

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji Anabilim Dalı

31112

KARACİĞER HASTALARINDA DIAZEPAMIN
FARMAKOLOJİK VE KLİNİK ETKİLERİ

(Uzmanlık Tezi)

DR. A. Pervin BOZKURT



İstanbul-1993

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Sadi Sun'a, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bora Aykaç'a tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen sayın Doç Dr. Güner Kaya'ya ve eğitimimde emeği geçen Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Selma Akra, Prof. Dr. Abdülkadir Erençül, Prof. Dr. Yıldız Köse, Prof. Dr. Dikmen Dolar, Prof. Dr. Moıs Bahar, Doç. Dr. Işık Aydınlı ve Doç Dr. Hüseyin Öz'e teşekkür ederim.

Bir ekip çalışması tarzında gerçekleştirilen bu tez Doç. Dr. Güner Kaya denetiminde hazırlandı. Laparoskopiler Doç. Dr. Hakan Şentürk, farmakolojik ölçümler Dr. Öner Süzer ve istatistik çalışmaları Veyis Taşkın ve Prof. Dr. Mustafa Şenocak tarafından yapıldı.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
HASTALAR VE YÖNTEM	13
BULGULAR	19
TARTIŞMA	48
SONUÇ	58
ÖZET	59
KAYNAKLAR	62

GİRİŞ

İlaçların katabolizma hızına bağlı olarak farmakolojik aktiviteleri ve etki süreleri değişir. Karaciğer pek çok ilacın katabolize edildiği ana organ olup fonksiyon bozukluklarında biotransformasyonu karaciğerde gerçekleşen ilaçların atılımının bozulacağı beklenmelidir (38).

Akut ve kronik karaciğer parankim hasarı olan hastalarda sedatif ve analjeziklerin yıkımının ve atılımının bozulduğu, bu ilaçların hepatosellüler hastalığı olanlarda komaya zemin hazırladığı bilinmesine karşın karaciğer hastalarında benzodiazepinlerin birikim ve atılımı ile ilgili çok az çalışma bildirilmiştir (39). 1975 yılında Klotz ve arkadaşları bu konuda en detaylı çalışmayı yapmışlar ve diazepam klirensinin viral hepatit ve sirozlu hastalarda yarı yarıya azalıp bunun ilacın atılım yarı ömründe iki kat uzamaya sebep olduğunu bildirmişlerdir (29). Diazepamın birikimi ile ilgili düzenlenen çalışmaların çoğu oral ve tekrarlayan dozlarda diazepam verilerek yapılmıştır. Temel anestezi ve farmakoloji kitaplarında sedatif ve analjeziklerin karaciğer hastalarına düşük dozda ve dikkatle verilmesi gerektiği belirtilmiş, buna karşın doz sınırları hakkında bilgi verilmemiştir.

Günümüzde cerrahi tekniğindeki ilerlemeler, karaciğer rezeksiyonları ve transplantasyonu uygulamalarını gündeme getirerek anesteziistlerin karaciğer parankim bozukluğu olan hastalarla daha çok karşılaşmasına yol açmıştır.

Biz bu prospektif çalışmada normal kişiler ile karaciğer parankim hasarı olan hastalarda diazepamın farmakolojik ve klinik etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Sedatif, amnezi ve anksiyete giderici etkisi nedeniyle sıklıkla kullandığımız diazepamın normal şahıslarda intravenöz, bolus şeklinde, bazal sedasyon amacıyla dozu 0.15mg/kg'dır (14). Lokal anestezi altında diagnostik laparoskopi uygulanan karaciğeri sağlıklı ve karaciğer parankim hasarı olan hastalara 0.15mg/kg diazepam intravenöz yoldan verilerek belli zaman aralıklarında kan konsantrasyonu ve bu konsantrasyonlarda sedasyon ve amnezi düzeyi, peroperatif kalp atım sayısı, tansiyon arteriyel, solunum frekansı ve oksijen doygunluğu üzerine etkileri araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Karaciğer

Karaciğerin insan vücudundaki pekçok önemli işlevlerinden biri ilaçların biotransformasyonundaki başrolüdür. Hepatosellüler hastalıklarda ilaç biotransformasyonunda görülen değişikliklerin yanısıra santral sinir sistemi aktivitesindeki modifikasyonlar, böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler ve ilaçların kompartmanlarda dağılımındaki değişiklikler de karaciğer hastalarında ilaçların farklı etkiler doğurmasına sebep olurlar (10).

İlaç biotransformasyonunun temeli yağda eriyebilir bir maddenin suda eriyebilir hale getirilmesidir. İlaçların pekçoğu vücuttan kolaylıkla atılamayan yağda eriyebilir organik asit veya baz maddelerdir. Yağda eriyebilir ilaçlar kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Bu ilaçlar santral sinir sistemine etkili özellikleri nedeniyle anestezi uzmanları için özel önem taşırlar. Uçucu olmayan ilaçlar dışında vücuttan atılabilmenin yolu böbrekler ilelidir. Glomerüler filtrasyonu takiben lipofil maddeler böbrek tubuler hücrelerindeki lipid membranlar tarafından selektif olarak tutulur ve

tekrar dolaşıma katılırlar. Biotransformasyonun ana amacı daha polar ve suda eriyebilir metabolitlerin oluşturulmasıdır. Biotransformasyon aktif olmayan maddenin aktif hale geçmesine veya aktif ilacın yıkılmasına sebep olabilir(10).

Karaciğerin birincil fonksiyon gören hücreleri olan hepatositler kübik yapıdadırlar ve elektron mikroskopi düzeyinde organel olarak bilinen subsellüler yapılardan oluşurlar. Bu organellerin farklı görevleri vardır. Örneğin mitokondri; enerji yapımı, yağ asidi metabolizması ve proteinler arası etkileşimden sorumlu iken nukleus; replikasyon ve genetik kodlamadan sorumludur. Karaciğer hücre sitoplazmasında bulunan düz endoplazmik retikulumda biotransformasyon enzimleri yer alır. Yüksek lipid içeriği olan endoplazmik retikulum yapraklarındaki enzimler ilaç biotransformasyonu, lipid sentezi, hormonal biotransformasyon, elektron transferi ve protein sentezinde görev alırlar. Yağda eriyebilir maddeler hepatosit içine girdiğinde ve sitoplazmada belli bir konsantrasyona ulaştığında endoplazmik retikulum tarafından mıknatıs gibi çekilirler. Bu endoplazmik retikulum enzimlerine mikrozomal enzimler de denmektedir (10).

Karaciğerde ilaçlar 4 kimyasal reaksiyona uğrarlar. Bu reaksiyonlar oluşma sıklığına göre şöyle sıralanabilir:

- 1- Oksidasyon
- 2- Konjugasyon
- 3- Redüksiyon
- 4- Hidroliz

Mikrozomal enzimler oksidasyon ve konjugasyon reaksiyonlarının çoğunu katalize ederken redüksiyon ve hidroliz reaksiyonları hem mikrozomal enzimler hemde mikrozomal olmayan ekstrahepatik enzimler tarafından katalizlenir. Bu konuda kullanılan diğer terimler Faz I ve Faz II reaksiyonlarıdır. Faz I reaksiyonları polar uç eklenmeden oluşan metabolik değişikliklerdir. Faz II reaksiyonları polar maddelerin ilaca genellikle konjugasyon ile eklendiği reaksiyonlardır (10).

1- Oksidasyon: İlaç biotransformasyonunun en sık formudur ve Faz I reaksiyonudur. Oksidasyon bir maddeden elektron ayrılmasını ifade eder. Bu reaksiyonlar N-dealkilasyon, O-dealkilasyon, yan zincir hidroksilasyonu, sulfoksid formasyonu, N-oksidasyon, N-hidroksilasyon, deaminasyon ve dehalojenizasyondur. Sonuç etkileri ilaçların suda erirlik özelliğini arttırmaktır. Bazı ilaçlar birden fazla oksidatif değişiklik gösterebilirler.

2- Konjugasyon reaksiyonları Faz II reaksiyonları olarak da adlandırılırlar. Bu reaksiyonlar ilaçların polarlığını arttırmanın yanısıra toksisite ve farmakolojik aktiviteyi de azaltırlar. Konjugasyon ile ana ilaca bazı maddeler eklenir. Bu reaksiyonun en sık görülen formu bir glukoz ürünü olan glukuronik asidin mikrozomal enzim glukuronil transferaz katalizörlüğünde zincire eklenmesiyle oluşan glukuronidasyondur. Glukuronik asid zincire eklendiğinde ilacın orijinal yağda erirlik karakteri ortadan kalkar. Hidroliz ve redüksiyon seyrek oluşan reaksiyonlardır (10).

Karaciğer hastalıklarında ilaç dozunu ayarlama etken faktörler değişkendir. Ağır karaciğer hastalıklarında: 1- karaciğer kan akımı azalır 2-karaciğer kütlesi küçülür 3-hepatosit fonksiyonları azalır (Faz I

reaksiyonları Faz II reaksiyonlarından daha fazla bozulur) 4- kan akımı ve ilaç ekstraksiyon oranının çarpımıyla elde edilen ilaç klirensi ve ilacın dağılım volümü değişir. Sirozlu hastalarda asit, su ve tuz retansiyonu, ekstrasellüler sıvı artışı ve hipoalbuminemi nedeniyle ilaç dağılım oranı değişir. İlaçların karaciğer klirenslerinin yüksek veya düşük oluşunun yanısıra ilacın proteine bağlanma ve hastadaki albumin düzeyleri de klinik gözlemleri etkileyen önemli faktörlerdir (10).

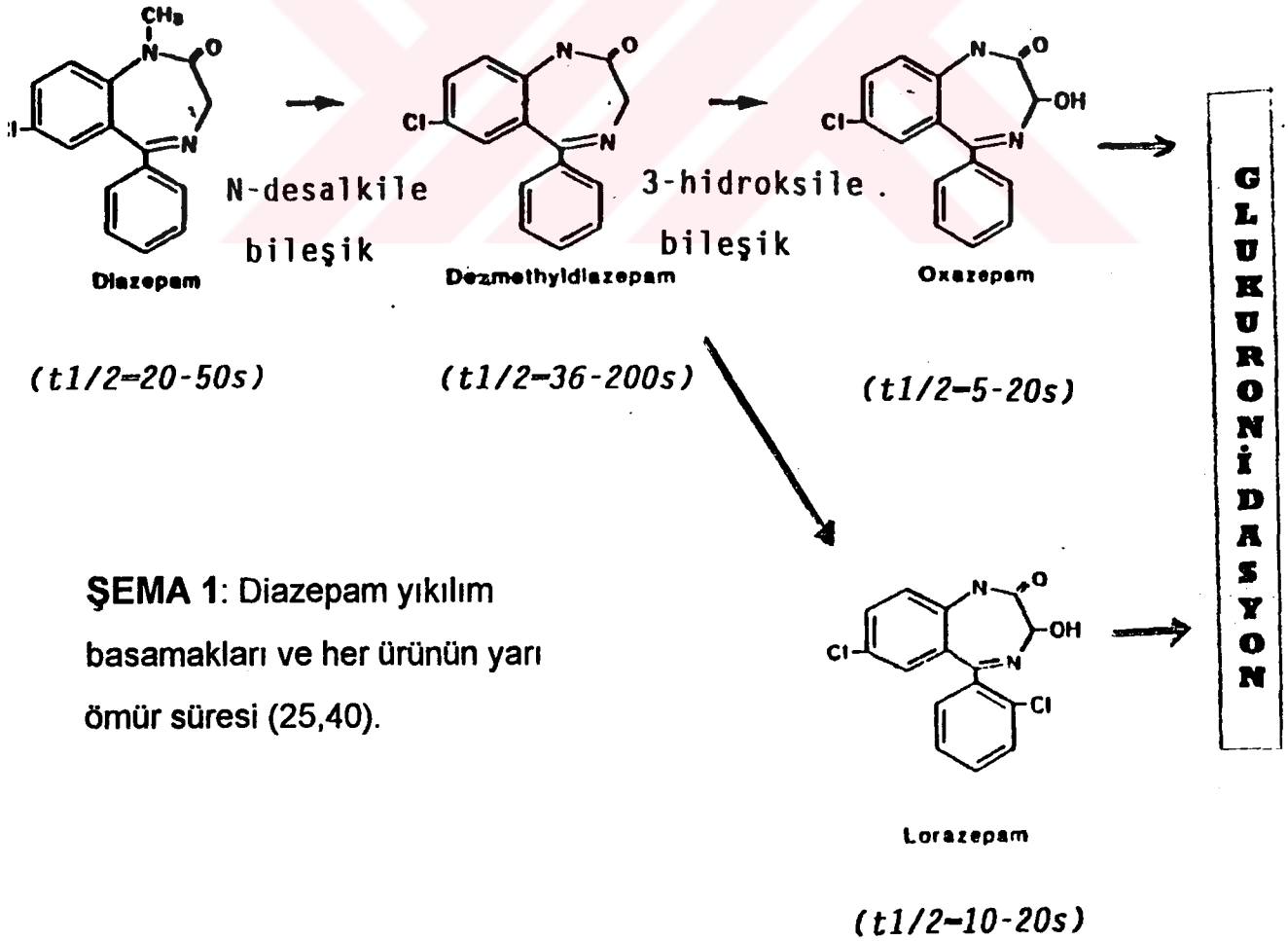
Diazepam

Premedikasyon, anestezi endüksiyonu veya anestezinin sürdürülmesinde kullanılan diazepam, benzodiazepinler grubundandır. Benzodiazepinler başlangıçta tıp alanına anksiyete tedavisinde kullanılmak üzere sunulmuş fakat daha sonra antikonvülzan ve adele gevşetici özellikleri ile geniş kullanım alanı bulmuşlardır (2).

Açık kimyasal formülü verilen diazepamın (7-kloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) (Şema 1) (42) suda erirlik özelliği hiç yoktur. İntravenöz preparatlarda sıklıkla propilen glikol (Valium, Diazem) ve benzoik asid solusyonu (Diazemuls) bulunur. Yağda yüksek erirlik özelliği nedeniyle hızla beyin omurilik sıvısına geçer fakat santral etkileri daha geçtir. Ağız yoluyla alımdan 30-60 dakika sonra en yüksek plazma düzeylerine ulaşır. Antasidler sistemik dolaşıma ulaşan benzodiazepin emilim hızını azaltırlar. İntramüsküler verilmesinden sonra kristalleşmeye bağlı olarak geç emilir. Etkisinin gecikmesi ve aşırı ağırlı olması nedeniyle adale içine enjeksiyonu yeğlenmemektedir. Tek doz damar içi

enjeksiyondan sonra sedatif etkisi ve koordinasyon bozukluğu uzun sürer (18,26,43).

Diazepam ve aktif metabolitleri % 99 oranında plazma albuminine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlı diğer ilaçlarla kompetisyon düşünülmesine rağmen klinikte buna özgün örnekler gösterilememiştir. Damar içine enjeksiyondan kısa süre sonra beyinde ve diğer perfüzyon oranı yüksek organlarda tutulur. Bunu takiben redistribüsyon fazında daha az kanlanan adale ve yağ dokusunda tutulur. Redistribüsyon kinetiği enterohepatik dolaşım ile daha karmaşık hale gelir (25). Distribüsyon volümü çok yüksek olup (1-1.5 lt./kg) bu oran yaşlılarda artar. Plazma klirensi 20-32 ml/dk ve karaciğerden ekstraksiyon oranı azdır (0.01-0.025) (2,11,25,29).

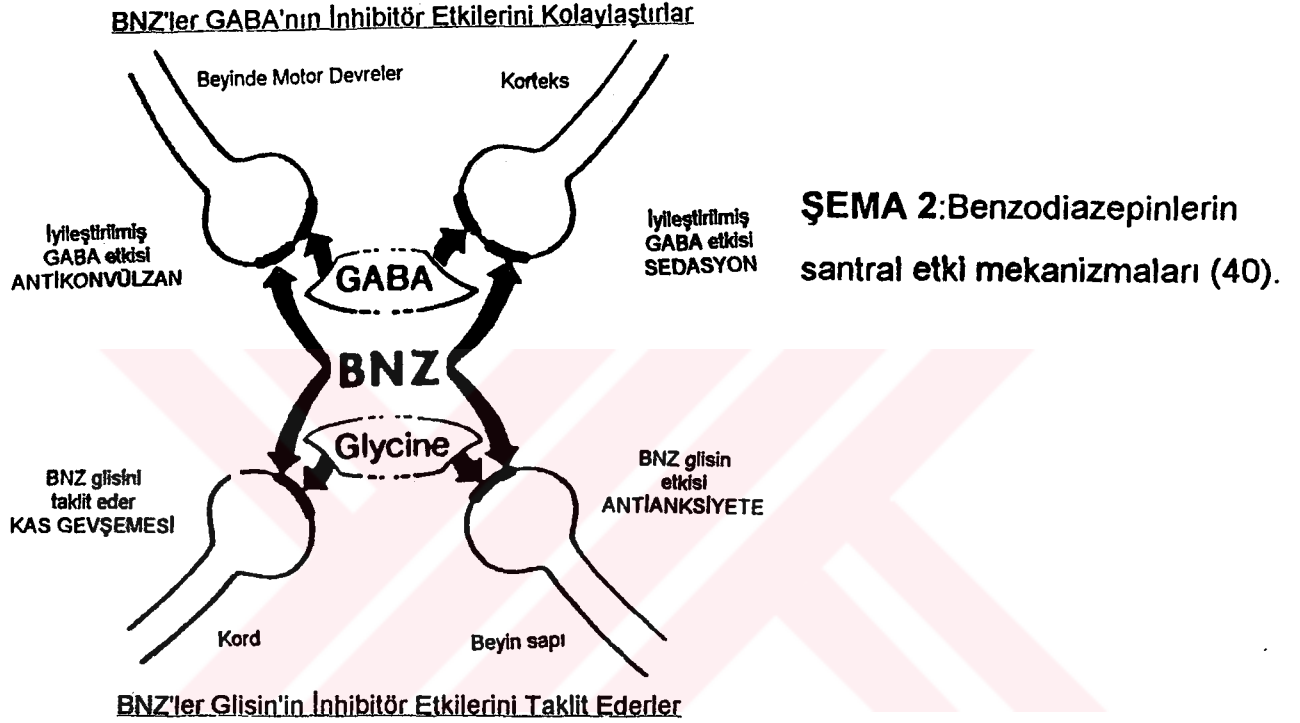


ŞEMA 1: Diazepam yıkılım basamakları ve her ürünün yarı ömür süresi (25,40).

Diazepamın karaciğerde biotransformasyonu üç ana basamakta gerçekleşir (Şema 1). İlk basamakta 1 konumundaki substrattaki değişiklik ile dezalkile bileşik Dezmetildiazepam oluşur ve bu biyolojik olarak aktif bir üründür. İkinci basamakta 3 pozisyonunda hidroksilasyon ile Oxazepam ve Lorazepam oluşur. Bu daha yavaş tamamlanan bir işlemdir ve son ürünleri biyolojik olarak aktiftir. Üçüncü büyük adım glukuronidasyondur ve ürünleri aktif değildir. Bu metabolitler hızla benzofenon türevlerine konjuge veya okside olarak atılırlar (25). Sağlıklı gönüllü kişilerde yapılan araştırmada diazepam yarı ömrü 20 ile 50 saat arasında bulunmuştur (29,42). Sirozlu hastalarda eliminasyon yarı ömrü beşkez artabilir. Simetidin ve oral kontraseptifler N-dezalkilasyon ve 3-hidroksilasyon yıkımlarını önlerler. Bu reaksiyonlar yaşlı hastalarda ve kronik karaciğer hasarı olan hastalarda konjugasyondan daha fazla bozulurlar. Ayrıca bu hastalarda proteine bağlanma oranında azalma sonucu distribüsyon oranı artar.(25,40)

Benzodiazepinler sinirsel ileti üzerine gama amino bütirik asidin (GABA) inhibitör etkisini artırarak etkili olurlar. GABA nöronları santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunurlar. GABA sinaptik aralığa salındığında postsinaptik membrandan çıkıntı yapan glikoproteinlerden oluşan reseptörlerle etkileşir. Bu reseptörün aktivasyonu reseptör proteinde konformasyonel değişikliğe sebep olur. Reseptör Cl^- iyonuna geçirgen bir protein molekül kompleksidir. Konfirmasyonda değişiklik postsinaptik hücreye iyon geçişine sebep olur. Bu içeri akım hücrenin hiperpolarizasyonuna ve eksitator uyarıya daha az yanıt vermesine neden olur. GABA aktif hücresel transport ile metabolize olabileceği GABAerjik sinir uçları ve glial hücrelerde inaktive olur. GABA en önemli inhibitör transmittterdir ve santral sinir sistemi fonksiyonlarında hayati önemi vardır.

GABAerjik sinaptik fonksiyonlarının baskılanması hipereksitabilite ile birlikte konvülsiyonlar ve ölümlerle sonuçlanır. GABA reseptörleri iyon kanalı oluşturan protein kompleksi içinde bulunur. Bu reseptör kompleksi içinde benzodiazepin ve barbitürat ligandları vardır (34) (Şema 2).



Bunlar postsinaptik hücrede GABAerjik uyarıya yanıtı düzenlerler ve kanalın daha fazla açılması ile daha fazla Cl⁻ iyonu akımına neden olurlar. Radyoimmüno assay ile iki tip benzodiazepin reseptörü tanımlanmıştır. Bunlardan biri benzodiazepinlerin santral sinir sisteminde iyi bilinen etkilerini oluştururken diğeri nöronal olmayan hücrelerde yüksek affiniteli bağlanma yerleridir. Benzodiazepinlerin klasik etkisi GABAerjik iletiyi arttırmaktır. Benzodiazepinlerin santral sinir sistemi depresan etkileri serebral kan akımı ve oksijen tüketiminde azalmaya bağlıdır (34).

Benzodiazepinler düşük dozlarda anksiyolitik ve antikonvülzandır. Plazma konsantrasyonlarının artması sedatif ve amnezik etkiye sebep olur.

Yüksek konsantrasyonlarda hipnotik etkiye ulaşılır. Doza bağlı yanıt nedeniyle değişik etkilerin sürekliliğinde farklılıklar vardır. Yüksek dozlarda verildiğinde postoperatif sedatif etkileri uzar. Bazı dozlarda farklı etkilerin görülmesi sadece farmakokinetiğe bağlı değildir, farmakodinamik değişikliklerle de ilgilidir. Yaş ve genetik farklılıklar farmakodinamiğini etkiler. Benzodiazepinlerin santral sinir sistemi depresan etkileri başka ilaçlarla birlikte kullanımda etkilenebilir. Örneğin opiatlarla birlikte kullanım benzodiazepin dozunu azaltmayı sağlayabilir (34).

Diazepamın solunum depresan etkisi minimaldir. IV 0.2mg/kg verildiğinde PaCO₂'de artışa sebep olur (25,40,43). PaCO₂'deki bu artış tidal volümdeki azalmaya bağlıdır. Fakat düşük doz diazepamın da apneye sebep olduğu birkaç vaka bildirilmiştir (9). Diazepamın diğer santral sinir sistemi depresanları ile (opiatlar v.s.) veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan şahıslarda kullanımı aşırı ve uzun süreli solunum depresyonuna yol açabilir (25,40).

Düşük dozlarda diazepamın kardiovasküler sistem üzerine hiçbir etkisi yoktur. 0.5-1mg/kg dozlarında kan basıncı, kalp debisi periferik vasküler rezistansta doğal uykudaki kadar orta (%10-20) derecede bir düşüklük yapar. Baroreseptörlerin uyarılmasına bağlı gelişen kalp hızı yanıtında geçici değişikliklere sebep olur. Koroner kan akımını arttırdığı görülmüştür. Sempatik sinir sistemine etkisi yoktur ve ortostatik hipotansiyon yapmaz (40).

Diazepam karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını etkilemez. Adrenalin ve noradrenalin gibi strese yanıt hormonlarının kan konsantrasyonlarını değiştirmez (40).

Fentanil

Çalışmamızda kullandığımız diğer bir ilaç olan Fentanilin özellikleri şöyle sıralanabilir. Fentanil kimyasal olarak pethidine benzeyen güçlü bir sentetik, narkotik analjeziktir ve diğer opiatlar gibi analjezi, sedasyon, solunum depresyonu, vagal uyarı, kusma, konstipasyon ve fizik bağımlılık yapıcı etkisi vardır. Yağda aşırı derecede eriyen bir maddedir. Hızla kan dolaşımından kaybolur ve tüm vücutta dağılır (42).

Plazma konsantrasyonu, aktif olmayan dokulardan yavaş geri emilimi ile sağlanır. Klirens hızı 160-1350 ml/dk dağılım oranı 77-390 litre ve atılım yarı ömrü 2-7 saat arasında değişmektedir (42).

Fentanil temel olarak karaciğerde dealkilasyon, hidrosilasyon ve amid hidrolizi ile metabolize olur. Aktif olmayan metabolitleri norfentanil ve dezpropinilnorfentanil safra ve idrarla atılırlar (40). Haberer ve arkadaşları 8 sirozlu hastada yaptıkları çalışmada fentanilin başlangıç dağılım volümünün ve eliminasyonunun ve plasma klirensinin sağlıklılardan farklı olmadığını tespit ettiler. Bunu fentanilin karaciğerden ekstraksiyon oranı yüksek olması nedeniyle karaciğer kan akımını etkileyen olayların değiştirenken metabolik değişikliklerin etkilemeyeceği kararına vardılar (22). Bu bilgiler ışığında çalışma sırasında diazepamla kombine olarak fentanili kullanmayı uygun gördük.

Yaşlı hastalarda fentanilin yarı ömrünün uzaması opioid klirensinde azalmaya bağlı olup dağılım oranı yaşlılarda gençlerden farklı değildir. Bu

değişiklik hepatic kan akımındaki, mikrozomal enzim aktivitesindeki ve albumin yapımındaki değişikliği düşündürmektedir (40).

Fentanil klinikte 2-10 mikrogr/kg dozlarında kullanılmaktadır (40). Diğer opiatlar gibi dozla bağımlı solunum depresyonu yapar. Çeşitli çalışmacılar anestezide kullanımından sonra bifazik solunum depresyonu yaptığını bildirmişlerdir. CO₂'e cevap eğrisini anestezisi sırasında düşürüp, derlenme sırasında bu cevabın normale döndüğü ve daha sonra tekrar eğride düşüklük görüldüğü saptanmıştır. Bunun plasma fentanil konsantrasyonunda ikincil bir yükselişle birlikte olduğu ispatlanmıştır. Bu fenomenin tam mekanizması açıklanamamakla birlikte entero-hepatik dolaşım sorumlu tutulmuştur (40,42). Fentanil 50 mikrogr/kg dozlarda strese endokrin ve metabolik yanıtı ortadan kaldırır. IV fentanil, iskelet kası özellikle göğüs ve karın kasları rijiditesine sebep olabilir. Ancak kol, bacak ve çeneyi de etkileyebilir. Bu komplikasyon 15-20 mikrogr/kg dozlarında görülür ve şuur kaybı ile birlikte. Gelişen rijidite nöromusküler blokerlerle ortadan kaldırılabılır (14).

Fentanilin hemodinamik etkisi minimaldir. 5mikrogr./kg'a kadar dozlarda kalp atım hızında hafif artışa sebep olur. Fakat benzodiazepinlerle birlikte kullanımında kalp debisinin ve sistemik vasküler rezistansın azaldığı bildirilmiştir (7,42). Reves ve ark. bu iki ilacın kombinasyonunda additif negatif inotrop etkinin aşırı hipotansiyona neden olduğunu göstermişlerdir(28).

HASTALAR VE YÖNTEM

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalında uygulanan bu prospektif çalışmaya yaşları 13-75 arasında değişen 20 hasta dahil edildi. Çalışma Hepatoloji Servisinde yatmakta olan ve diagnostik veya karaciğer transplantı adaylarına, evreleme amacıyla laparaskopi uygulanması sırasında yapıldı. Çalışmadaki hastalar perkütanöz kör veya laparoskopik karaciğer biyopsisi sonuçlarına göre karaciğeri normal (10hasta-kontrol grubu) ve karaciğer parankim hasarı olan hastalar (10hasta-çalışma grubu) olmak üzere iki grupta sınıflandırıldılar.

Çalışmada standardizasyonu sağlamak amacıyla uygulama tek anestezi, laparaskopi tek dahiliye uzmanı ve farmakolojik inceleme tek farmakolog tarafından yapıldı.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesine çeşitli şikayetlerle başvuran hastalarda; total bilirubin (T Bil), direkt bilirubin (D Bil), indirekt bilirubin (İ Bil), protrombin zamanı yüzdesi(%PT), total protein (T pr), albumin, globulin, trombosit sayımı, karaciğer enzimleri (SGOT, SGPT), üre, kreatinin ve açlık kan şekeri düzeyleri saptandıktan sonra sedasyon ve analjezi

sağlanarak lokal enfiltrasyon anestezisi ile müdahale planlandı. Bir gece öncesinden aç kalan hastalar premedikasyon uygulanmadan ameliyathaneye alındılar. Hastaların içki, sigara kullanımı, ilave hastalık ve ilaç kullanımı anamnezleri, olası tanıları ve demografik özellikleri kaydedildi.

Okuma yazma bilen, ve gözlük kullanmayan hastalara sedasyondan derlenmeyi (recovery) saptamak amacıyla Dixon ve Thornton'un tanımladığına (13) benzer "p harfini bulma testi" uygulandı (Tablo I). Test kelimeleri arasında büyük ve küçük harfle belirtilmiş 40 adet "p" harfi bulunan kelime vardır. İçinde "p" harfi olduğu bulunup hasta tarafından işaretlenen her kelime için +1 puan, atlanılan her kelime için -1 puan, içinde "p" harfi bulunmadığı halde yanlış işaretlenen her kelime için -2 puan verildi. Daha sonra kontrol amacıyla "p" bulma testi uygulandığında aynı kelimelerin yerlerinin değişik olduğu formlar kullanıldı. Bu test sırasında testi yapma süresi de kaydedildi. Daha sonra hastalar sırtüstü yatırılarak elektrokardiografi, non-invaziv arter basıncı ve puls oksimetre (Propaqe Protocol 106) ile oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorize edildi ve inspeksiyonla solunum frekansları sayıldı. Periferik bir vene 20G kanül ile girilerek %0.9 NaCl infüzyonuna başlandı. Hastaların bazal değerleri kaydedildikten sonra 0.15mg/kg diazepam (Diazem-Deva 10mg. amp.-propilen glikol solusyonu içinde diazepam) yavaş enjeksiyonla (1 dakika sürede) intravenöz verildi. Hastaların enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık endurasyon olup olmadığı kaydedildi. Monitorize edilen solunum ve hemodinamik parametrelere ek olarak enjeksiyondan 5 dakika sonra hastanın sedasyon düzeyi Tablo 2'de görülen skorlarla anesteziğin gözlemlerine göre yazıldı. Ardından 1.5mikrogr/kg Fentanyl intravenöz

verildi. Fentanil verildikten iki dakika sonra insizyon alanlarına lokal olarak lidokain veya prilokain enjekte edildi. Daha sonra her beş dakikada bir tüm parametreler kaydedildi ve zaman zaman hastaya sorular soruldu, ıkmaması istendi görsel hafızayı sınamak amacıyla laparaskop ekranı veya bazı objeler gösterildi. Diazepam verildikten 30 dk.(I) ve 60 dk.(II) sonra serum infüzyonu uygulanan venden farklı bir venden 3cc kan alındı ve +4C° de saklandı. İşlem sırasında SpO₂ başlangıç değerinden %10 azalırsa maske ile O₂, kalp atım sayısı 45/dk.nın altına düşerse intravenöz atropin, 2lt.den fazla asit sıvısı boşaltılırsa sıvı veya human albumin, hastanın ağrı şikayeti olursa veya klinik gözleme göre her 30dk. da bir Fentanyl 0.05mg ilave olarak verildi. Laparaskopi süresi kaydedildi. İşlem sonunda hasta derlenme odasına alınarak bir süre gözlemlendi ve servisine gönderildi.

Diazepamın verilmesinden 24 saat (III) ve 48 saat (IV) sonra hastalar servislerinde ziyaret edildi. "p bulma testi" uygulandı, operasyonda sorulan soruları, gösterilen objeleri veya duydukları ağrının şiddetini hatırlayıp hatırlamadıkları ve işlemden sonra normalden fazla uyuyup uyumadıkları soruldu. Farklı periferik bir venden 3 cc kan alınarak +4C° de saklandı.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında saklanmış olan kanlardan ayrılan serumda TDX/TDXFLX sistemi ile benzodiazepin (Abbott Laboratuvarları Benzodiazepin Assay kiti kullanılarak) düzeyi ölçüldü. Laparaskopi uygulanan hastalardan biyopsi örnekleri Patoloji Anabilim dalında incelendi ve sonuçlar kaydedildi. Şema 3'de çalışma protokolu skalası görülmektedir.

Ard arda ölçülerek kaydedilen parametrelere eşlendirilmiş Student-t testi, kontrol ve çalışma grubunda amnezi, sedasyon ve solunum depresyonunun oluşma olasılığını tespit etmek amacıyla Fisher'in kesin olasılık testi yapıldı. Kontrol ve hasta grubunun kanda benzodiazepin konsantrasyonu oranlarını karşılaştırmak amacıyla eşlendirilmemiş Student-t testi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. 30. dakika serum benzodiazepin düzeyi ve 48. saat serum benzodiazepin konsantrasyon yüzdesini etkileyen faktörleri saptamak amacıyla BMDP programı ile çoklu regresyon analizlerinden biri olan basamaklı (stepwise) regresyon analizi yapıldı. Kısmi korelasyon $r = \pm 0.8-1.0$ ileri derecede sıkı ilişki, $r = \pm 0.5-0.8$ orta derecede ilişki $r = \pm 0.2-0.5$ az ilişki olarak değerlendirildi. Bu analiz sonucunda 0.15mg/kg dozunda diazepam verilmesi düşünülen hastalarda verildikten 30 dakika sonra beklenebilecek benzodiazepin düzeyi ve 48 saat sonra beklenebilecek benzodiazepin konsantrasyon yüzdesini hesaplamayı sağlayacak formüller geliştirildi.

TABLO I

P BULMA TESTİ

AD_____

SOYAD_____

SAAT/TARİH_____

SÜRE_____

pul gece para ev patlıcan domates mektup
fasulye pırasa soğanzarf pınar akıllı dere
deniz otopark palyaço sıra okul pekmez ip çalgı
gömlek apartman masa teyp bilgisayar kitap
ayva armut ıspanak lahana kereviz baba sirk arena
ring sicim kütüphane kol parti mantı palmiye perde ray
kalemkağıt sap ders kaplama kaşık

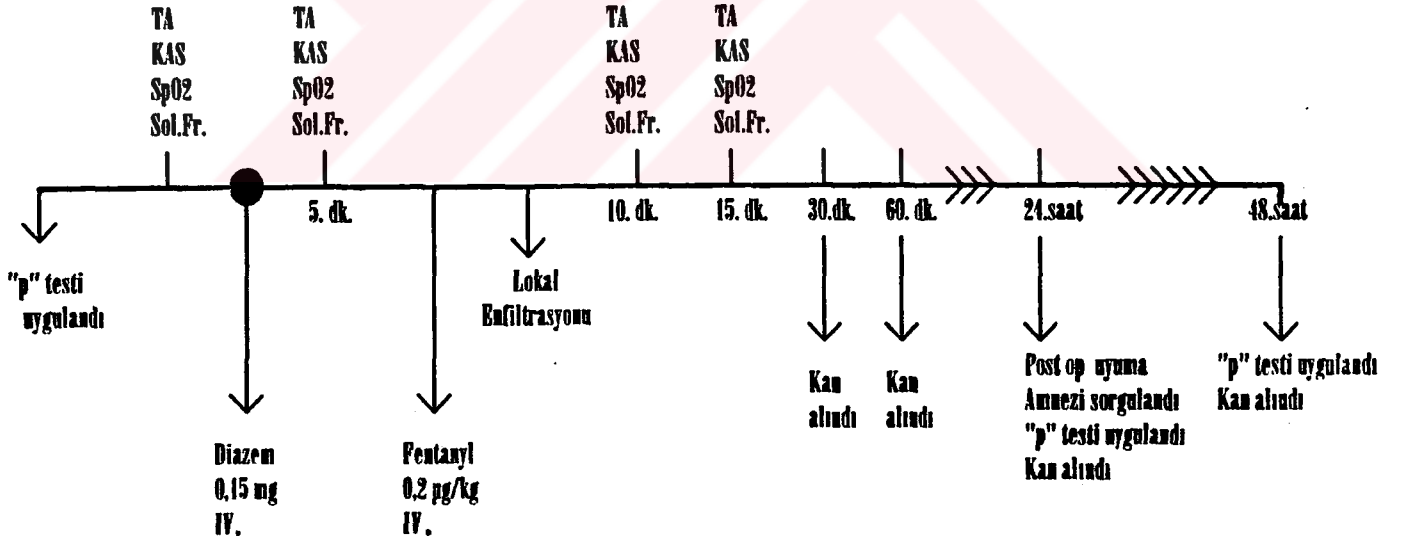
ayıpöaĞ Adpğçş MOŞkop uPşlrit adkjfi
akjılUk skLFI AKFJO JDlkpö kjdıo kdfjol
lpoil ŞLPşkr lfknj övdkjfs şpielrk öçm.iö
aslüğşpe malşfkiğp aŞSDFı Sypj aJKLFJO lsdKKlp
ndjHM MFKİŞİ jfaifp arpöşi_ouityuytmn zçaökdfş sldjai
adfkipoşk LFKALY akfi aljfoj ajdiaf akjsdkldf lsdkia alşfi
afejişğp aldfjo mçvz ömcvb aödmc sploi mnp dfaişk
kjsdoP KJDoijl ömnczmh

TABLO 2

Sedasyon Skalası:

- 0- Hiç sedatif etki görülmemesi
- 1- Hafif sersemlemiş
- 2- Sersemlemiş göz kapakları yarı kapalı
- 3- Gözler tam kapalı fakat sorulara yanıt veriyor
- 4- Sözlü uyarana yanıt yok ağırlı uyarana yanıt var
- 5- Ağırlı ve sözlü uyarana yanıt yok.

ŞEMA 3



Çalışma Skalası

BULGULAR

Demografik Özellikler

Çalışma kapsamına alınan 20 hastanın 15'i erkek beşi kadın idi. Karaciğeri normal olan 10 hasta kontrol grubunu karaciğer parankim hasarı olan 10 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 53.6 ± 17.56 yıl (en genç hasta 13, en yaşlı hasta 73 yaşında), çalışma grubunun yaş ortalaması 45.1 ± 13.63 yıl (en genç hasta, 24 en yaşlı hasta 62 yaşında) idi. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalaması 59.55 ± 12.83 kg., çalışma grubunun 68.5 ± 11.57 kg. olarak bulundu. Çalışma grubuna 7 hasta dekompanse siroz, 1 hasta kronik aktif hepatit, 1 hasta sirotik karaciğer zemininde tümoral kitle, 1 hasta sepsise bağlı karaciğer harabiyeti olması nedeniyle dahil edildi. Kontrol grubundaki 2 hastada ve çalışma grubunda 4 hastada batında asit vardı ve laparaskopi sırasında asit sıvısı boşaltıldı. Kontrol grubundaki hastalardan ikisinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı birinde diabet primer hastalığa eşlik ediyordu. Çalışma grubundaki hastalarda karaciğer patolojisi yanısıra başka bir patoloji yoktu. Her iki grupta da hiçbir hasta alkol kullanmıyordu ve birer hasta sigara

bağımlıydı. Tablo 3'te kontrol grubunun Tablo 4'te çalışma grubunun demografik bilgileri verilmiştir.

Preoperatif dönemde yapılan kan incelemelerinin verileri Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir. Her iki grupta böbrek fonksiyonları normal sınırlarda idi.

Tüm hastalar diazepam enjeksiyonu sırasında enjeksiyon yerinde yanma şikayetinde bulundular, fakat hiçbir hastada lokal kızarıklık, endürasyon veya tromboflebit izlenmedi.

Ortalama Arter Basıncı

Laparoskopi işlemi en az 15 dk. en çok 75 dk. sürdü. Diazepam verilmeden önce ve verildikten sonra her beş dakikada ölçülen ortalama kan basınçları Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarında başlangıç ile 5. dk., 5.dk ile 10.dk ortalama arter basıncı düzeylerinde istatistiksel bir farklılık görülmez iken çalışma grubunda 10.dk ve 15. dk ortalama arter basınçları karşılaştırıldığında anlamlı ($p<0.05$) bir artış izlendi. Buna karşın kontrol grubunda bu dönemde değişiklik gözlenmedi (Tablo 7 ve 8, Grafik 1).

Kalp Atım Sayısı

Tablo 9 ve 10'da işlem sırasında kaydedilen kalp atım sayıları verilmiştir. Kontrol ve çalışma grubunda kalp atım sayısında hiçbir dönemde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Grafik 2).

Solunum Parametreleri

Solunum frekansı çalışma grubunda başlangıç ile 5. dk karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir azalma kaydedilirken diğer evrelerde her iki grupta farklılık yoktur (Tablo 11, 12 ve Grafik 3).

Kontrol grubunda 5. dk. oksijen satürasyonu başlangıca oranla $\%3.4\pm2.91$, çalışma grubunda $\%4.9\pm4.44$ düşüktü. Her iki gruptaki azalmanın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0.01$) olduğu görüldü. Her iki grupta ilk beş dakikada oksijen satürasyonundaki düşme progresif olarak ilerlediğinde hastalara maske ile 6 lt./dk. oksijen verildi. Oksijen verilmesinden sonra kaydedilen oksijen satürasyonu değerleri klinik gidiş açısından fikir vermediğinden Tablo 13'de "AN" olarak belirtildi. Çalışma ve kontrol gruplarında oksijen satürasyonundaki azalmanın sıklık olasılığı araştırıldığında iki grup arasındaki fark anlamsızdı ($p=0.184$) (Grafik 4). Araştırma sırasında hiçbir hastada apne veya fentanile bağlı musküler rijidite gözlenmedi.

Sedasyon, Uyuma İsteği ve Amnezi

Tablo 14'de işlem sırasındaki sedasyon skorları verilmiştir. Kontrol grubunun diazepam verildikten sonra 1. dk. da sedasyon skorları 0-4 arasında değişmekte olup ortalama skor 1.2 idi. Çalışma grubunun skorları 2 ile 5 arasında değişmekte ve ortalaması 2.8'dir. Çalışma grubunun sedasyon skorları kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.0054$) (Grafik 5).

Hastalara postoperatif 24. saatte uyku sürelerinde normale göre artma olup olmadığı sorulduğunda kontrol grubunda 4, çalışma grubunda 7 hasta normalden fazla uyuduklarını belirtmişlerdir. İki grup arasında uzun süreli uyuma isteği insidensi karşılaştırıldığında iki grup birbirinden istatistiksel olarak farksızdı ($p=0.105$).

Her iki grupta beşer olmak üzere toplam 10 hastaya işlem öncesinde ve işlem sonrası 24 ve 48. saatte uyanıklık düzeylerini saptamak amacıyla "p bulma testi" yapıldı. Tüm hastaların 24. ve 48. saatte p harfini bulma skorları işlem öncesi skorundan daha yüksek olduğundan hepsinin 24. ve 48. saatte sedatif etkilerin tam olarak iyileştiği tespit edildi.

Laparoskopiden 24 saat sonra hasta yatağı başında görüşme yapıldı. Diazepam verilmişinden, hastanın derlenme odasından çıkana kadar geçen sürede konuşulan konuların, gösterilen objelerin ve yakınmaların hasta tarafından hatırlanmaması tam amnezi olarak değerlendirildi. Çalışma grubunda altı hastada kontrol grubunda dört hastada saptanan bu tam amnezi olasılığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0.184$).

Serum Benzodiazepin Düzeyleri

Kontrol ve çalışma grubunun serum benzodiazepin konsantrasyonları Tablo 15'de verilmiştir. Kontrol grubunda 30. dakikada (I) serum benzodiazepin konsantrasyonu $473.21 \pm 261.79 \text{ng/ml}$, 60. dakikada (II) $308.01 \pm 161.04 \text{ng/ml}$, 24. saatte (III) $116.77 \pm 69.26 \text{ng/ml}$, 48. saatte (IV) $85.13 \pm 28.87 \text{ng/ml}$ olarak tespit edildi. Çalışma grubunda ise serum benzodiazepin konsantrasyonu aynı çalışma aralıklarında

236.43±115.43ng/ml (I), 174.32±105.88ng/ml (II), 102.04±72.27ng/ml (III) ve 66.33±35.13ng/ml (IV) idi (Grafik 6,7,8).

Demografik faktörler, işlem öncesi laboratuvar tetkikleri ve takip edilen parametrelerden hangi faktörlerin 30. dk. serum benzodiazepin düzeylerine etken olduğunu araştırdığımız istatistiksel çalışmada bu düzeyi etkileyen tek önemli faktörün karaciğer patolojisi olduğunu gördük. Benzodiazepin düzeyi ile karaciğer patolojisi arasında orta derecede korelasyon olduğunu (kısmi korelasyon katsayısı $r=-0.53$) saptadık. Bu karaciğer hastalığı varlığında 30. dk. benzodiazepin düzeyinin düşeceğini ve karaciğeri normal kişilerde benzodiazepinin düzeyinin artacağını göstermektedir. İstatistiksel bir korelasyon ilişkisi diğer parametrelerde zayıf olmasına rağmen karaciğer patolojisini izleyen diğer parametreler: total bilirubin ($r=-0.46$), serum transaminazları ($r=-0.39$), sedasyon skoru ($r=-0.388$)'dur. Bu istatistiksel çalışma sonucunda herhangi bir hastada 0.15mg/kg IV bolus diazepam verildikten 30 dk sonra oluşabilecek kan benzodiazepin dozunu böyle bir çalışmaya başlamadan önce tahmin edebilmek için bir formül hazırlandı.

$$30. \text{ dak .BNZ düzeyi} = (485.2) - (259.9778 \times P)$$

Karaciğer parankim hasarı varlığında $P=1$

Karaciğer normal ise $P=0$

Bu hesaplama sonucunda %21 hassasiyette sonuç elde edilebilir.

Hastalar arasında her evrede serum benzodiazepin konsantrasyonundaki büyük farklılık nedeniyle her hastada 30. veya 60. dakikada tespit edilen en yüksek benzodiazepin düzeyi %100 kabul

edilerek, diğer tespit edilen serum düzeylerinin en yüksek düzeyle karşılaştırıldığında elde edilen yüzde oranı hesaplandı. 30., 60. dk., 24. ve 48. saat serum benzodiazepin konsantrasyon yüzdeleri kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırıldı. Hasta grubunda serum benzodiazepin konsantrasyonu yüzdesinin 24.ve 48. saatte kontrol grubuna oranla yüksek olduğu ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu saptandı (24. saat t değeri=2.89, 48. saat t değeri=4.4 p<0.001) (Grafik 9).

48. saat benzodiazepin konsantrasyon yüzdesini etkileyen faktörler araştırıldığında etken birinci faktörün cinsiyet (r=-0.66, erkeklerde yüzde düşük iken kadınlarda yüksek) olduğunu farkettilik. Kısmi korelasyon ilişkisi düşük olan diğer parametreler karaciğer patolojisi varlığı (r=0.43), asit varlığı (r=0.32) ve albumin düzeyi (r=0.29) idi.

0.15mg/kg İV bolus diazepam verildikten 48 saat sonra kan benzodiazepin konsantrasyonunu böyle bir çalışmaya başlamadan önce tahmin edebilmek için bir formül hazırlandı.

$$48.\text{saat BNZ konst \%} = (0.2435) - (0.1427 \times C) + (0.0653 \times \text{Alb.})$$

Erkek C = 0

Kadın C = 1

Alb= Kanda albuminin total proteinlere oranı % olarak.

Karaciğer Hastalarında Diazepamın Farmakolojik ve Klinik Etkileri

Bu formülle elde edilecek değer %58 hassasiyettir. Daha hassas bir değer elde etmek istersek formüle ilave edilecek parametreleri arttırmamız gerekir.

$$48.\text{saat BNZ konst \%} = (0.0951) - (0.1668 \times C) + (0.0029 \times K) \\ + (0.0744 \times \text{Alb}) - (0.069 \times \text{PU})$$

Hastanın kilogram cinsinden ağırlığı=K

Postoperatif uyku değişikliği yok PU=0

Postoperatif uyumada artma PU=1

Bu formülün hassasiyeti %71'dir.

TABLO 3 : KONTROL GRUBU DEMOGRAFİK VERİLERİ

NO	YAŞ	CİNS	AĞIRLIK KG.	PATOLOJİ	ASİT	DİĞER HAST.	İÇKİ	SİGARA
1	13	K	42	NORMAL	YOK	YOK	YOK	YOK
2	31	E	68	KOLEDOK TAŞI	YOK	YOK	YOK	YOK
3	50	K	50	PERİTON TBC	YOK	YOK	YOK	YOK
4	56	E	48,5	BATIN İÇİ TM	YOK	YOK	YOK	YOK
5	57	E	60	PERİTONİTİS KARSİNOMATOZA	VAR	YOK	YOK	YOK
6	59	E	71	KC. AZ DİFERANSİYE TM	YOK	KOAH	YOK	VAR
7	60	E	75	KC TM	YOK	YOK	YOK	YOK
8	67	K	65	PERİTONİTİS KARSİNOMATOZA OVER CA	VAR	HT, SOL DAL BLOK	YOK	YOK
9	70	K	76	SOL BACAK ABSE	YOK	DİABET	YOK	YOK
10	75	E	40	PANCREAS BAŞI TM	YOK	KOAH	YOK	YOK

TABLO 4 : ÇALIŞMA GRUBU DEMOGRAFİK VERİLERİ

NO	YAŞ	CİNS	AĞIRLIK	PATOLOJİ	ASİT	DİĞER HAST.	İÇKİ	SİĞARA
1	24	E	63	KR. AKTİF HEPATİT	YOK	YOK	YOK	VAR
2	29	E	62	DEKOMPANZE SİROZ	YOK	YOK	YOK	YOK
3	32	E	60	SEPSİSE BAĞLI KARACİĞER HARABİYETİ	YOK	EVİSSERASYON	YOK	YOK
4	34	E	90	TRANSP ADAYI-DEKOMPANZE KC. SİROZU	VAR	SHUNT ÇIKARILMASI-LAP.	YOK	YOK
5	48	E	62	DEKOMPANZE SİROZ	VAR	YOK	YOK	YOK
6	52	E	84	TRANSP ADAYI-HEPATOMA-DEKOMPANZE SİROZ	VAR	YOK	YOK	YOK
7	50	E	52	DEKOMPANZE SİROZ -HEPATOMA	YOK	YOK	YOK	YOK
8	56	K	70	DEKOMPANZE SİROZ	YOK	YOK	YOK	YOK
9	60	E	80	SİROTİK KC. -TÜMÖRAL KİTLE	VAR	HEPATOSELLÜLER KARSİNOM	YOK	YOK
10	66	E	62	DEKOMPANZE SİROZ	YOK	YOK	YOK	YOK

TABLO 5 : KONTROL GRUBUNUN LABORATUVAR BULGULARI													
NO	T.BİL	D.BİL % mg	i.BİL %mg	%PT	T.PROT %gr	ALB %gr	GLOB %gr	TROMB 10 x3 mm ³	SGOT U	SGPT U	ÜRİ %mg	KREAT. mg	AKŞ %mg/dl
1	0.8	0.5	0.5	65%	8	3.97	4.03	220	17	16	30	0.9	77
2	0.88	0.56	0.32	—	7.61	4.55	3.06	184	56	84	34	—	139
3	0.7	0.4	0.3	90%	7.5	4	3.5	250	17	16	30	0.9	100
4	0.3	0.1	0.2	82%	6.24	3.45	2.79	342	26	14	24	0.8	79
5	0.3	0.14	0.16	82%	7.2	3.66	3.6	506	26	28	32	0.8	96
6	0.4	0.2	0.2	82%	10	4.7	5.3	298	23	14	25	1.1	100
7	1.98	1.12	0.86	75%	6.69	3.9	2.79	50	21	13	48	0.7	120
8	0.5	0.13	0.37	85%	7.25	3.69	3.6	—	20	22	67	0.9	81
9	0.5	0.13	0.37	85%	6.5	4.3	2.2	390	23	27	56	1.2	180
10	0.66	0.42	0.24	76%	6.69	3.55	3.14	249	31	29	32	1.2	129

TABLO 6 : ÇALIŞMA GRUBUNUN LABORATUVAR BULGULARI													
NO	T.BİL	D.BİL % mg	İ.BİL %mg	%PT	T.PROT %gr	ALB %gr	GLOB %gr	TROMB 10X3 mm ³	SGOT U	SGPT U	ÜRRE %mg	KREAT. mg	AKŞ %mg/dl
1	0,45	0,21	0,24	76%	7,94	4,49	3,35	150	68	54	46	1	100
2	1,4	0,7	0,7	0,41	7,3	3,21	4,09	44	109	40	34	0,6	110
3	3,5	2,04	1,01	76%	5,6	3,01	2,59	312	86	100	29	1,5	106
4	1,5	0,7	0,8	54%	6,78	3,35	3,45	190	17	14	48	1,2	110
5	1,7	0,8	0,9	65%	7,33	3,52	3,81	110	133	93	34	1	105
6	2,2	1,5	0,7	65%	6,8	2,38	4,42	92	327	197	35	0,8	73
7	0,9	0,3	0,6	51%	7,07	2,42	2,65	120	88	41	55	1,2	103
8	1,3	0,6	0,7	40%	6,74	3,4	3,7	-	125	89	-	-	104
9	0,99	0,56	0,43	82%	5,76	3,36	2,3	241	-	-	42	1,2	102
10	2,42	0,98	1,44	70%	7,61	3,22	4,39	169	88	77	56	1	97

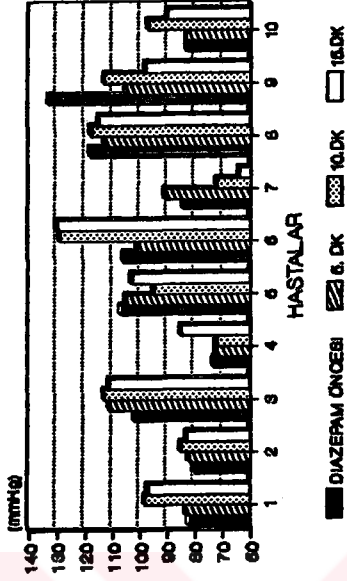
TABLO 7 : KONTROL GRUBUNDA İŞLEM SIRASINDA ORTALAMA KAN

BASINCI (mm/Hg) DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

HASTA NO.	BAŞLANGIÇ(I) 5. DK. (II)	10. DK. (III)	15. DK. (IV)	II-I	III-II	IV-III
1	82	98	97	1	15	-1
2	80	85	83	2	3	-2
3	102	113	111	9	2	-2
4	73	72	85	-1	0	13
5	107	95	103	-2	-10	8
6	106	129	130	-5	28	1
7	84	72	64	7	-19	-8
8	118	118	115	-5	5	-3
9	133	113	98	-28	8	-15
10	83	97	90	0	14	-7
MINİMUM	73	72	64	-28	-19	-15
MAKSİMUM	133	129	130	9	28	13
ORTALAMA	96,8	99,2	97,6	-2,2	4,6	-1,6
STD	18,43	18,24	17,66	9,62	12,48	7,51
T DEĞERİ				-0,72	1,17	-0,67
P DEĞERİ				ANLAMSIZ	ANLAMSIZ	ANLAMSIZ

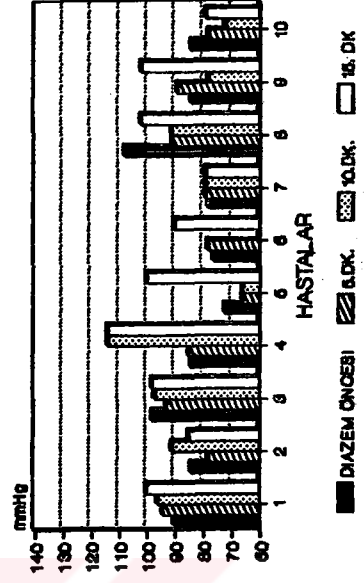
TABLO 8 : ÇALIŞMA GRUBUNDA İŞLEM SIRASINDA ORTALAMA KAN BASINCI (mm/Hg) DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER									
HASTA NO.	BAŞLANGIÇ(I)	5. DK. (II)	10. DK (III)	15. DK (IV)	II-I	III-II	IV-III		
1	90	94	96	100	4	2.00	4.00		
2	84	78	91	85	-6	13.00	-6.00		
3	98	93	97	98	-5	4.00	1.00		
4	84	85	114	114	1	29.00	0.00		
5	72	66	66	100	-6	0.00	34.00		
6	76	78	60	90	2	-18.00	30.00		
7	78	79	79	79	1	0.00	0.00		
8	108	91	91	102	-17	0.00	11.00		
9	84	89	78	102	5	-11.00	24.00		
10	84	78	72	79	-6	-6.00	7.00		
MINİMUM	72	66	60	79	-17	-18	-6		
MAKSİMUM	108	94	114	114	5	29	34		
ORTALAMA	85.80	83.10	84.40	94.90	-2.70	1.30	10.50		
STD	10.10	8.40	15.54	10.75	6.29	12.22	13.24		
T DEĞERİ					-1.36	0.34	2.51		
P DEĞERİ					ANLAMSIZ	ANLAMSIZ	P<0.05		

KONTROL GRUBU ORTALAMA ARTER BASINCI
(mmHg) DEĞİŞİKLİKLERİ



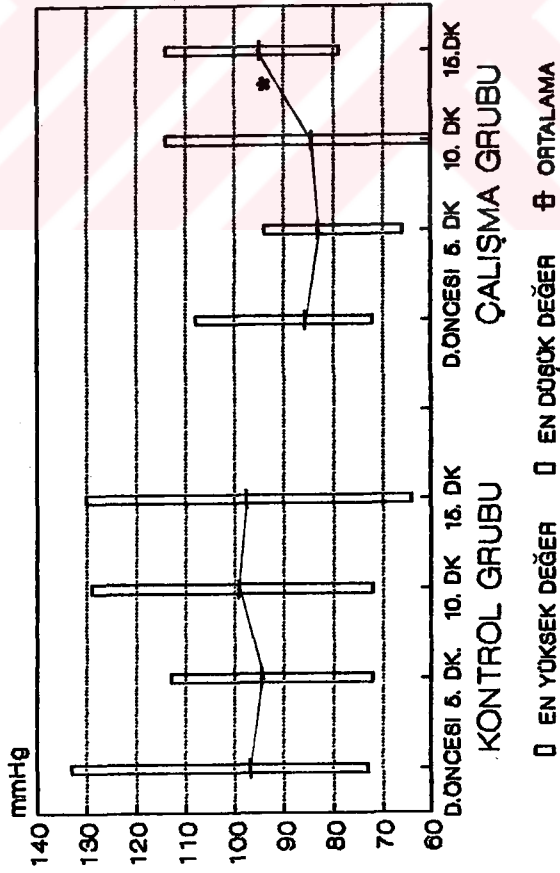
GRAFİK 1A

ÇALIŞMA GRUBU ORTALAMA ARTER BASINCI
(mmHg) DEĞİŞİKLİKLERİ



GRAFİK 1B

ORTALAMA ARTER BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİ



GRAFİK 1C

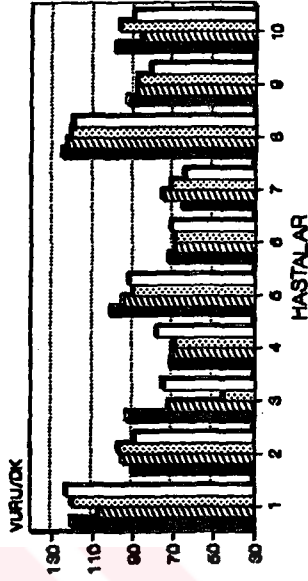
GRAFİK 1

TABLO 9 : KONTROL GRUBUNDA İŞLEM SIRASINDA KALP ATIM SAYISI (VURU/DK) DEĞİŞİKLİKLERİ

HASTA NO.	BAŞLANGIÇ(I)	5. DK. (II)	10.DK (III)	15.DK (IV)	II-I	III-II	IV-III
1	120	107	120	123	-13	13	3
2	90	95	97	89	5	2	-8
3	93	72	45	75	-21	-27	30
4	71	70	69	78	-1	-1	9
5	101	95	90	92	-6	-5	2
6	72	69	69	71	-3	0	2
7	65	75	71	64	10	-4	-7
8	125	123	121	120	-2	-2	-1
9	93	88	88	81	-5	0	-7
10	99	86	97	90	-13	11	-7
MINİMUM	65	69	45	64	4	-24	19
MAKSİMUM	125	123	121	123	-2	-2	2
ORTALAMA	92,9	88	86,7	88,3	-4,9	-1,3	1,6
STD	18,9	16,73	22,63	18,58	8,6	10,26	10,88
T DEĞERİ					-1,8	-0,4	0,46
P DEĞERİ					ANLAMSIZ	ANLAMSIZ	ANLAMSIZ

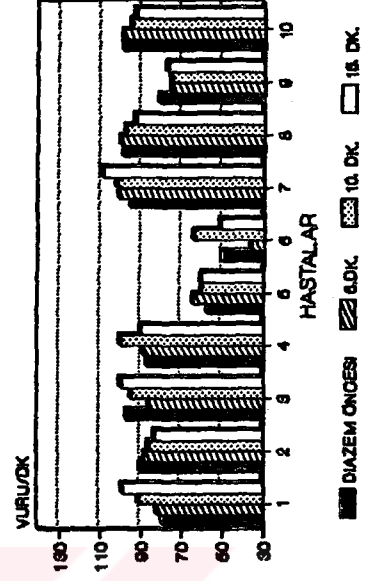
TABLO 10 : ÇALIŞMA GRUBUNDA İŞLEM SIRASINDA KALP ATIM SAYISI (VURUDK) DEĞİŞİKLİKLERİ							
HASTA NO.	BAŞLANGIÇ(I)	5. DK. (II)	10. DK (III)	15. DK (IV)	II-I	III-II	IV-III
1	79	82	91	99	3	9	8
2	90	88	86	83	-2	-2	-3
3	97	86	95	100	-11	9	5
4	87	89	100	90	2	11	-10
5	57	64	60	60	7	-4	0
6	50	36	64	51	-14	28	-13
7	95	101	102	109	6	1	7
8	99	100	98	93	1	-2	-5
9	81	75	75	77	-6	0	2
10	99	99	95	93	0	-4	-2
MİNİMUM	50	36	60	51	-14	-4	-13
MAKSİMUM	99	101	102	109	7	28	8
ORTALAMA	83,4	82	86,6	85,5	-1,4	4,6	-1,1
STD	16,43	18,88	14,35	17,31	6,61	9,47	6,61
T DEĞERİ					-0,67	1,54	-0,53
P DEĞERİ					ANLAMSIZ	ANLAMSIZ	ANLAMSIZ

KONTROL GRUBU KALP ATIM SAYISI (VURU/DK)
DEĞİŞİKLİKLERİ



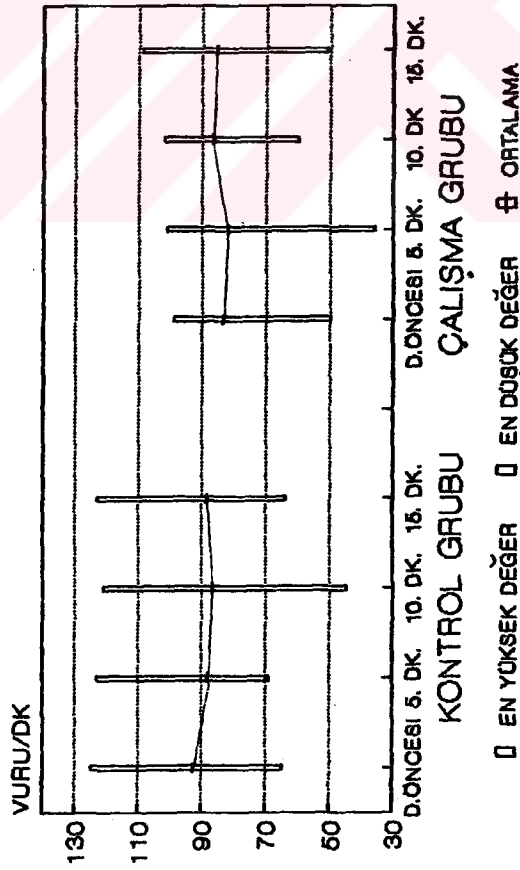
GRAFİK 2A

ÇALIŞMA GRUBU KALP ATIM SAYISI (VURU/DK)
DEĞİŞİKLİKLERİ



GRAFİK 2B

KALP ATIM SAYISI (VURU/DK)
DEĞİŞİKLİKLERİ



GRAFİK 2C

GRAFİK 2

TABLO 9 : KONTROL GRUBUNDA İŞLEM SIRASINDA SOLUNUM

FREKANSI (SOLUK/DK) DEĞİŞİKLİKLERİ

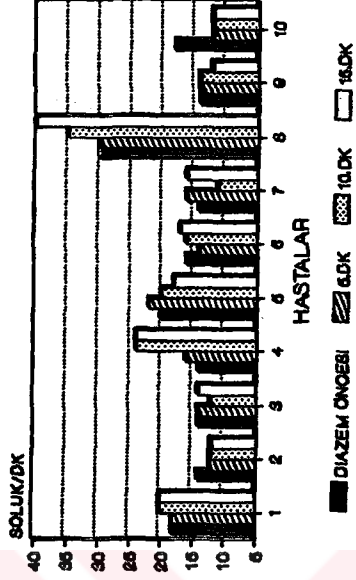
HASTA NO.	BAŞLANGIÇ(I)	5. DK. (II)	10. DK (III)	15. DK (IV)	II-I	III-II	IV-III
1	18	18	20	20	0	2	0
2	14	12	12	12	-2	0	0
3	14	14	12	14	0	-2	2
4	14	16	24	24	2	8	0
5	20	22	20	18	2	-2	-2
6	16	14	16	17	-2	2	1
7	14	16	11	16	2	-5	5
8	30	30	35	40	0	5	5
9	14	14	14	12	0	0	-2
10	18	12	12	12	-6	0	0
MİNİMUM	14	12	11	12	-2	-1	1
MAKSİMUM	30	30	35	40	0	5	5
ORTALAMA	17,2	16,8	17,6	18,5	-0,4	0,8	0,9
STD	4,75	5,23	7,13	8,07	2,33	3,52	2,34
T DEĞERİ					-0,54	0,72	1,21
P DEĞERİ					ANLAMSIZ	ANLAMSIZ	ANLAMSIZ

TABLO 12 : ÇALIŞMA GRUBUNDA İŞLEM SIRASINDA SOLUNUM

FREKANSI (SOLUK/DK) DEĞİŞİKLİKLERİ

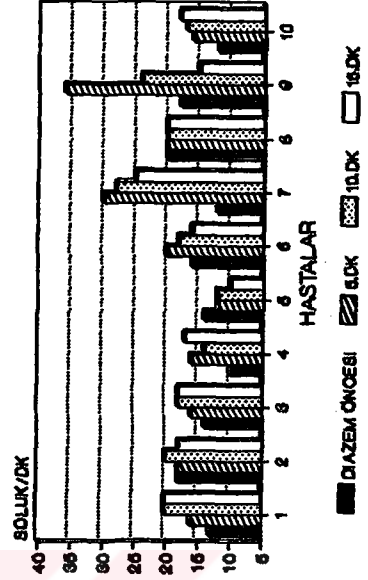
HASTA NO.	BAŞLANGIÇ(I)	5. DK. (II)	10. DK (III)	15. DK (IV)	II-I	III-II	IV-III
1	13	16	20	20	3	4	0
2	18	18	20	18	0	2	-2
3	14	16	18	18	2	2	0
4	10	16	14	17	6	-2	3
5	14	12	12	10	-2	0	-2
6	16	20	18	16	4	-2	-2
7	12	30	28	25	18	-2	-3
8	20	20	20	20	0	0	0
9	18	36	24	15	18	-12	-9
10	12	16	17	18	4	1	1
MINİMUM	10	12	12	10	-2	-12	-9
MAKSİMUM	20	36	28	25	20	20	3
ORTALAMA	14,7	20	19,1	17,7	5,3	-0,9	-1,4
STD	3,03	6,99	4,35	3,66	6,72	4,16	3,04
T DEĞERİ					2,49	-0,68	-1,46
P DEĞERİ					<0,05	ANLAMSIZ	ANLAMSIZ

KONTROL GRUBU SOLUNUM FREKANSI
(SOLUK/DK) DEĞİŞİKLİKLERİ



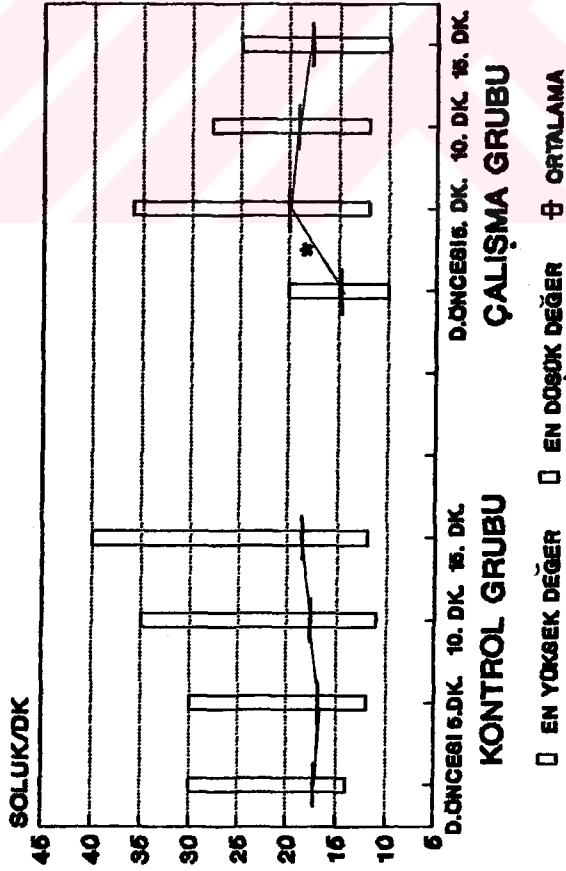
GRAFİK 3A

ÇALIŞMA GRUBU SOLUNUM FREKANSI
(SOLUK/DK) DEĞİŞİKLİKLERİ



GRAFİK 3B

SOLUNUM FREKANSI DEĞİŞİKLİKLERİ



GRAFİK 3C

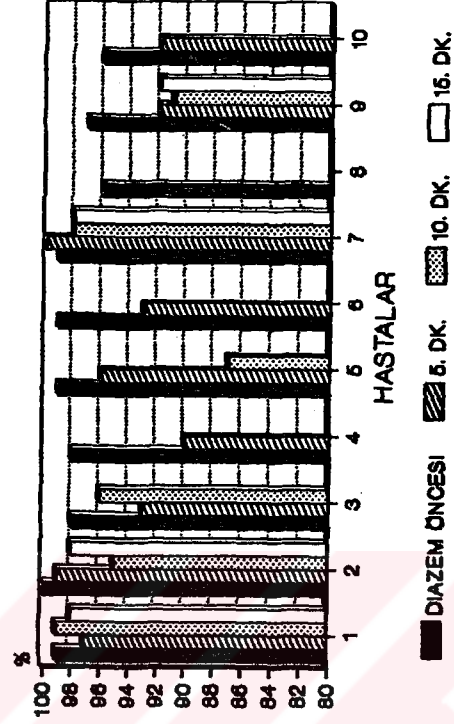
• $p < 0.05$

GRAFİK 3

TABLO 13 : SpO2 (%) DEĞİŞİKLİKLERİ

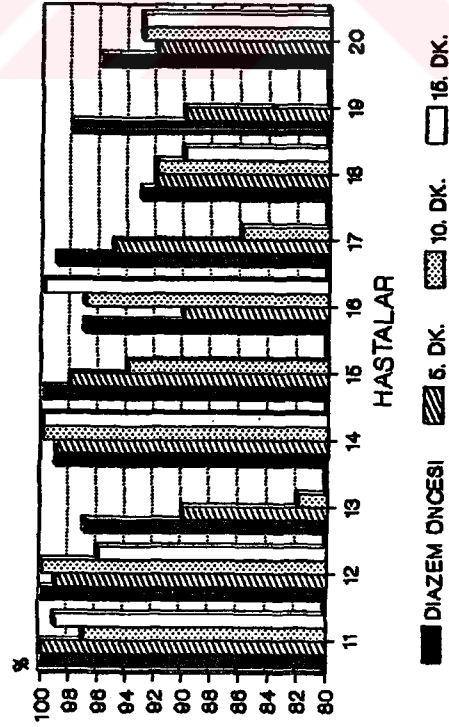
KONTROL GRUBU							ÇALIŞMA GRUBU						
NO	BAŞ.(I)	5.DK(II)	10.DK(III)	15.DK(IV)	II-I	NO	BAŞ.(I)	5.DK(II)	10.DK(III)	15.DK(IV)	II-I		
1	100	100	97	99	0	1	99	97	99	98	-2		
2	100	99	100	96	-1	2	100	99	95	98	-1		
3	97	90	82	AN	-7	3	98	93	96	AN	-5		
4	99	99	100	100	0	4	98	90	AN	AN	-8		
5	100	98	94	AN	-2	5	99	96	87	AN	-3		
6	97	90	97	100	-7	6	99	93	AN	AN	-6		
7	99	95	86	AN	-4	7	99	100	98	98	1		
8	93	92	92	90	-1	8	96	AN(80)	AN	AN	-16		
9	98	AN(90)	AN	AN	-8	9	97	92	91	92	-5		
10	96	92	93	93	-4	10	96	92	AN	AN	-4		
MIN	93	90	AN	AN	-3	MIN	98,1	80	AN	AN	-16		
MAKS	100	100	AN	AN	0	MAKS	100	100	AN	AN	1		
ORT	97,9	94,5	AN	AN	-3,4	ORT	98,1	93,2	AN	AN	-4,9		
STD	2,12	3,96	AN	AN	2,91	STD	1,3	5,3	AN	AN	4,44		
T					-3,7	T					-3,49		
P					P<0.01	P					P<0.01		

ÇALIŞMA GRUBU SpO2 DEĞİŞİKLİKLERİ
"AN" değerleri gösterilmedi.



GRAFİK 4B

KONTROL GRUBU SpO2 DEĞİŞİKLİKLERİ
"AN" değerleri gösterilmedi.



GRAFİK 4A

GRAFİK 4

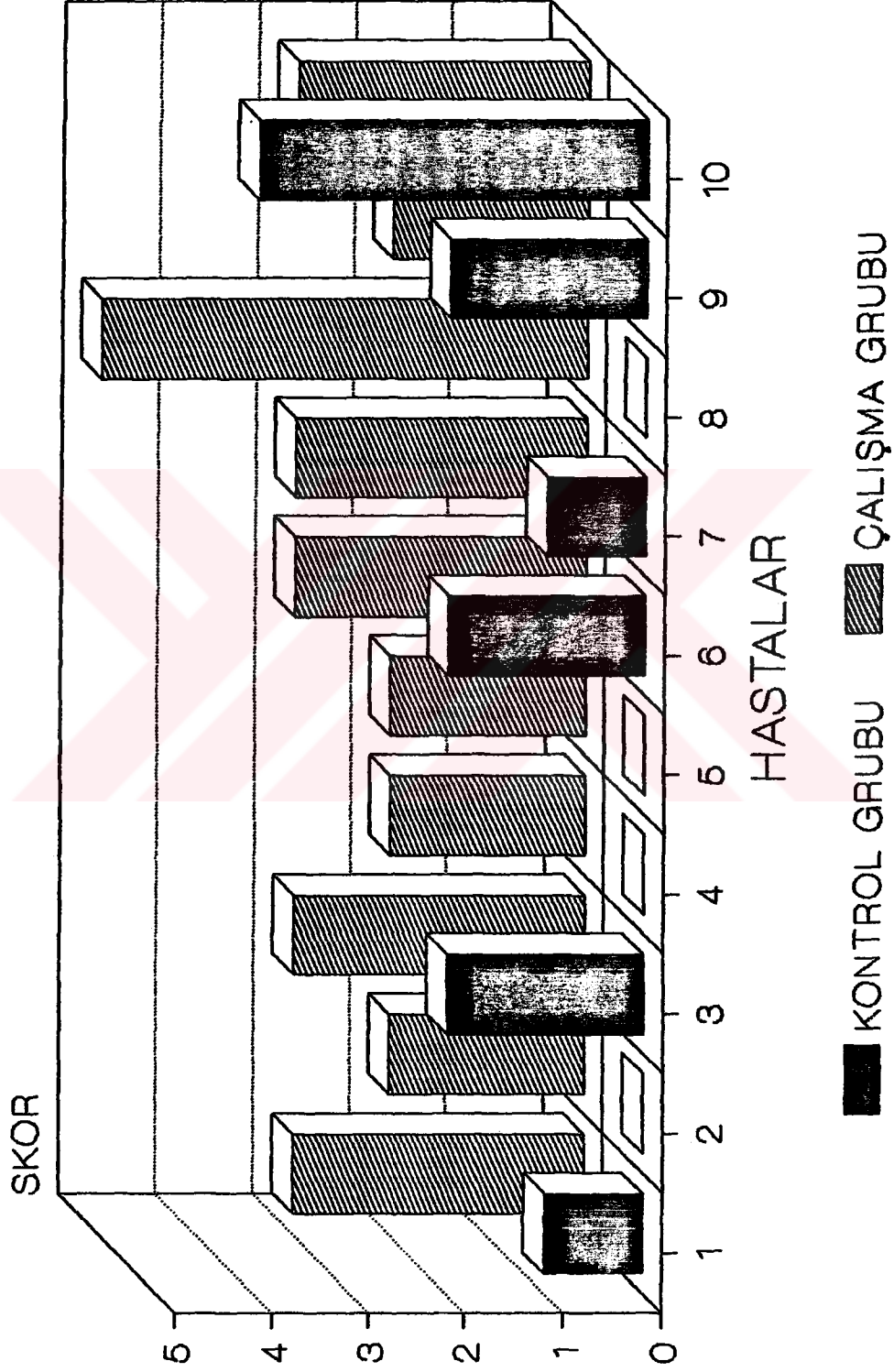
TABLO 14 : 0.15mg/kg DIAZEPAM VERİLDİKTEN SONRA

SEDASYON DÜZEYLERİ

Not: İki grup arasında 1. dakika sedasyon skorları ileri derecede anlamlı farklılık ($p=0.0054$) göstermektedir.

KONTROL GRUBU					ÇALIŞMA GRUBU				
NO	1. DK.	5. DK.	10. DK.	15. DK.	NO	1. DK.	5. DK.	10. DK.	15. DK.
1	1	0	0	0	1	3	1	0	0
2	0	0	0	0	2	2	2	2	2
3	2	0	0	0	3	3	3	3	3
4	0	0	0	0	4	2	2	1	1
5	0	2	2	2	5	2	2	1	3
6	2	1	2	2	6	3	3	3	3
7	1	0	0	0	7	3	2	1	0
8	0	3	3	3	8	5	5	5	5
9	2	4	4	1	9	2	2	3	2
10	4	3	3	1	10	3	3	4	2

SEDASYON SKORLARI



GRAFİK 5

GRUPLAR ARASI P=0.0054

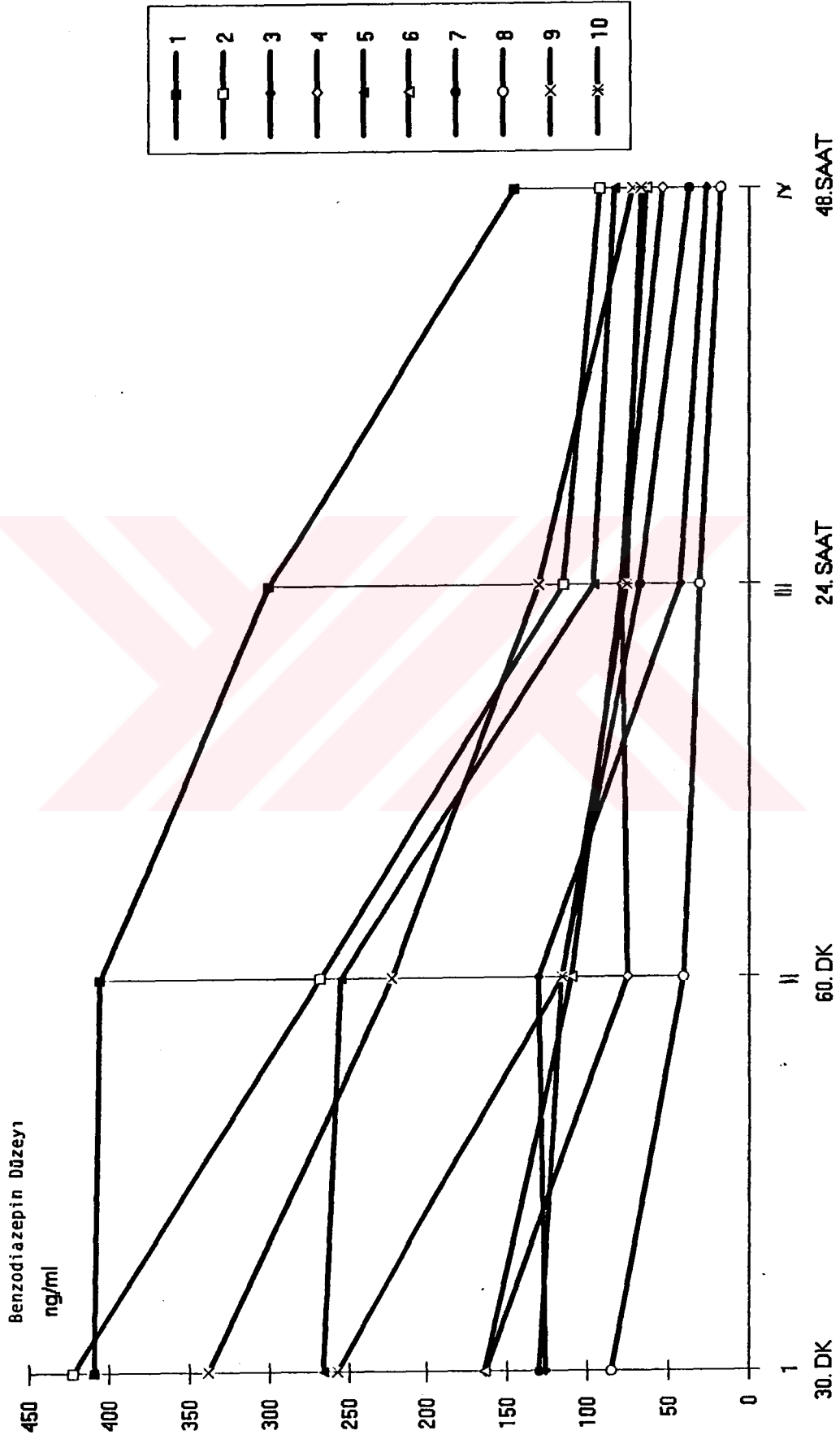
TABLO 15 : KANDA BENZODİAZEPİN DÜZEYLERİ (ng/ml)

KONTROL GRUBU					ÇALIŞMA GRUBU				
NO	I (30. dk)	II (60. dk)	III (24. st)	IV (48. st)	I (30. dk)	II (60. dk)	III (24. st)	IV (48. st)	
1	780,17	377,42	271,54	127,6	409,54	406,11	301,48	146,143	
2	480,73	598,81	188,72	112,76	422,63	268,88	115,26	92,84	
3	402,72	437,27	100,1	48,04	125,95	130,8	43,01	26,81	
4	527,27	359,33	115,19	81,74	163,52	75,55	79,28	53,84	
5	480,73	598,81	118,72	112,76	266,67	256,01	96,49	83,89	
6	265,86	132,17	81,16	99,83	164,3	110,08	79,16	64,28	
7	301,22	363,19	115,46	99,47	130,06	116,23	68,17	37,63	
8	212,59	72,91	28,58	36,33	85,45	40,73	30,86	17,6	
9	1104,52	87,19	50,22	54,5	338,42	222,84	130,73	72,66	
10	294,92	248,49	99,96	81	257,76	115,96	75,93	67,56	
ORT.	473,21	308,01	116,77	85,13	236,43	174,32	102,04	66,33	
STD	261,79	161,04	69,26	28,87	115,43	105,88	72,27	35,13	
MIN	212,59	72,91	28,58	36,33	85,45	40,73	30,86	17,6	
MAKS	1104,52	598,81	271,54	127,6	422,63	406,11	301,48	146,14	

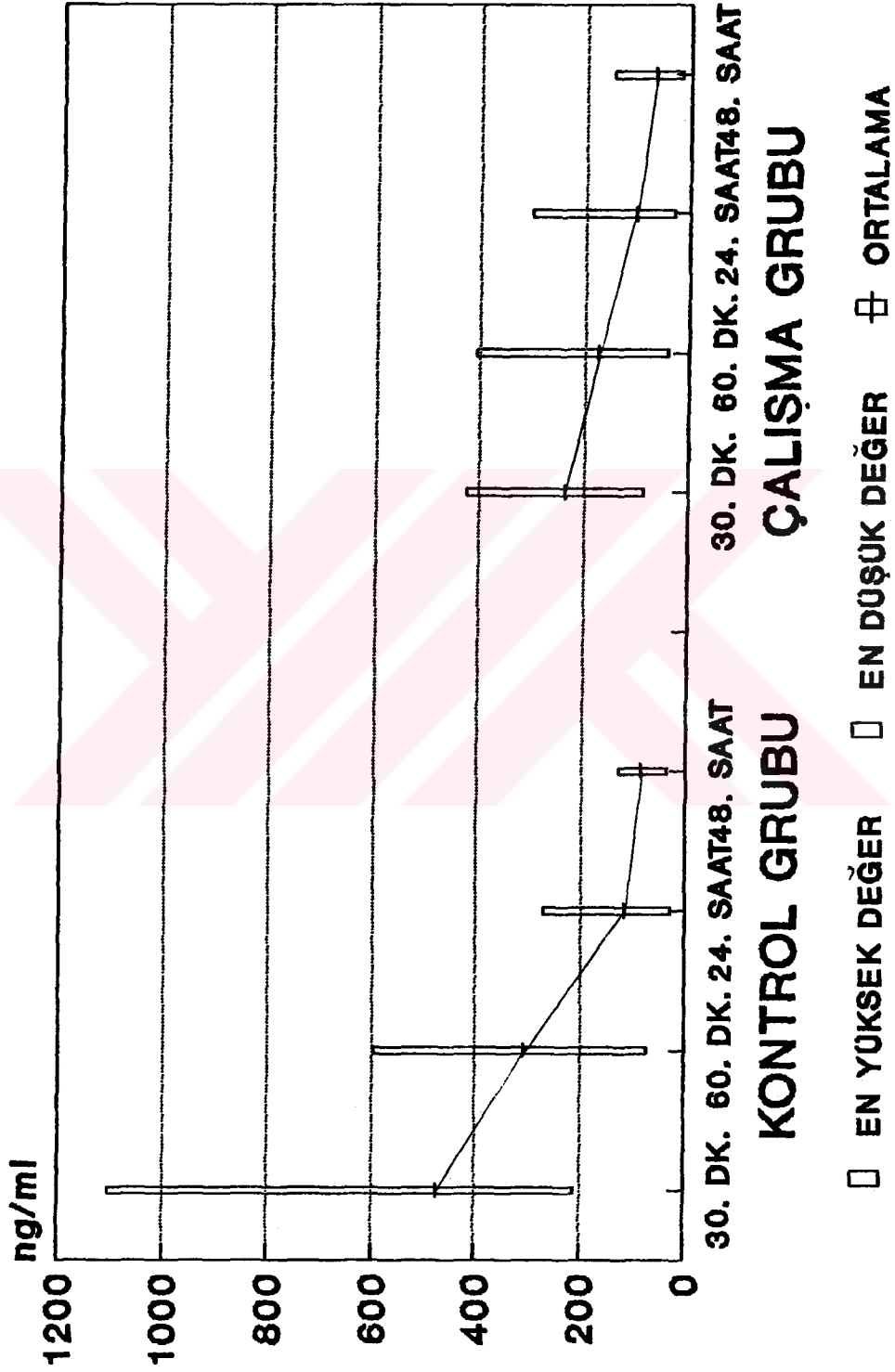
GRAFİK 6: KONTROL GRUBU SERUM BENZODİAZEPİN DÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİ



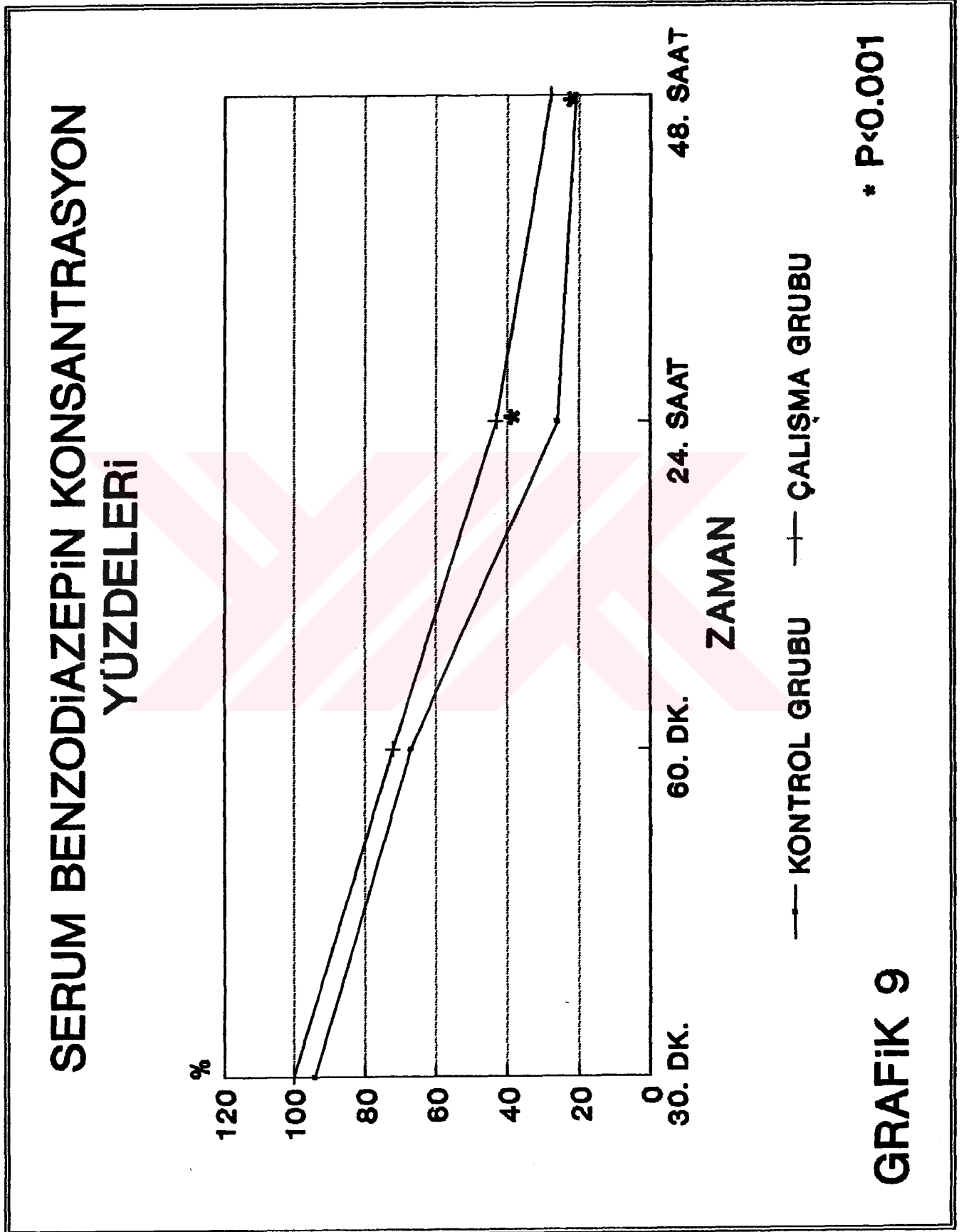
GRAFİK 7 : ÇALIŞMA GRUBU BENZODİAZEPİN DÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİ



SERUM BENZODIAZEPİN DÜZEYLERİ (ng/ml)



GRAFİK 8



TARTIŞMA

Anesteziyoloji değişik hasta gruplarında çok çeşitli ilaçların kullanılmasını gerektiren bir bilim dalıdır. Günlük kullanımda güvenlik sınırları oldukça geniş olan bazı ilaçlar, yıkım ve atılımının temel organları olan karaciğer ve böbrek patolojilerinde değişik etkilere yol açabilirler. Bu nedenle kullandığımız bazı ilaçların özellikle karaciğer patolojilerinde değişen farmakokinetik ve farmakodinamiği ayrıntılı olarak araştırılmıştır.

Yaptığımız literatür araştırmasında anesteziye yaygın olarak kullandığımız diazepamın karaciğer parankim hasarı olan olgularda kullanımı, doz limitleri ve klinik etkilerini bir arada inceleyen ayrıntılı çalışmalar bulamadık. Brown, karaciğer ve safra yolları anestezisi ile ilgili temel kitabında, karaciğer hastalarında diazepam farmakokinetiğinin bozulduğunu ve sirotik hastalarda diazepam düzeylerinin yükselmesinin yanısıra yarı ömrünün uzadığını ve bu nedenle dozun % 50 azaltılması gerektiğini belirtmiştir (10). Ancak ilacın değişik klinik parametreler üzerine olan etkisine değinmemiştir. Biz çalışmamızda sağlıklı ve hastalıklı karaciğere sahip olgularda ilacın hastalar ve yöntem bölümünde belirtilen parametreler üzerine etkilerini araştırdık..

Ortalama Arter Basıncı

Çalışmada karaciğer parankim hasarı olan hastalarda sistolik ve ortalama kan basıncında 15. dakikada 10. dakikaya oranla anlamlı derecede artış saptanmıştır. Çalışma grubunda diğer evrelerde ve kontrol grubunda hiçbir evrede sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçlarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Çalışma grubunda sistolik ve ortalama basınçta 15. dakikadaki bu yükselme işlemin bu evresinde batına maksimum oranda CO₂ verildiği ve hastaların streslerinin en fazla olduğu zamana uymaktadır. Özellikle karaciğer hastalarının dördünde batında 2lt'den fazla sıvı bulunduğu göz önüne alındığında batın içine CO₂ verilmesi daha fazla strese ve kan basıncında artışa sebep olmuştur. Bu evredeki kan basıncı artışı diazepamın etkisi yerine strese bağlıdır. ASA I skorlu hastalara 0.4mg/kg diazepam veren Marty grubu (30) ve koroner hastalığı olan hastalara 0.5mg/kg diazepam + %50 N₂O veren McCommon grubu (31) bizim sonuçlarımızdan farklı olarak sistolik ve ortalama kan basınçlarında başlangıca oranla 5.,10. ve 15. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı düşme kaydetmişlerdir. Her iki çalışmada diazepamın kalp hızına barorefleks aktivite ve sempatik aktiviteyi araştırmaları nedeniyle ilaveten uygulanan intravenöz (fenilefrin) ve inhalasyon (N₂O) ajanları farklı sonuçlar elde etmemizin nedeni olabilir.

Kalp Atım Sayısı

Klasik farmakoloji kitaplarında diazepamın kalp atım sayısına etkilerinin minimal olduğunu belirtilmiştir. Bizde çalışmamızda Marty grubu (30) ve McCommon grubunun (31) elde ettiği sonuçlara benzer şekilde

kontrol ve çalışma gruplarında diazepam verilmeden önce ve verildikten sonra 5., 10., 15. dakikalarda kalp atım sayısında anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük.

Solunum Parametreleri

Çalışmamızda lokal anesteziye destek amacıyla uyguladığımız diazepam + fentanil sedasyonu sırasında genel anestezi monitorizasyon koşullarına uyuldu. İşlem sırasında kontrol grubundan iki hasta haricinde tüm hastalarda 5. dk. SpO₂ değerleri başlangıçtan ortalama %4.15 düşüktü. Her iki grupta da birer hastada SpO₂'deki düşüklük %10'dan fazla olduğundan maske ile O₂ verilmesi gereği duyuldu. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalardan birinde SpO₂'de hiç bir değişiklik olmaz iken diğerinde SpO₂'de belirgin azalma gözlemlendi. 5.dk SpO₂ değerleri kaydedildikten sonra 0.1mg fentanil enjeksiyonu ve bunu takiben batin içine CO₂ verilmesi ve diyafragmanın yükselmesi ile SpO₂'deki azalma daha da belirginleşti ve 10 hastaya maske ile oksijen desteği gerekti. O₂ tedavisi başlanmasından sonra SpO₂ tüm hastalarda derhal %100'e ulaştı. Bu aşamadan sonra fentanilin de etkisi başladığından SpO₂ ölçümlerinde diazepamın saf etkilerini araştıramadık.

SpO₂ ölçümleri ile eş zamanlı yapılan solunum frekansı sayımlarında sadece hasta grubunda başlangıç ve 5. dk. solunum frekanslarında anlamlı bir azalma saptandı. Biz Andrews ve Prys-Roberts'ın bildirdiği 0.2 mikrogr./kg fentanil dozunda tidal volumde kompensatuar artışla solunum frekansında azalmayı (1) kontrol ve çalışma gruplarımızda gözlemedik.

Literatür taramalarımızda Hartung ve arkadaşlarının pleksus anestezi sırasında sedasyon amacıyla 20mg+10mg(bir saat ara ile) diazepam intravenöz verdikleri hastalarda kan gazı izlemlerinde hiçbir değişiklik saptamadıklarını gördük (24). Biz çalışmamız sırasında mümkün olduğunca invaziv girişimlerden sakındığımız için kan gazlarını takip etmedik. Bell ve ark. ise endoskopi uygulanan 102 hastaya ortalama 11.5mg. intravenöz diazepam ile sedasyon sağlamışlar ve SpO₂ monitorizasyonu yapmışlardır. Bu çalışmada bizimkine benzer şekilde SpO₂ değerlerinde ileri derecede anlamlı azalma (%2.5 dan fazla azalma hipoksi olarak tanımlanmış), yanısıra dakika ventilasyon volümünde de azalma saptadıklarını bildirmişlerdir (4). Hartung ve Bell gruplarının çalışmalarında hastaların akciğer, karaciğer ve böbrek fonksiyonları hakkında herhangi bir bilgi verilmemiştir (4,24).

Bergren, Mora , Gross ve Forster gruplarının sağlıklı gönüllü şahıslarda hipnotik dozlarda (0.45mg/kg-1.5mg/kg) intravenöz diazepam uygulamalarında PaCO₂'nin ilk dakikalarda progresif olarak arttığını ve bu artışın santral olarak CO₂ artışına solunumsal cevabın baskılanmasına ve hatta hipoksik yanıtın baskılanmasına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Santral etkinin doza veya reseptörlere (GABA_B ve GABA_A) bağlı olarak değiştiğini düşünmüşlerdir (5,16,21,33). Mora grubu bolus dozdan sonra tidal volümün azaldığını fakat plazma konsantrasyonunun zamanla artmasına rağmen tidal volümdeki azalmanın daha fazla artmadığını izlemişlerdir (33). Forster grubu santral etkinin yanısıra benzodiazepinlerin kas relaksasyonu etkisinin de göz önünde bulundurarak diazepamın solunuma etkisini solunum kas gücündeki azalmayla da açıklamaya çalışmışlardır (16). Catchlove ve ark. sağlıklı gönüllülerde 0.14mg/kg

dozlarında dahi VD/VT oranında artma ve PaCO₂'de artma ve VTde azalma gözlemlenmişler ve benzer şekilde nedenin CO₂'e santral yanıtın azalmasına bağlamışlardır (12).

Mora ve ark. diazepamın solunum fonksiyonuna etkisinin ilaç dozu, ilacın verilme hızı, yöntem , ortam ve bireysel hasta faktörlerine göre değiştiği kararına varmışlardır (33). Braunstein 2.5mg. intravenöz diazepam dozunda bile apne izlediğini bildirmiştir (9).

Buna karşın Miller ve ark. 100 hastaya girişimsel radyoloji sırasında intravenöz 5mg+2.5mg. diazepam ve 0.1mg fentanil ile sedasyon sağlayarak işlem sırasında EKG ve devamlı non-invaziv kan basıncı takip etmişler ve bu tür bir sedasyon sırasında anestezi gereksinimi olmadığını belirtmişlerdir. Herediter problemleri olan üç hasta dışında solunum açısından hiçbir problemleri olmadıklarını bildirmişlerdir (32).

Biz çalışmamızda solunum fonksiyonuna etkileri çok değişik olduğu anlaşılan diazepamın minimal doz uygulamalarında bile SpO₂ monitorizasyonunun yapılması gerekliliğini ve özellikle karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan veya ispatlanmış karaciğer parankim hasarı olan şahıslara diazepam verilirken bu konuda hassas davranılması ve genel anestezi verilebilecek koşulların el altında bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Sunsel ve ark.'ları 8 gönüllü sağlıklı şahısta yaptıkları çalışmada diazepamın solunuma etkileri ile plazma diazepam konsantrasyonları arasında ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir (41). Literatürde

diazepam ve yıkım ürünlerinin biotransformasyonunun veya eliminasyonunu bozabilecek karaciğer ve böbrek hastalarında klinikte solunum fonksiyonuna etkilerini araştıran hiçbir çalışmaya rastlamadık.

Sedasyon, Uyuma İsteği ve Amnezi

Çalışmamız sırasında karaciğer parankim hasarı olan hasta grubumuzda kontrollere oranla sedatif etkinin hızla gelişerek yüksek sedasyon skorlarına ulaşıldığını gözlemledik. Literatürde karaciğer hastalarında diazepamın sedatif etkilerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Karaciğer hastalarında diğer hastalarla aynı dozda diazepam verilmesine rağmen yüksek sedasyon skorları bu etkinin Schenker ve arkadaşlarının belirttiği gibi sedatiflere intrinsek serebral hassasiyetin varlığı teorisiyle açıklanabilir (38). Veya hepatik ansefalopati patogenezindeki gibi sedatif ilaçların GABA'nın sinerjistik etkilerine (15,36) veya santral sinir sistemine geçen serbest ilacın miktarındaki artışına bağlı olabilir (3).

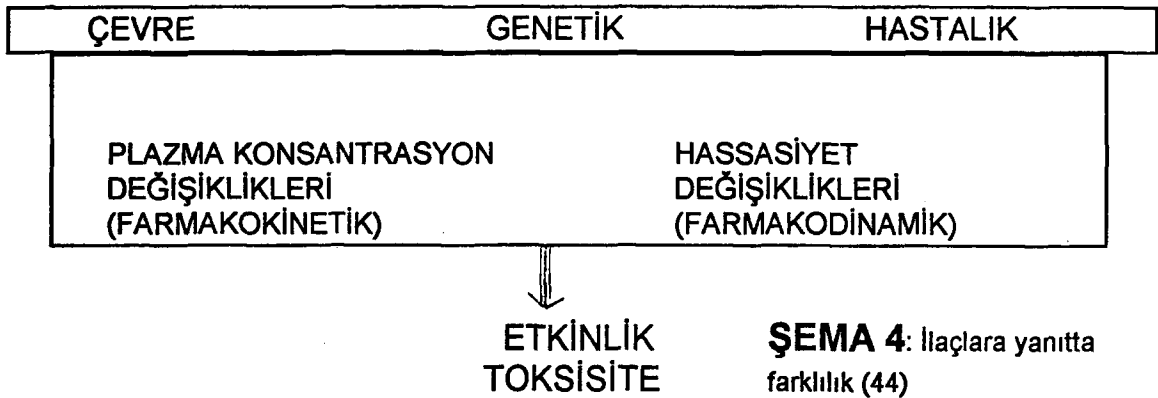
İleri derecede karaciğer hastalığı kan beyin bariyerinde belirgin değişiklikler yapar. Sirozlu hastalarda serebral hassasiyette artma nedeniyle sedatif ve analjeziklerin kullanımı fazla sedasyon ve komaya sebep olabilir (10). Karaciğer hastalarında santral sinir sistemi reseptörlerinin dansite ve affinitelerindeki değişiklik ilaçlara hassasiyette temel rolü oynar. İlaçların plazma proteinlerine bağlanma özelliğindeki değişikliklerde bozulmuş hassasiyette etken faktörlerdir. Bütün bunların yanısıra santral sinir sistemi reseptör değişiklikleri ve periferik nöroreseptör yanıt bozukluğu olabilir. Ramond ve arkadaşları sirozlu hastalarda kalp

atım sayısını 25atım/dk arttırmak için gerekli isoproterenol dozunun normal şahıslara gereken dozun 4 katı olduğunu göstermişlerdir (10). Diazepam konusunda henüz buna benzer bir çalışma bildirilmemiştir.

Hastalarımızda diazeme bağlı uyuma isteği ve "p bulma testi"yle 24. saatte tam iyileşme insidensinin gruplar arasında fark göstermediği saptanmıştır. Hamdy ve ark. 0.15mg/kg İV Diazemuls enjeksiyonundan sonra sirozlu hastalarda psikomotor testlerle takip edilen derlenme (recovery) süresinin sağlıklı kontrollere oranla uzadığını bildirmiştir (23). Çalışma koşullarımızda literatürde tanımlanan, uyanıklığı belirleyen daha anlamlı psikomotor testlerin uygulanma imkanı olmadı.

Kontrol ve çalışma grubunda amnezi açısından istatistik bir farklılık saptanmadı. Bu bulgu da bize kan benzodiazepin konsantrasyonları ile amnezi arasında bir bağlantı olmadığını düşündürdü.

İLAÇLARA YANITTAKİ FARKLILIKLAR



İlaçların farmakolojisi ve ilaca insan yanıtındaki farklılıklar Şema 4'de görülen faktörlerden etkilenir (44). Bu çalışma sırasında diazepam ve

karaciğer hastalıkları arasındaki ilişkiyi çözmeye çalışırken farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikleri izledik.

Serum Benzodiazepin Düzeyleri

Çalışmamız sırasında gözlediğimiz çarpıcı bulgulardan biri karaciğer hastalarında 30.dakikadaki kan benzodiazepin düzeyinin karaciğeri normal olan gruba oranla ortalama % 50 az oluşudur. Uygulanan farmakolojik yöntemin serumda serbest ve bağlı tüm diazepam ve yıkım ürünlerinin düzeyini gösterdiği anımsanırsa karaciğer parankim hasarı olan hastalarda diazepamın organlarda tutulup sistemik dolaşıma katılmadığı veya karaciğer hastalarında asit oluşumuna bağlı kompartman değişimleri nedeniyle serum benzodiazepin düzeyinin düştüğü düşünülebilir. Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda batında asit varlığı ile benzodiazepin düzeyleri arasında korelasyon kurulamaması diazepamın verilisinden sonra organlarda tutulduğu fikrini daha da kuvvetlendirdi. Cinsiyet ve hasta ağırlığı ile benzodiazepin düzeyi arasındaki zayıf ta olsa mevcut olan korelasyon yağ dokusunda tutulma olasılığında akla getirmektedir. Ancak karaciğer hastalarında sedatif etkinin de belirgin olması bu tutulum yerinin santral sinir sistemi olduğu düşüncemizi kuvvetlendirdi.

İnsan ve hayvanlarda santral sinir sisteminde benzodiazepinlerin bağlandığı özel benzodiazepin reseptörlerinin var olduğu bilinmektedir (8). Gelman hepatik ansefalopatilerde benzodiazepinlerin serebral tutulumunun arttığını yayınlamıştır (17). Schafer ve arkadaşları da hepatik ansefalopati mekanizmasını açıklamak için hazırladıkları fulminan karaciğer hasarı oluşturulmuş hayvan modelinde, GABA ve benzodiazepin reseptörlerinin

affinitelerinde değişiklik saptamadıklarını fakat reseptör sayılarının arttığını bildirmişlerdir (37). Samson ve arkadaşları ise hepatik ansefalopati atağından bir ay sonra pozitron emisyon tomografi tekniğiyle inceledikleri hastalarda, benzodiazepin reseptörlerinde dansite ve affinite artışının yanısıra kan-beyin bariyerinde permeabilitenin de arttığını bildirmişlerdir (35). Bütün bu çalışmalar bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Klotz ve ark. karaciğer hastalığı ve yaşın diazepam dağılımı ve eliminasyonu üzerine etkilerini araştırdıkları detaylı bir farmakolojik çalışma bildirmişlerdir. 8 akut viral hepatitli hastada diazepam yarı ömrünün uzadığını, klirensinin azaldığını ve bunun diazepamın ekstraksiyonunda bozulmaya bağlı olduğunu düşünmüşler, bu durumun hasta iyileştikten sonra düzeldiğini bildirmişlerdir. 9 sirozlu hastada diazepam yarı ömrünün iki kat uzadığı ve toplam plazma klirensinin azalması yanısıra başlangıç dağılımında (V_1) değişiklik olmaz iken sabit durum dağılımında belirgin olarak artma olduğunu ve bunun diazepamın albumine bağlanma özelliklerine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Sirozlu ve hepatitli hastalarda diazepam yarı ömrü ve karaciğer fonksiyon testleri arasında anlamlı bir korelasyon kuramadıklarını bildirmişlerdir(29).

Bizim çalışmamızda da, karaciğer hastalığı olan grupta 48. saatte serum benzodiazepin konsantrasyon yüzdesinin 27.8 ± 6.4 , kontrollerde 20.3 ± 9 olması ve aradaki farkın istatiksel olarak ileri derecede anlamlı olması karaciğer hastalığının diazepamın farmakokinetiği üzerinde önemli etkileri olduğunu düşündürdü. Klotz ve ark. elde ettikleri sonuçlar ve yorumlar bizim çalışma grubumuzun 48. saat benzodiazepin konsantrasyon yüzdelerindeki yüksekliği açıklamaktadır.

Tüm hastaların 48. saat benzodiazepin konsantrasyon yüzdelerine etken faktörleri saptamak için uyguladığımız stepwise regresyon analizi cinsiyet, hastanın ağırlığı ve albuminin total proteine oranının etken olduğunu gösterdi. Greenblatt ve ark. benzodiazepinlerin passif diffüzyon ile dağıldığını, diazepam ve dezmetildiazepam gibi yüksek lipofilik karaktere sahip olan benzodiazepinlerin yaşlılık, kadın olma ve obesite gibi adipoz doku ile vücut ağırlığı arasındaki oranın arttığı koşullarda dağılım volümünde uygunsuz bir artışa yol açtığını savunmuşlardır (19,20). Biz karaciğer hastası olan ve olmayan hastalarda yaş ile benzodiazepin düzeyleri arasında bir korelasyon göremedik.

Bütün bunların yanısıra 30.dakikada karaciğer hastalarında serum benzodiazepin düzeylerinin düşük olma nedenlerini açıklamaya çalışan teorilerden organlarda tutulma olasılığını gözönünde bulundurursak, zamanla bu organlardan salınma olasılığını, yani redistribüsyonu 48. saat bulgularımızı yorumlamada katkısı olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmanın verileri ışığında 3 önemli sonucun vurgulanması gerekmektedir.

1- Karaciğeri sağlıklı olan ve olmayan tüm hastalarda 0.15 mg/kg Diazepam intravenöz verildikten sonra SpO₂'de belirgin azalma gözlenmiştir. İntravenöz diazepam uygulamasında solunum parametrelerinin iyi izlenmesi ve acil solunum desteği olanaklarının bulundurulması gerekmektedir.

2- Karaciğer hastalarında normal bireylere oranla 30. ve 60. dakika serum benzodiazepin düzeylerinin düşük olmasına karşın ağır sedatif etkiye sebep olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu diazepamın santral sinir sisteminde tutulması ile açıklanabilir. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda sedatif amaçla verilecek diazepam ansefalopatiyi provoke veya taklit edebileceğinden düşük dozlarda kullanılmalıdır. Önerilebilecek diazepam 0.05-0.1mg/kg olabilir.

3- Karaciğer hastalarında 48. saat serum benzodiazepin oranları karaciğeri normal olan şahıslara göre yüksek bulunmuştur. Karaciğer hastalarında tekrarlayan dozlarda kullanımında birikime yol açabileceğinden, pratikte biz anesteziistler için yoğun bakım koşullarında karaciğer komalarında veya karaciğer hastalarının postoperatif bakımları sırasında diazepamın uygun bir sedatif olmadığı düşünülebilir.

ÖZET

Bu çalışmada ilaçların farmakolojik etkilerini primer olarak etkileyen organlardan biri olan karaciğerin hastalıklarında anestezide sıklıkla kullandığımız diazepamın farmakolojik ve klinik etkilerini karaciğeri normal olan şahıslarla karşılaştırmayı amaçladık .

Fentanilin yıkımı karaciğerde olmasına rağmen karaciğer hastalıklarında farmakokinetik değişikliklerinin olmaması ve diğer sistem fonksiyonlarına minimal etkisi nedeniyle çalışma sırasında diazepamla kombine olarak kullanılması yeğlendi.

Çalışma kapsamına diagnostik nedenle veya karaciğer transplantasyon adayı olup evreleme amacıyla laparoskopi uygulanan 20 hasta alındı. Karaciğer biyopsi sonuçlarına göre; kontrol grubunu karaciğeri normal 10 olgu, çalışma grubunu ise karaciğer hastası 10 olgu oluşturdu. İşlem öncesi hospitalizasyon süresinde fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri yapılan hastaların, ameliyathanede "p" bulma testi uygulandıktan sonra bazal kan basınçları, kalp atım sayıları, SpO₂ ve solunum frekansları kaydedildi. Diazepam 0,15mg/kg İV verildi. Birinci ve

5. dakikada ölçümler tekrarlandı. Sedasyon düzeyi tespit edilmesinin ardından 1.5 mikrog/kg Fentanyl İV verildi ve laparoskopi alanına lokal anestezi madde infiltrasyonu uygulandı. Beşer dakika aralıkla işlem bitimine kadar ölçümler tekrarılandı. 24. saatte uyuma isteği ve amnezi sorgulandı. Diazepam verilışinden 30, 60 dakika, 24, 48 saat sonra kan örnekleri alınarak serum benzodiazepin düzeyleri tayin edildi.

Çalışma grubunda 10.ve 15. dakikada ortalama arter basınçlarında artma saptanırken, kalp atım sayıları her iki grupta stabil seyretti. Solunum frekansında çalışma grubunda 5. dk. da bazal değerlere göre anlamlı düşüş gözlemlendi. Her iki grupta İV diazepam enjeksiyonundan sonra SpO₂ değerlerinde ileri derecede anlamlı düşüş kaydedildi ve maske ile O₂ verilme gereği duyuldu.

Çalışma grubunda kontrollere oranla sedasyon skorları anlamlı derecede yüksekti. Amnezi, postoperatif uyuma isteğinde artış ve uyanıklık insidensleri iki grup arasında farklılık göstermedi.

Karaciğer hastalığı olan olgularda 30. dk. serum benzodiazepin düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı. Çalışma sırasında araştırılan parametreler içinde karaciğer hastalığının bu düşüklükte istatistiksel olarak anlamlı tek faktör olduğu görüldü.

Serum düzeyinin en yüksek olduğu değer %100 kabul edilip diazepam verildikten 48 saat sonra yapılan ölçüm buna oranlandı ve 48. saat konsantrasyon yüzdesi elde edildi. Bu değer karaciğer hastalığı

olanlarda belirgin yüksek olduğu, diğer etken faktörlerin cinsiyet, serum albumin düzeyi ve hasta ağırlığı olduğu saptandı.

Bu çalışma sonucunda diazepam verilen tüm hastalarda SpO₂ monitorizasyonunun ve acil solunum desteği olanaklarının el altında bulunması gerektiği karaciğer hastalarında 0.15 mg/kg diazepam dozunun santral sinir sisteminde yüksek oranda tutularak ağır sedatif etki yapması nedeniyle daha düşük dozda kullanılmasının uygun olacağı ve diazepamın atılımının karaciğer hastalarında gecikmesi nedeniyle birikebileceğinden, postoperatif sedasyon amacıyla çok dikkatli kullanımı gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Andrews CJH, Prys-Roberts C, Fentanyl- A review. Clinics in Anaesthesiology, Vol 1. No. 1 April 1983
- 2- Baldesarini RJ. Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders, In Gilman AG, Goodman LS, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. Macmillan Publishing Company London s.433-437 1985
- 3- Bass NM., Williams RL Hepatic Function and Pharmacokinetics. In Zakim D. , Boyer T.D. Hepatology Vol. 1 Saunders Company 1990 s. 250
- 4- Bell GD, Morden A, Coady T, Lee J, Logan RF. A Comparison of Diazepam and Midazolam as Endoscopy Premedication Assessing Changes in Ventilation and Oxygen Saturation. Br. J. Clin. Pharmacol 26(5) s.565-600 1988
- 5- Berggren L, Eriksson I, Mollenholt P, Sunzel M. Changes in Respiratory Pattern After Repeated Doses of Diazepam and Midazolam in Healthy Subjects. Acta Anesthesiol. Scand. 31(8) s. 667-672 1987
- 6- Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Clinical Depression of the Central Nervous System Due to Diazepam and Chlordiazepoxide in Relation to Cigarette Smoking and Age The New Eng J Med vol 288, no 6 s. 277-280 1973
- 7- Bovill JG. Opioid Anaesthesia. In Kay B. Total Intravenous Anaesthesia Elsevier Science Publishers Amsterdam s.81-102 1991
- 8- Braestrup C, Schmiegen R, Neef G, Nielsen M, Petersen EN. Interaction of Convulsive Ligands with Benzodiazepine Receptors. Science vol 216, June s. 1241-1243 1982
- 9- Braunstein MC. Apnea with Maintenance of Consciousness Following IV Diazepam . Anesth Analg. vol58 No.1 1979
- 10- Brown B.R. Anesthesia in Hepatic and Biliary Tract Disease Davis Company Philadelphia s.67-92 1988
- 11- Cano J.P. Clinical Pharmacokinetics of Benzodiazepines. In Tiengo M, Cousins MJ, Progress in Anesthesiology Vol 3, Pharmacological Basis of Anesthesiology Clinical Pharmacology of New Analgesics and Anesthetics, Raven Press Newyork s. 50 1983

- 12-Catchlove RFH, Kafer ER. The effects of Diazepam on the Ventilatory Response to Carbon Dioxide and the Steady-state Gas Exchange. *Anesthesiology* vol 25 no 1 s9-13 1971
- 13- Dixon RA, Thornton JA. Tests of Recovery from Anaesthesia and Sedation: Intravenous Diazepam in Dentistry. *Brit. J. Anaesth.* 45 s. 207-215 1973
- 14- Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. s. 76-78 1991
- 15- Fessel JM, Conn HO, An Analysis of the Causes and Prevention of Hepatic Coma. *Hepatology* vol 62 no 1 s. 191 1991
- 16- Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory Depression by Midazolam and Diazepam. *Anesth.* 53 s. 491-497 1980
- 17- Gelman S, Anesthesia for the patient with liver disease. In Barash PG *ASA Refresher Course*, JB Lippincott Company Philadelphia s.88, 1992
- 18- Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, Sellers EM, Schader RI. In vitro Quantification of Benzodiazepine Lipophilicity: Relation to in vivo Distribution. *Br. J. Anesth.* 55, 985 1983
- 19- Greenblatt DJ, Sellers EM, Schader RI. Drug Disposition in Old Age. *The New Eng J Med* Vol 306 No 18 s. 1081-1088 1982
- 20- Greenblatt DJ, Schader RI, Benzodiazepines. *The New Eng J Med.* vol 291 no 19, s1011-1015 1974
- 21- Gross JB, Smith L, Smith TC. Time Course of Ventilatory Response to Carbon Dioxide after Intravenous Diazepam. *Anesthesiology* 57 s.18-21 1982
- 22- Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl Pharmacokinetics in Anesthetized Patients with Cirrhosis. *Br. J. Anaesth.* 54 s. 1267-1270 1982
- 23- Hamdy NA, Kennedy NJ, Nicholl J, Triger DR. Sedation for Gastroscopy: A Comparative Study of Midazolam and Diazepam in Patients with and without Cirrhosis, *Br. J. Clin. Pharmacol(abst)* Dec; 22(6): 643-647 1986

- 24- Hartung HJ, Tolksdorf W, Osswald PM, Kammerer T. Der Einfluss von Flunitrazepam, Diazepam und Benzocetamin bei Kontinuierlicher Applikation auf die Blutgase bei Plexus-anaesthesien. *Pract. Anaesth.*14:47-51 1979
- 25- Harvey SC Hypnotics and Sedatives. In Gilman AG, Goodman LS, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7th ed. Macmillan Publishing Company London s.339-351 1985
- 26- Kanto J. Benzodiazepines as Oral Premedicant. *Br. J. Anaesth.* 53: 1179-1188; 1981
- 27- Kanto J, Maenpaa M, Mantyla R, Sellman R, Valovirta E, Effect of age on the Pharmacokinetics of Diazepam in Conjunction with spinal anesthesia , *Anesthesiology* 51: 154-159 , 1979
- 28- Kay B. Opioid Supplements in Total Intravenous Anaesthesia. in *Total Intravenous Anaesthesia* Elsevier Science Publishers Amsterdam s.103-124 1991
- 29- Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S, Wilkinson GR The Effects of Age and Liver Disease on the Disposition and Elimination of Diazepam in Adult Man , *J. Clin. Invest.* 55: 347-358 1975
- 30- Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Coudere E, Farinotti R. Effects of Diazepam and Midazolam on Baroreflex Control of Heart Rate and on Sympathetic Activity in Humans. *Anesth Analg.* 65; s. 113-114 1986
- 31- Mc Common RL, Hildenberg JC, Stoelting RK. Hemodynamic Effects of Diazepam and Diazepam-nitrous Oxide in Patients with Coronary Artery Disease. *Anaesth Analg.* 59 s. 438-441 1980
- 32- Miller DL, Wall RT. Fentanyl and Diazepam for Analgesia and Sedation During Radiologic Special Procedures, *Radiology* 162; s. 195-198; 1987
- 33- Mora CT, Torjman M, White PF. Effects of Diazepam and Flumazenil on Sedation and Hypoxic Ventilatory Response. *Anesth Analg.* 68 s. 473-478 1989
- 34- Nilsson A. Benzodiazepines and Their Reversal, in Kay B. *Total Intravenous Anaesthesia* Elsevier Science Publishers Amsterdam s.57-64 1991

35- Samson Y, Bernau J. Cerebral Uptake of Benzodiazepines Measured by Positron Emission Tomography in Hepatic Encephalopathy New Engl J Med Feb p. 414 1987

36- Schafer DF, Jones EA, Hepatic Encephalopathy. Zakim D. , Boyer T.D. Hepatology Vol. 1 Saunders Company 1990 s. 454-465

37- Schafer DF, Fowler MJ, Munson PJ, Thakur AK, . Gamma-aminobutyric acid and Benzodiazepine Receptors in in Animal Model of Fulminant Hepatic Failure. J Lab. Clin. Med. vol 102 No 6 s.870-879

38- Schenker S, Hoyumpa AM, Wilkinson GR, The Effect of Parenchymal Liver Disease on the Disposition and Elimination of Sedatives and Analgesics. Med Clin. North Am. 59:887-896 1975

39- Schull HJ, Wilkinson GR, Johnson R, Schenker S. Normal Disposition of Oxazepam in Acute Viral Hepatitis and Cirrhosis, Ann Intern Med 84: 420-425, 1976

40- Stoelting RK, Pharmacology and Physiology in Anaesthetic Practice. JP Lippincott Copany Philadelphia s. 120-125 1987

41- Sunzel M, Paalzow I, Berggren L, Eriksson I, Respiratory and Cardiovascular Effects in Relation to Plasma Levels of Midazolam and Diazepam. BR. J. Clin Pharmacol. 25(5) s.561-569, 1988

42- Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ, Drugs in Anaesthetic Practice. Butterworth Heinemann Oxford s.92-95 1991

43- Way WL, Trevor AJ Pharmacology of Intravenous Nonnarcotic Anesthetics. In Miller RD Anesthesia 2nd ed. Churchill Livingstone London 799-812, 1986

44- Wood M, Anesthesia , Pharmacokinetics and Variability of Human Drug Respons. In Barash PG. ASA Refresher Course JB Lippincott Company Philadelphia s. 224 1992.