi oranınının % 99.5 a kadar yükseldiğini söylemektedir. Tüm diğer çalışmalar ve çalışmamız göstermektedir ki; flunitrazepam

güçlü bir amnezik etkiye sahiptir ve özellikle hoş olmayan ağrılı olayların hatırlanmaması ilacın en büyük özelliklerinden birisini oluşturmaktadır.

Deney ve kontrol grubundaki tüm postoperatif dönemde hastalarımız operasyon bölgelerindeki herhangi bir ağrıdan yakınmamışlar ve evlerinde de ağrı kesici ilaç almaya gerek duymamışlardır. Bu bulgu bizi, ketamin veya metabolitlerinin, apikal rezeksiyon ameliyatları için gerekli analjeziyi sağladıklarına ve hastalara ayrıca analjezik ilaç verilmesine gerek kalmadığı sonucuna götürmüştür.

Çalışmamızda uygulanan anestetik yöntemler üzerinde hastalarımızın düşünceleri de elde edilmiştir; ketamin grubu hastalardan % 80'inin bir daha böyle bir anestezi şeklini kabul etmeyeceklerini söylemelerine karşın, deney grubu hastalarımızın % 100'ü (ki bunlardan % 20'si daha önce lokal anestezi altında apikal rezeksiyon ameliyatı olmuşlardı) bir daha ameliyat olmaları gerektiğinde, aynı tür anesteziyi memnunlukla kabul edeceklerini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda uygulanan ketamin + flunitrazepam kombinasyonunun solunum ve dolaşım depresyonu yapmaması, genel anestezi riski altındaki hastalarda rahatlıkla kullanılabilmesi, hastaların aç karnına olmalarının gerekmemesi, dişhekimlerinin operasyon alanını oluşturan ağız ve çevresinde entübasyon araçlarına gerek duyulmaması dolayısıyla çalışma alanı ve sterilizasyon açısından cerraha büyük kolaylıklar

sağlaması, genel anestezi yöntemlerine oranla çok daha ekonomik olması, operasyon sırasında ağrı veren işlemlerin hatırlanmaması gibi önemli özelliklerinin yanısıra, klinikte kolaylıkla uygulanabilen bir yöntem olması da değerli bir avantajdır.

Ağız cerrahisi kliniklerinde uzun bir süredir kullanılan ancak kardiyovasküler ve psikomimetik yan etkileri olan ketamin çalışmamızda flunitrazepam ile kombine olarak uygulanmıştır. Bu kombinasyon sonucu bilinen yan etkiler azaltılmış, hatta tamamen elimine edilmiştir. Elde edilen verilerle ketamin + flunitrazepam kombinasyonunun dişhekimliği cerrahisinde, özellikle ayaktan tedavi gören hastalarda güvenle uygulanabileceği kanısındayız.

SONUÇLAR

Araştırmamızın tüm bulguları incelendiğinde; dissosiyatif bir ajan olan ketamin ile güçlü bir sedatif olan flunitrazepam kombinasyonundan şu sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Bu yöntemle sağlanan anesteziye solunum ve dolaşım depresyonu olmamaktadır.
- 2- İyi bir uyku indüksiyonu elde edilmekte, cerrahi girişim rahatlıkla uygulanmaktadır.
- 3- Postoperatif dönemde operasyona ait ağrı şikayeti görülmemektedir.
- 4- Anterograd amnezi oluşmakta, dolayısıyla hasta operasyonla ilgili olayları hatırlamamaktadır.
- 5- Klinik uygulaması kolay ve ekonomik bir yöntemdir.
- 6- Bu yöntem ağız cerrahisinde şu cerrahi girişimlerde
 - a- Biyopsi alınması, apikal rezeksiyon, kist operasyonları, apse açımı ve ekstraoral fistül yolu küretajlarında,

- b- Çene kırıklarının tedavisinde (şife takılması, sirkumferansiyal ve zygomatikomaxiller telleme ve zygomatik ark kırıklarının kapalı redüksiyonunda)
- c- Allerjik veya psikolojik nedenlere bağlı olarak lokal anestezinin endike olmadığı ve genel anesteziye de gerek duyulmadığı durumlarda,
- d- Kooperasyonun özellikle sorun olduğu çocuk hastalarda diş hekimi ve yukarıda sayılan benzer cerrahi işlemlerde

güvenle uygulanabilir.

Ö Z E T

Araştırmamızda dişhekimliği cerrahisinde, endikasyon olduğu takdirde rahatlıkla kullanılabilecek bir anestetik ajan olan, fakat çeşitli yan etkileri bulunan ketamin; bu yan etkilerinin, yeni bir anestetik ilaç olan flunitrazepamla hangi oranda azaltılabileceği veya ortadan kaldırılabilceği gösterilmeye çalışıldı.

Bu amaca ulaşmak için çalışmamız kliniğimize "apikal rezeksiyon" endikasyonu ile başvuran 15 deney, 10 kontrol olmak üzere 25 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Deney grubu hastalarımıza I.V. 2 mg/kg. ketamin + 1 mg. flunitrazepam; kontrol grubu hastalarımıza ise I.V. 2 mg/kg. ketamin uygulandı.

Elde edilen bulgular istatistiksel yöntemlerle değerlendirilerek tablolar ve grafikler halinde düzenlendi.

Kontrol grubu hastalarımızda ortaya çıkan nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncındaki aşırı yükselmelerin deney grubunda flunitrazepamın etkisiyle anlamlı derecede düştüğü; yine kontrol grubunda görülen psikomimetik yan etkilerin, deney grubunda anlamlı derecede azaldığı saptandı.

Ketamin ve flunitrazepam kombinasyonunun dişhekimliği cerrahisi hastalarında güvenle uygulanabilecek bir anestezi türü olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Argenson, A.: *Le flunitrazépam en anesthésie extrait des Chaires d'Anesthesiologie*, 3:29, 1981.
2. Atkinson, R.S., Rushman, G.B., Lee, J.A.: *A Synopsis of Anaesthesia*, John Wright and Sons Ltd. Bristol Eight edition, p:297-300, 1977.
3. Balı, I.M., Dundee, J. W.: *Immediate changes in plasma potassium, sodium and chloride induced by intravenous induction agents*. Br. J. Anaesth., 46: 929, 1974.
4. Barlas, M.: *Çocuklarda şaşılık vakalarında intramüsküler ketamin anestezişinin avantajları. Anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlık tezi*. Ankara, 1972.
5. Chang, T., Dill, W.A., Glazko, A.J.: *Metabolic disposition of 2-(o-chlorophenyl)-2-methylaminocyclohexanone HCl (CI-581) in laboratory animals and in man*. Fed. Prog. 24:268, 1965.
6. Churchill, H.C.-Davidson.: *A Practice of Anaesthesia*. Lloyd-Luke LTD. Fourth. Edition. p: 774-776, 1978.
7. Cohenour, K., Gamble, J.W., Metzgar, M.T., Ward, R.L.: *A composite general anesthesia technique using ketamine for pediatric outpatients*. J. Oral Surg., 36: 594, 1978.

8. Collins, V.J.: Principles of Anesthesiology. Lea and Febiger. 2. nd. Edition. p: 486-492, 1976.
9. Corssen, G., Miyasaka, v l, Domino, E.F.: Changing concepts in pain control during surgery: Dissociative anesthesia with CI-481. *Anesthesia and Analgesia*, 47:746, 1968.
10. Dillon, J.: Question and answer period following symposium "Anesthetic Characteristics of CI-581". *Anesthesia and Analgesia*, 47:779, 1968.
11. Dixon, R.A., Bennet, N.R., Harrison, M.J., Kenyon, C., Thornton, J.A.: I.V. flunitrazepam and I.V. diazepam in conservative dentistry. *Br. J. Anaesth.*, 52: 517, 1968.
12. Domino, E.F., Chodoff, P., Corssen, G.: Pharmacologic effects of CI-581 a new dissosyative anaesthetic in man. *Clin. Pharmacology and Therapeutics*, 6:279, 1965.
13. Dölp, R., Heyden, M.: Anwendung und dosierung von flunitrazepam im praemedikation. *Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie*. New York, 1978.
14. Dundee, J.W.: Comparative analysis of intravenous anesthetics. *Anesthesiology*, 35:137, 1971.
15. Dundee, J.W., George, K.A., Vandarajan, C.R., Clarke, R.S.J., Nair, S.K.G.: Anaesthesia and amnesia with flunitrazepam. *Br. J. Anaesth*, 48: 266, 1976.
16. Erdem, K.: Ketaminin istenmeyen yan etkilerinin dehydrobenzperidol ile önlenmesi. *Doçentlik Tezi*, Ankara, 1972.
17. Freuchen, I., Ostergaard, J., Kühl, J.B., Mikkelsen, B.O.: Reduction of psychotomimetic side effects of ketalar by rohypnol. *Acta. Anaesth. Scand*, 20: 97, 1976.

18. Gardner, A.E., Dannemiller, F.J., Dean, D.: Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 51: 741, 1972.
19. Gibbs, J.M.: The effect of I.V. ketamine on cerebrospinal fluid pressure. *Br. J. Anaesth.*, 44:1298, 1972.
20. Goldstein, A.: *Biostatistics and Introductory Text*. The McMillan Co. New York, 1971.
21. Goodman, L.S., Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The MacMillan Company. New York. Fifth. Edition, p: 101. 1975.
22. Grenom, A., Leroy, G.: Le flunitrazepam en anesthésie e trait des cahiers d'anesthésiologie, 3:29, 1981.
23. Heermann, J.: *Klinische anaesthesiologie und intensivtherapie rohypnol. Pharmakologische Grundlagen Klinische Adwendung*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
24. Kanto, J., Kangas, L., Mansikka, M.: Flunitrazepam versus placebo premedication for minor surgery, *Acta Anaesth. Scand.*, 23: 561, 1979.
25. Kayaalp, O.: *Tıbbi Farmakoloji*. Ayyıldız Matbaası, Ankara, Cilt I., s. 795, 1978.
26. Kortilla, K., Linnoila, M.: Amnesic action of and skills related to driving after I.V. flunitrazepam. *Acta Anaesth. Scand.*, 20: 160, 1976.

27. Kortilla, K., Saarnivaara, L., Tarkkanen, J., Himberg, J.J., Hytönen, M.: Comparison of diazepam and flunitrazepam for sedation during local anaesthesia for bronchoscopy. *Br. J. Anaesth.*, 50:281, 1978.
28. Kortilla, K., Saarnivaara, L., Tarkkanen, J., Himberg, J.J., Hytönen, M.: Effect of age on amnesia and sedation induced by flunitrazepam during local anaesthesia for bronchoscopy. *Br. J. Anaesth.*, 50: 1211, 1978.
29. Kurka, P.: Klinische erfahrung mit Ro 5-400 in der anaesthesia. *Anaesthesist*, 23:375, 1974.
30. Kurka, P.: Klinische erfahrungen mit flunitrazepam kombinationsnarkosen. *Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie*, 17:169, 1978.
31. Kürşad, A.S.: Ketamine'in göz içi basıncı üzerine olan etkisinin incelenmesi. *Anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlık tezi*. Ankara, 1974.
32. Lareng, L., Bouchet, A., Cabot, C., Maignol, D.: Le flunitrazepam en anesthesie extrait des Cahiers d'Anesthesiologie No.3, Tome 29, 1981.
33. Levinson, G., Shnider, S.M., Gildea, J.E., DeLorimier, A.A.: Maternal and foetal cardiovascular and acid-base changes during ketamine anaesthesia in pregnant ewes. *Br. J. Anaesth.*, 45:1111, 1973.
34. Lilburn, J.K., Dundee, J.W., Nair, S.G., Fee, J.P.H., Johnson, H.M.L.: Ketamine sequelae. *Anaesthesia*, 33:307, 1978.

35. Little, B., Chang, T., Chucot, L., Dill, W.A., Enrile, L.L., Glazko, A.J., Jassani, M., Kretchmer, H., Sweet, A.Y.: Study of ketamine as an obstetric anesthetic agent. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 113: 247, 1972.
36. Male, C. G., Lim, Y.T., Male, M., Stewart, J.M., Gibbs, J.M.: Comparison of three benzodiazepines for oral premedication in minor gynaecological surgery. *Br. J. Anaesth.*, 52: 429, 1980.
37. McKay, A.C., Dundee, J.W., George, K.A.: The amnesic effects of orally administered benzodiazepines. *Br. J. Anaesth.*, 50:1080, 1978.
38. Mikkelsen, H., Hoel, T.M., Bryne, H., Krohn, C.D.: Local reactions after I.V. injections of diazepam, flunitrazepam and isotonic saline. *Br. J. Anaesth.*, 52:817, 1980.
39. Milewski, P., Dick, W.: *Klinische anaesthesiologie und intensivtherapie rohypnol. Pharmakologische Grundlagen Klinische Adwendung. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978.*
40. Morgan, M., Loh, L., Singer, L., Moore, P.H.: Ketamine as the sole anaesthetic agent for minor surgical procedures. *Anaesthesia*, 26: 158, 1971.
41. Möhler, H., Okada, T.: Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science*, 198:849, 1977.
42. Musluoğlu, A.: Doğum analjezi ve anestezişinde ketamin HCL. uygulamasından alınan sonuçların değerlendirilmesi. *Anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlık tezi. Ankara, 1974.*
43. Pasch, Th., Rugheimer, E.: Adwendung und dosierung von flunitrazepam in der intensivmedizin. *Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie*, 17: 184, 1978.

44. Pearce, C.: A clinical trial of flunitrazepam used to supplement spinal anaesthesia in elderly patients. *Br. J. Anaesth.*, 46: 877, 1974.
45. Richardson, F.J., Manford, M.L.M.: Comparison of flunitrazepam and diazepam for oral premedication on older children. *Br. J. Anaesth.*, 51:313, 1979.
46. Robelet, D., Castaner, M., Davit, A., Scherpereel, Ph.: Le Flunitrazepam en anesthésie extrait des chaires d'anesthésiologie. No. 3, Tome 29, 1981.
47. Roberts, F. W.: A new intramuscular anaesthetic for small children. *Anaesthesia*, 22:23, 1967.
48. Roche Müstahzarları Sanayi Limited Şirketi bilimsel yayınlarından: "Rohypnol Ampul", Ankara, 1982.
49. Roche Müstahzarları Sanayi Limited Şirketi bilimsel yayınlarından: "Rohypnol Tablet", Ankara, 1982.
50. Schmitz, J.E., Lotz, P., Bock, K.H., Fisseler, A., Ahnefeld, F.W.: Auswirkungen des flunitrazepam auf die atmung Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 17: 67, 1978.
51. Schwander, D., Sirvys, A., Marco, R., Bart, A.: Emploi du Ro 5-4200 chez les patients a risque élevé. Congrès Européen d'anesthésiologie, Madrid, 1974.
52. Stolp, V.W., Langrehr, D., Sokol, K.: Zur adwendung von ketamine in der geburtshilflichen anesthesie. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynakologie, 169:198, 1968.

53. Stovner, J., Endresen, R., Österud, A.: *Intravenous anaesthesia with a new benzodiazepine Ro 5-4200*. *Acta Anaesth. Scand.*,17:163, 1973.
54. Sumbüloğlu, K.: *Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik*. *Matiş Yayınları*, Ankara, 1978.
55. Takeshita, H., Okuda, Y., Sari, A.: *The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man*. *Anesthesiology*,36:69,1972.
56. Thornton, J.A., Martin, V.C.: *Flunitrazepam in dental outpatients*. *Anaesthesia*, 31:297, 1976.
57. Traber, D.L., Wilson, R.D., Priane, L.L.: *Differentiation on the cardiovascular effects of CI-581*. *Anaest-analg.*,47:769, 1968.
58. Tür, A.: *Süksinilkolin ile birlikte veya yalnız başına uygulanan ketaminin serum sodyum ve potasyum düzeylerine olan etkilerinin değerlendirilmesi*. *Anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlık tezi*. Ankara, 1980.
59. Virtue, R.W., Alanis, J.M., Mori, M., Lafargue, R.T., Vogel, J.H.K., Metcalf, D.R.: *An anesthetic agent: 2-Orthochlorophenyl, 2-Methylamino Cyclohexanone HCL (CI-581)*. *Anesthesiology*, 28:823, 1967.
60. Vontin, H., Heller, W.: *Die Stoffwechsel aenderungen nach der Anwendung von Flunitrazepam*. *Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie*, New York, 1978.
61. Yoshikawa, K., Murai, Y.: *The effect of ketamine on intraocular pressure in children*. *Anesth. and Analg.*, 50: 199, 1971.