

99782

7
133

T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
BİLİM DALI

**FLUNİTRAZEPAM'IN (ROHYPNOL RO-5-4200)
SOL VENTRİKÜL PERFORMANSINA ETKİSİNİN
SİSTOLİK ZAMAN İNTEVALLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DOÇENTLİK TEZİ

Dr. Belkıs Tanrıverdi

ESKİŞEHİR - 1982

Anadolu Üniversitesi
Eskişehir

İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR	31
TARTIŞMA	44
SONUÇ	52
ÖZET	54
KAYNAKLAR	55

G İ R İ Ő

Genel anestezi uygulaması ve küçük cerrahi girişimlerin vazgeçilmez ilaçları olan damar içine verilen (I.V) indüksiyon ajanları, anestezinin en fırtınalı devresini hızla ve kolaylıkla geçiştirerek hasta için hoş, anestezi için de uygulama kolaylığı sağlayan bir ortam yaratmaktadır.

Kloral Hidrat'ın ilk kez 1872'de Pierre-Cyprien Ore⁸ tarafından I.V indüksiyon ajanı olarak kullanılmasından günümüze kadar bir çok ajan bu amaç için uygulanmıştır. Bu ajanlar arasında alkol, kloral hidrat gibi alifatik bileşikler; barbütiratlar, opiatlar, steroidler, ogünol ve Phencylidin gibi aromatik bileşikler; Fenotiazin grubu nöroleptikler sayılabilir. Bunların hiç birisi her yönü ile ideal bir I.V indüksiyon ajanı olarak kabul edilmemesine karşın, bu grubun en popüler olanı hiç kuşkusuz kısa etkili olan barbitüratlardır. Bu amaç için barbitüratlar o kadar çok benimsenmiştir ki, bir çok kişi tarafından I.V anestezi, barbitüratlarla eř anlamlı olarak kullanılmaktadır. Ancak bu denli popüler olmasına karşın barbitüratlar, yine de ideal bir I.V indüksiyon ajanı olarak kabul etmek güçtür. Çünkü bir anestetik ajanın ideal kabul edilebilmesi için en azından toksik etkisinin kardiovasküler ve solunum sistemine olan baskılayıcı etkisinin en az olması gerekir. Oysa ki, barbitüratların en önemli komplikas-

yonları kardiovasküler ve solunum sisteminde baskılama yapmalarıdır^{3,46}. Bu açıdan bakıldığında barbitüratları ideal kabul etmek güçtür. Bu nedenle bu alandaki çalışmalar süregelmekte olup şimik ve fizyolojik etkileri ile güvenlik sınırları çizilen yeni ajanların araştırılması devam etmektedir. Bu çalışmaların sonucu olarak anestezi alanına giren en yeni I.V indüksiyon ajanları Benzodiazepinlerdir.

Benzodiazepin deriveleri içinde anestezi alanına giren en yeni ajan ise Flunitrazepam (Rohypnol) dır. Flunitrazepamın 1972 yılında Vega tarafından anestezide indüksiyon ajanı olarak kullanılmasından bu yana, ajanın etkileri araştırılmakta, yan etkilerinin aydınlatılmasına çalışılmaktadır^{4,6,37}.

Yayınlarda Flunitrazepamın doğuştan ve edinsel kalb hastalıklarında kardiovasküler etkilerinin araştırıldığı, geriatric hastalarda Fentanyl ile birlikte kullanıldığında hemodinamik değişikliklerin değerlendirildiği bildirilirken, sol ventrikül performansını nasıl etkilediğini gösteren yeterli açıklayıcı bilgiye rastlanılmamaktadır^{20,37}.

Bu görüşten hareket ederek Flunitrazepamın kalb fonksiyonuna olan etkisinin hastaya zarar vermeden, noninvazif yöntemlerden en basit ve kolay uygulanabileni olan sistolik zaman intervallerinin ölçümlerini kullanarak araştırmak amacı ile bu çalışma planlanmıştır.

Çalışmanın amacı Flunitrazepamın sol ventrikül performansına etkisi ve I.V indüksiyon ajanlarından Pentothal ve Ketamin ile karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Tarihsel Gelişim:

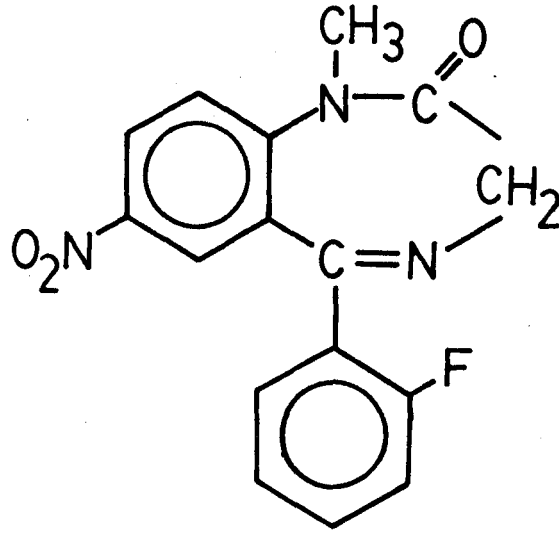
1933 yılında sentezi yapılan benzodiazepinin deney hayvanlarındaki çalışmalarında, kas gevşetici, antistriktinel etkisi ve spinal refleksleri bloke edici özellikleri ortaya konmuştur¹⁷. Daha sonraki deneysel çalışmalarla, çok küçük dozlardaki benzodiazepinlerin hayvanları uysallaştırdığı gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında yapılan klinik araştırmalarda, benzodiazepinlerin dozla ilgili olarak sedatif, kas gevşetici ve antikonvulsif etkileri olduğu kesinlik kazanmıştır. Başlıca benzodiazepin deriveleleri olan nitrozepam (Mogadon), diazepam (valium) ve oxazepam (serax) bugün klinikte kullanılmaktadır. Bu tarihsel gelişim sürecinde bir benzodiazepin türeviden olan diazepam, klinik uygulama yanında anesteziye en geniş kullanım alanı bulmuştur. Amnestik, anksiyete ve gerginliği semptomatik olarak azaltıcı etkisinden dolayı ameliyata hazırlanan hastaların anestezi öncesi medikasyonunda üstünlüğünün kanıtlanmasına karşın, intravenöz anestetik ajan olarak ancak diğer intravenöz ajanların kontrendike olduğu durumlarda kullanılmasının uygun olacağı önerilmiştir⁸.

Benzodiazepinler grubuna katılan en yeni bileşik ise flunitrazepam olup, 1972 yılından bu yana anesteziyoloji alanına

girmiştir. Ancak bu ajanın farmakolojik etkilerini gösteren çalışmalar devam etmektedir.

Flunitrazepam (Rohypnol, Ro-5-4200):

Flor içeren bir benzodiazepinin derivesi olan flunitrazepam, kimyasal yapısı bakımından flurozepam ve nitrazepam ile yakın ilişkilidir⁴. Kapalı formülü $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ olup açık formülü Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil : 1- Flunitrazepamın Açık Formülü

5-(O-flourphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7 nitro-2H-1,4 benzodiazepine-2. on.

Çözücü madde aracılığı ile enjektabl şekle sokulan flunitrazepam, 1 ml'sinde 2 mg flunitrazepam ve 30 mg benzylalkol içeren (antimikrobik koruyucu madde) 1 ml'lik ampulleri ve bunun yanında 1 ml.lik sulandırıcıları bulunan 5 ya da 25 ampul içeren ambalajlarda bulunur. Çözücü maddesi propylenglycol'dur. Bu madde hypersensivite reaksiyonlarından sorumlu tutulmaktadır¹⁸. Bu çö-

zücü aynı zamanda diazepamın da çözücü maddesi olup enjeksiyon yerindeki ağrıdan sorumlu tutulmaktadır.

Enjeksiyona hazır flunitrazepam solüsyonunda propylenglycolden başka dehydrate alkol, benzyl alkol ve asetik asit de bulunur. Bu solusyonun pH 4.3 ± 0.5 dir. İlacın direkt I.V yapılması veya set içinden hızla verilmesi ile tromboflebit görülme olasılığı vardır⁴⁰.

Metabolizma:

Flunitrazepam, verilen doza bakılmaksızın kas içine ve oral verildikten 60-90 dakika sonra plazmada en yüksek düzeye ulaşır. 0.5-1 mg dozda I.M. ve oral verildikten 15 dakika sonra plazmada ng/ml olarak ölçülebilir düzeylerde bulunur. I.M. verildikten 60 dakika sonra plazmada 3.31 ng/ml ile en yüksek düzeye ulaşırken, oral yolla bu süre 90 dakikaya çıkar ve ulaşılan en yüksek değerde ancak 2.5 ng/ml dedir. Yüksek dozda ise (2 mg) verilmiş yoluna bakılmaksızın 60 dakikada en yüksek değeri olan 24.60 ng/ml'a çıkar⁵.

Anestezi de kullanımı sırasında plazma konsantrasyonunu güvenlik sınırları içerisinde tutmak için yapılan son derece duyarlı ve özel gaz kromatografik analizler sonucunda terapötik güven sınırı flunitrazepam için 25-300 ng/ml, metaboliti olan desmethylflunitrazepam için ise 300-25 ng/ml kabul edilmiştir¹⁴.

Flunitrazepamın eliminasyonu yavaş, ortalama yarı ömrü α fazı için 3.5 saat, β için ise ortalama 19 saattir.

Flunitrazepam azot gruplarının amin grubuna redüksiyonu, desmetilizasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Başlıca metabolizma ürünleri 7-amino derivativesi ile desmethyl derivativesidir. Metabolitlerinin farmakolojik bakımdan etkileri azdır ve yarılanma ömrü flunitrazepaminkinden uzundur. Bunun sonucu olarak da vücutta birikme görülür. Vücuttan atılımı böbrekler yolu ile olur¹⁵.

Farmakolojik Etkileri:

Flunitrazepam diğer benzodiazepinler gibi küçük dozlarda anksiyete, korku ve endişe duygusunu yatıştırarak sükunet ve sedasyon meydana getirir. Doza bağlı olmak üzere omirilikteki ara nöronlar üzerine etkileri ile çizgili kaslarda gevşeme yaparlar. Büyük dozlarda sersemlik, uykuya meyil ve motor inkoordinasyon ortaya çıkar. Ayrıca dikkat, uslam ve zihinden hesap yapma gibi intellektüel yeteneklerde ve reaksiyon yeteneğinde azalma yapabilir. I.V verilisinden sonra sedatif hipnotik ve amnestik etkileri ön plana çıkar^{4,6,15,34}.

Flunitrazepamın I.V verilmesinden sonra retrograd ve anterograd amnezi görülme olasılığı çok yüksektir. Bu oran %74-81 ile %95 arasında değişmektedir^{6,34,17}.

Benzodiazepinlerle hayvanlarda yapılan norofizyolojik deneylerin sonucunda, limbik sistemin etkilenmesi ile yukardaki tüm özelliklerin olabileceği belirtilmiştir. Özellikle limbik sistemin hipokampus bölgesindeki nöronların spontan deşarj frekansını değiştirmedikleri fakat hipokampusun elektriksel olarak uyarılması sonucu bu nöronlarda oluşan ve uzun süren post-deşarjları (afterdischarge) inhibe ettikleri gösterilmiştir.

Düşük dozlarda benzodiazepinlerin mezodiansefalik retiküler formasyonunun uyarılması sonucu oluşan kortikal aktivasyonu önlemedikleri fakat yüksek dozlarda kortikal aktivasyonu baskıladıkları gösterilmiştir¹⁸. Flunitrazepamın da düşük dozlarda korteks ve retiküler aktive edici sisteme dokunmadan limbik sistemin hipokampus bölgesini etkiledikleri, yüksek dozlarında ise retiküler formasyonu baskıladığı sanılmaktadır²¹. Bunu açıklayan bazı olasılıkların başında Flunitrazepamın GABA mimetik etkisi gelmektedir. GABA: Gammaaminobutirik asid, amino asit mediatörleri için de adından en fazla söz edilen santral sinir sistemi inhibitör mediatörüdür. Flunitrazepamın GABA'ya benzer etki ettiği sanılmaktadır. Ayrıca, beyindeki sinir uçlarındaki veziküllerde serotonin birikmesini artırarak santral sinir sistemini baskıladığı ya da glisin reseptörlerinin üzerinde agonist etkisi olduğu sanılmaktadır²¹.

Kardiovasküler sisteme etkisi:

Flunitrazepam kardiovasküler sistemi baskılayarak hipotansiyon ve bradikardi meydana getirmektedir⁷. Ancak bu etkinin normal kişilerde önemsenemeyeceği belirtilmektedir. Hipertansif ve kardiyak hastalarda kan basıncında 10-30 mm Hg düşmeye, kalp hızında ise 5-25 dakikada azalmaya neden olacağı ve bu depressif etkinin diazepamdan pek farkı olmadığı nabız hızında meydana gelen azalmanın, uyku sırasında vagal tonusun artmasından ileri geldiği belirtilmiştir⁴⁰.

Cerrahiye giden geriatrik hastalarda uygulanan Flunitrazepam + Fentanil anestezisinde, kan basıncında meydana gelen düş-

menin önemli olduğu, iyi doz ayarlanması ve kan basıncındaki düşmelerin patogenezi ve bu düşüşün farmakolojik yöntemlerle giderilmesinin iyi bilinmesi gerektiği vurgulanmıştır²⁰.

Flunitrazepamın, doğuştan edinsel II-IV dereceden kalb hastalığı olup kardiyak cerrahiye giden hastalarda, ekstrakorporal dolaşım sırasında kardiyak fonksiyonları araştırılmış, negatif inotropik etkisinin olmadığı ancak kardiyak indeksi, sol ve sağ atrium basıncını en az düzeyde değiştirdiği, periferik vazodilatasyon meydana getirdiği saptanmıştır³⁷. Clark⁶ ise Flunitrazepamın 0.03 mg/kg dozu ile önemli düşme olduğuna fakat düşüşün entübasyon ile düzeltilebileceğine dikkati çekmiştir. Ayrıca Flunitrazepam indüksiyonu sırasında aritmi görülme olasılığının az olduğu bildirilmiştir⁶.

Solunum Sistemine Etkisi:

Flunitrazepamın solunum sistemine etkisinin az olduğu, tidal havada biraz azalma yapmakla beraber solunum hızını değiştirmedeği ileri sürülmüştür^{7,40}. Diğer taraftan Clarke ve Lyons⁶ I.V verilmesinden sonra, atmosfer havasının solunması ile PCO₂ basıncında önemli yükselme ile birlikte PO₂ basıncında önemli düşme olduğunu bildirmiş ve bu değişikliklerin O₂ solumakla düzelebileceğine dikkati çekmiştir.

Flunitrazepam verilen doza bağlı olarak omurilikteki ara nöronlar üzerine etki ederek çizgili kaslarda gevşeme yapmaktadır. Bu özelliği ile anestezide kas gevşeticileri ile birlikte kullanıldığında nasıl etkileştiklerine açıklık getirilmeye çalışılmıştır.

Flunitrazepamın neostigmin gibi kolinesteraz aktivitesini inhibe ettiği ve non-depolarizan ajanlarla meydana getirilen kas bloğunu antagonize ettiği, fakat depolarizan ajanlarla meydana getirilen kas bloğunu potansiyelize ettiği ileri sürülmüştür²¹. Analjezik etkisinin olmadığı ancak narkotiklerle birlikte kullanıldığında bunların etkisini potansiyalize ettiği ileri sürülmüştür²¹.

Preanestetik Medikasyonda Kullanılışı:

Flunitrazepam trankilizan ve anksiyolitik özellikleri nedeniyle ile anestezi öncesi medikasyonda erişkinlerde ve çocuklarda rahatlıkla kullanılmaktadır. Operasyondan 90 dakika önce oral veya i.M 0.015-0.03 mg/kg verildiğinde yeterli bir sedasyon, %99 anestezi indüksiyonuna iyi cevap sağlar. Ancak sekresyonu önlemez. Bu nedenle de sekresyonu azaltıcı bir ajanla birlikte kullanılması önerilmiştir³⁴. Flunitrazepamın preanestetik kullanımından sonra kusma %71, solukluk %7 ve huzursuzluk gözlenmiştir¹⁵. Preanestetik ve i.v indüksiyon ajanı olarak kullanımını takiben anterograd ve retrograd amnezi görülme olasılığı yüksek, %74-81 arasındadır³⁴. Bu özelliği anestezi ve cerrahiden kolayca etkilenen özellikle çocuk hastalar için, diğer premedikasyon ajanlarına göre bir üstünlük sağlarken, uzamış amnezi, özellikle operasyondan saatlerce sonra hiç bir şey hazırlayamamanın poliklinik hastaları için bir dezavantaj olduğu ileri sürülmüştür³⁴. Bu uzamış amnestik özelliğin yaşla ilgili olarak arttığı, 60 yaşın üstündeki hastalarda çok fazla olduğu gösterilmiştir²⁹.

Anestezi İndüksiyonunda Kullanılışı:

Flunitrazepam yavaş etkili bir indüksiyon ajanıdır. 0.03 mg/kg I.V çok yavaş (ortalama 0.1 mg/saniyede) verilerek indüksiyon sağlanır. Erişkinlerde I.V verilişinden ortalama 50.8 saniye sonra, çocuklarda ise ortalama 63.8 saniye sonra göz kapağının kapandığı, kirpik ve korneal reflekslerin kaybolduğu gözlenmiştir^{4,21}. Bu süre pentothal ile karşılaştırıldığında oldukça uzun bir süre olarak dikkati çekmiştir.

İndüksiyon sırasında kan basıncı, nabız hızı ve solunum parametrelerinde değişiklik belirlenebilir. İndüksiyonu belirlemeden inhalasyon anestezisine geçiş sırasında eksitasyon olabilir. İndüksiyon dozunun ve bekleme süresinin yetersiz olması durumunda kan basıncı, nabız hızı değişiklikleri, yüzde terleme, göz yaşı sekresyonu ve vücut hareketleri gözlenir.

Flunitrazepamın Ketamin anestezisinden uyanma sırasında görülen delirium, hoş olmayan rüyalar ve anormal vücut hareketleri gibi psikomimetik yan etkileri önlediği ya da azalttığı bildirilmiştir. Flunitrazepamla kombine Ketamin kullanıldığında hastaların büyük çoğunluğunun bu rüyaları hatırlayamadıkları belirtilmiştir^{12,15,28,38}. Flunitrazepamın Ketaminin psikomimetik yan etkilerini önlemesinin limbik sistem üzerine etkileri ile olduğu sanılmaktadır. Çünkü Ketaminin bu bölgeyi uyarıcı etkisi vardır¹⁵.

Flunitrazepamın Ketamin anestezisinin kardiostimülan etkisini önlemede de kullanılabileceğini gösteren yayınlar vardır. Özellikle kalb hastalıkları, sistemik ve pulmoner hipertansiyonu olan kişilerde Ketamin anestezisi uygulanması düşünülmüyorsa, Flu-

nitrazepamla birlikte kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır⁴². Coronary by-pass gibi büyük açık kalb ameliyatlarından sonra görülen hipertansiyon ve titremeye bağlı olarak O₂ ihtiyacının artması sonucu myokardın etkilendiği durumlarda vazodilatasyon sağlamak amacı ile kullanılabileceği bildirilmiştir²⁶.

Ketamin (Ketalar, Ketajek):

Bir phencyclidine derivesi olup, hipnotik etkisi olmaksızın kataleptik analjezik ve anestetik etki oluşturur. Bu durum yüzeysel uyku ile kombine olmuş tam analjezi veya dissosiyatif anestezi olarak tanımlanır. Asit bir solüsyon olup pH 3.5-5.5 dir. Etki yeri M.S.S.de thalamoneokortikal sistem üzerinedir. Neokortex gibi assosiyasyon yolları ve talamus gibi subkortikal oluşumlar deprese olurken limbik sistem aktive olur.

Anestezi indüksiyonu sırasında istemsiz kas hareketleri tonik ve klonik kasılmalar olabilir. Uyanma sırasında psikomimetik yan etkileri görülebilir. Organizmada N. Demetilizasyon ve oksidasyona uğrayarak metabolize olur. Sistolik ve diastolik kan basıncını ve nabız hızını artırır. Kalb hızının artmasına bağlı olarak kardiyak debi artar ancak atım volümü değişmez²⁵.

Anestetik dozda yavaş verilirse solunum etkilenmez. Hızlı enjeksiyondan sonra kısa sürede artma görülebilir. Larenks ve farenks refleksleri kaybolmadığı için üst solunum yolu açık kalır.

Katemin anestezisinde larenks ve farenks refleksleri kaybolmadığından genellikle hava yolu açık kalır. İskelet kas dokusu bir miktar artar. Göz için basıncı sistemik kan basıncı artışına paralel olarak yükselir.

Organizmada N- demedilazasyon ve oksidasyona uğrayarak metabolize olur. Metabolizma ürünleri idrarla atılır.

Thispentine Sodium (Pentothal) :

Çok kısa etkili bir karbituratdır. Beyin korteksi ve assenden reticuler aktive edici sistemi deprese ederek anestezi oluşturur.

Verilen doza ve hıza bağlı olarak solunumu deprese eder. Solunum merkezinin CO₂'ye olan duyarlılığını azaltır.

Kardiovaskuler sistem üzerinde depressif etkisi vardır.^{8,9,18} Myokardın kasılma gücünü azaltır. Bu etki özellikle konstriktif geri kardif ve kalp yetmezliği gibi hemadinamiği bozulmuş kişilerde tehlikeli boyutlara ulaşabilir.

Periferdeki damarları genişletir. Kalp ve damarlar üzerine olan bu pressif etki sonucu kan basıncı düşer.

Karaciğer ve böbrekler üzerine direkt doksik etkisi yoktur. Ancak bu organların fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda etkisi uzar.

Göz içi basıncını ve intrakranial basıncı düşürür. Hızla placenta bariyerini geçer.

Thiopentone uygulamasını takiben, önce kalp böbrekler ve beyin gibi perifüzyonu iyi olan dokulara daha sonra perifüzyonu az olan (yağ dokusu) dokulara gider.

Thropentone'nun çoğunluğu karaciğerde olmak üzere böbrek ve kas dokusunda okside olarak medabolize olur. Metabolizma ürünleri böbreklerden atılır.

Myokard Performansı ve Sistolik Zaman Intervalleri:

Başlıca görevi organların ve dokuların dolaşımını sağlamak olan kalbin mekanik gücüne anestetik maddelerin etkilerinin iyi anlaşılabilmesi için önce bu mekanik gücü etkileyen faktörlerin bunları ifade eden birimlerin ve bu birimlerin nasıl örtüldüğünün bilinmesi gereklidir.

Kalbin mekanik gücünü, myokardı bir pompa olarak gösteren ve sonuç birimi olan dakika hacmi ve periferdeki kan akımı ile değerlendirmek yeterli değildir. Zira myokardın gücü sabittir ve istirahatte bu gücün bir kısmını kullanmaktadır. İhtiyaç durumlarında denge mekanizmaları bunu ayarlamaya çalışır.

Hemodinamik ölçümlerle sağlanan ve myokardın bir pompa olarak gücünü yansıtan ölçü birimlerinin başında kalb debisi ve kardiak indeks gelmektedir. Kalb debisi; kalbin dakika hacmi olup, atım hacmi x kalp hızı ile belirlenir ve birimi cc/dakikadır. Vücudun bir metrekaresine düşen debi miktarına "kalb indeksi" denir.

Atım hacmi diyastol sonundaki ventrikül hacminden, ejeksiyon sonundaki ventrikül hacminin çıkarılması ile elde edilir. Kalb atım hacmini aort köküne yerleştirilen akım ölçerlerle, elektromanyetik veya yüksek frekanslı ses prensiplerinden faydalanarak ölçmek olasıdır. Ancak bunu insanlarda uygulamak zor ve sıkıntılıdır. İnsanlarda gas kromatografik tetkiklerle, termodilüsyon, boya indikatör veya fick metodları ile indirekt yolla ölçmek olası ise de; bunun için arteryal ve santral kateterizasyon gerekmektedir⁹.

Myokardın gücünü gösteren dakika hacmini ve atım hacmini etkileyen faktörler şunlardır:

- Önyük (preload)
- Ardyük (afterload)
- Myokardın kasılabilirliği^{44,27,32}.

Önyük (Preload):

Venöz dönüş miktarı, diyastoldeki doluş basıncı ve ventrikül kasının diyastoldeki doluş karşısında genişleyebilme özelliği (komplians) ön yükü oluşturan faktörlerdir. Buna göre; ön yük sistolden önceki diyastolik gerilmeyi sağlayan etki olarak tanımlanabilir. Bu etki Frank-Starling Kanunu olarak bilinir¹⁹. Kalb tarafından pompalanan kan miktarını belirleyen major faktör venlerden kalbe gelen kan miktarıdır. Kalb otomatik olarak kendisine gelen kan miktarını arterlere atar. Bu nedenle kalb her an kendisini değişik miktarlarda gelen kan miktarına uydurmak zorundadır. Kalbin değişik kan miktarlarına intrinsik uyum yeteneğine Frank-Starling Kanunu denir. Frank 1895 de kasılma öncesi dias-

tolik hacim ve basınçtaki belli sınırlardaki artışın myokardın kasılma yanıtını değiştirebileceğini, Starling ise myokard yanıtında başlıca etkili faktörün sistol öncesi fibril uzunluğu olduğunu ileri sürmüşlerdir¹⁵. Bu kanuna göre; kalbin değişen kan akımına uyumunu sağlayan temel mekanizma şudur: Kalb boşluklarına fazla miktarda kan geldiğinde olduğu gibi, kalb kası fazla gerilirse, kas çok fazla artan bir kuvvetle kasılır. Bu yolla fazla kanı otomatik olarak arterlere pompalar. Yapılan çalışmalar, diastol sonu fibril uzunluğu, ya da diastol sonu basınç ve hacmin ön yükün göstergesi olarak kabul edilebileceğini göstermektedir¹⁰.

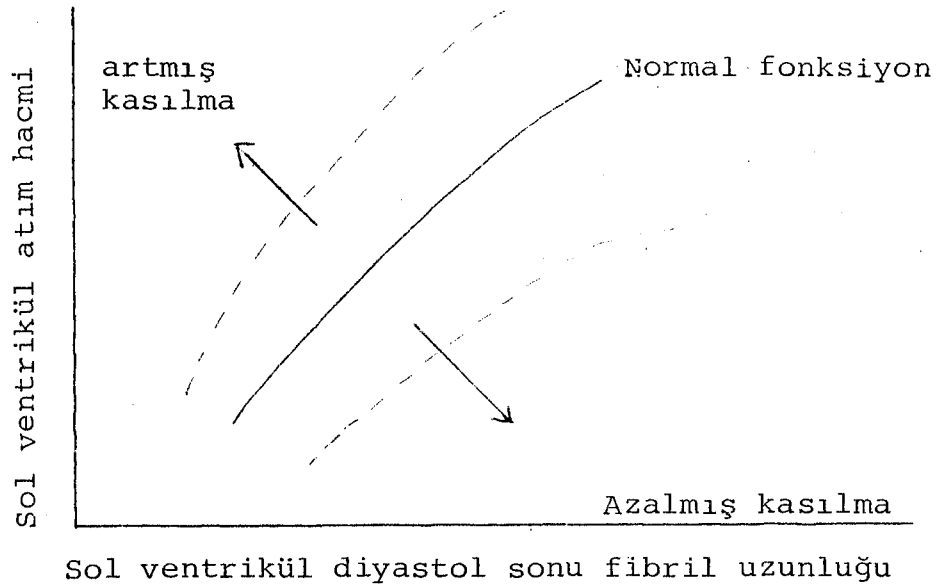
İnsanlarda ön yükü (preload) saptamak için yapılan çalışmaların çoğunda yalnız sağ atrial veya santral venöz basınç ölçülmüş olup, bu değerlerin tam olarak sol ventrikül değerlerini göstermeyeceği belirgindir. Son zamanlarda balonlu bir kateter yardımı ile pulmoner arterde pulmoner kapiller Wedge basıncının ölçülmesi, bu ölçümün sol ventrikül end-diastolik basıncına yakın olması nedeni ile ön yükün göstergesi olarak kabul edilebileceğini göstermektedir⁴¹.

Ard Yük (After Load):

Myokardın atım hacmini ve dolayısıyla dakika hacmini etkileyen ikinci faktörler aort basıncı ve periferik direnç olup ölçümü insanlarda daha kolay yapılmaktadır. Duyarlı aletlerle aort ya da daha az duyarlı arteriyel basıncın ölçümleri bu yük hakkında bilgi verebilir.

Myokardın Kasılabilirliği (Kontraktilite):

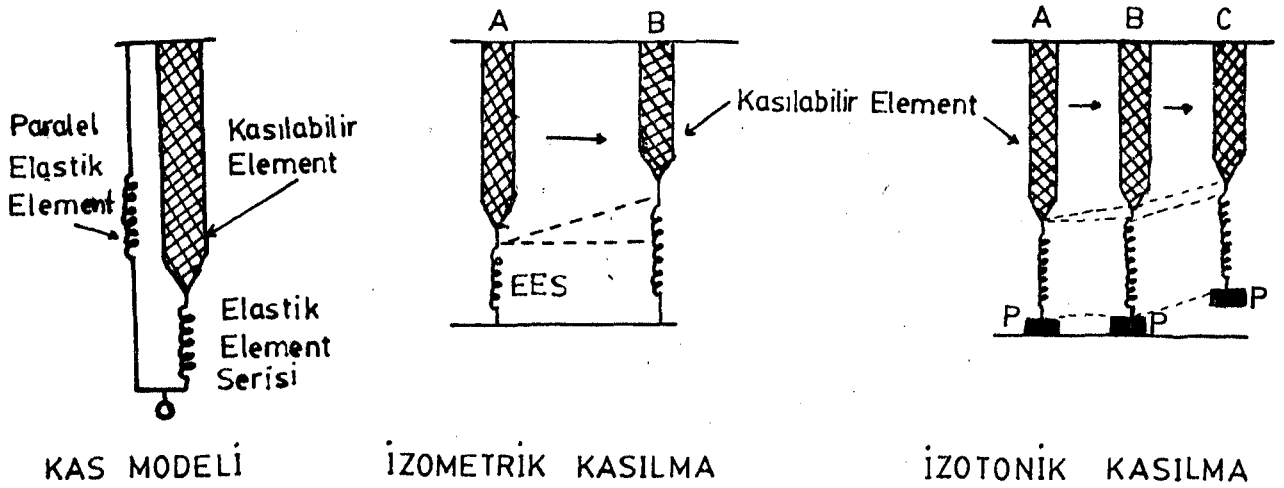
Atım hacmini etkileyen diğer önemli bir faktör de kalb kasının kasılabilme yeteneğidir. Kasılabilirlik myokard lifinin bir iç özelliğidir ve myokardın esas inotropik değeri olarak ifade edilir. Ön yük ve ard yük değişikliğinden ileri gelen myokard fonksiyonundaki kantitatif değişikliğe zıt olarak kasılabilirliğin artması myokard fibrillerinin kasılmasında kalitatif değişikliğe neden olur. Myokard kasılmasının iletimi ve gücü artar. Ventrikülün diastol sonu basıncı değişmez tutulduğunda, kasılabilirliğin artması ventrikül fonksiyon eğrisini sola ve yukarı kaydırır³⁶ (Şekil 2).



Şekil : 2- Sol ventrikül diastol sonu fibril uzunluğu ve sol ventrikül atım hacmi arasındaki ilişkiyi gösteren eğri.

Kasılabilirliğin artması kalbin atım hacminin arttırdığını göstermektedir. Kasılabilirliği etkileyen faktörler ise inotropik maddeler ve sempatik sinir sistemi aktivasyonudur. Kasılabilirliğin

ölçülmesi, sistol sırasında myofibrilin en yüksek hızının ölçülmesi ile olur (V max). Myokard gücünü göstermede kullanılan bu ölçü kalbi pompadan çok bir kas olarak değerlendirmektedir. Kalbin gücünü kas olarak değerlendirebilmek için, myokardı izole kas liflerinin yumağı kabul edip, klasik Hill Şemasına göre kas lifinin kasılabilirliğini açıklamak gerektir. Buna göre myokard kas lifi kuvvet oluşturabilen kasılabilir element, kasılabilir elementin kasılması sırasında pasif olarak gerilen seri elastik element ve kasılma için önemi olmayan ancak dinlenme gerilimi oluşturan paralel elementten oluşmuştur³⁶ (Şekil 3).



Şekil : 3- Hill Şeması EES : Seri elastik element

Kas uyarımınca kasılabilir element kasılmakta, seri element gerilmekte ve oluşan gerilim dış bağlantıya iletilmektedir. Kasın boyu, kasılabilir elementin kasılmasına karşın, seri elastik elementin gerilimi ard yükün uyguladığı dış gerilime eşit oluncaya dek değişmemektedir. Bu tip kasılmaya izometrik kasılma denir. İzometrik kasılmada kasın boyu aynı kalmasına karşın gerilimi artmaktadır. Bu kasılmada kas mekanik olarak iş yapmamaktadır. Kasın boyunda kısısalma ancak kasılmaya karşı koyan ard yük

gerilimi yenildikten sonra olmaktadır. Bu dönemdeki kısalmaya ise İzotonik kasılma denir. İzotonik kasılmada kas kasılıp boyunu küçültürken, gerilimi sabit kalmaktadır. Esasen izotonik deyimini tonusu değişmeyen anlamında kullanılır. Bu tip kasılma ile kas mekanik olarak iş yapar¹⁹. Myokard'da benzer şekilde kasılma devreleri olmaktadır. Ventriküllerin izometrik kasılma aşamasında ventrikül içi basıncı artmakta ancak hacim değişmemektedir (izovolümetrik kasılma). Daha sonra ise izotonik kasılmanın ortaya koyduğu iş ejeksiyon olmaktadır.

Kasılabilirlik kasın esas fonksiyon ölçüsü olarak kabul edilmiş ve myokardın kasılabilirliğini ölçmek için çeşitli ölçüler kullanılmıştır^{10,45,32,44}. Bunlar maksimal dp/dt , V_{max} , ejeksiyon fraksiyonları, maksimal kasılan lif hızı, kasılan elemanın maksimal hızı ve diğerleridir. Bu birimlerden en sık kullanılanı dp/dt ve V_{max} dır.

dp/dt :

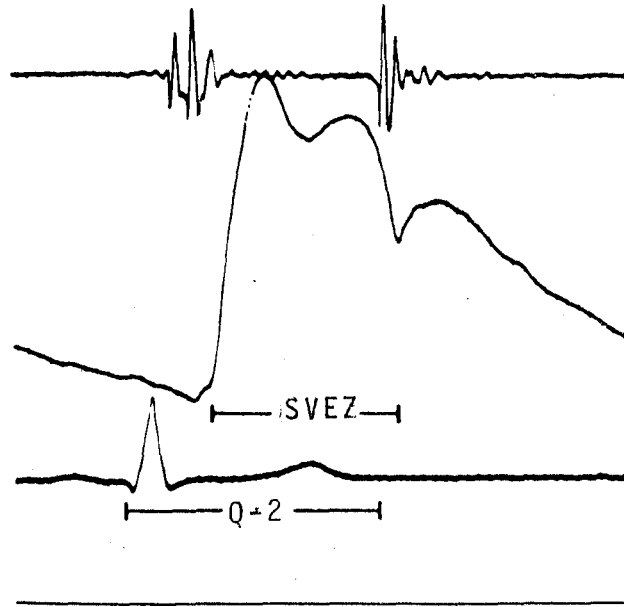
Sol ventrikül basıncının zaman biriminde artışı demektir. Kasılabilirliği değiştiren durumlarda dp/dt oranı değişmekte, dp/dt 'ye varış süresi uzamaktadır. Ön yük, ard yük dp/dt yi etkilemektedir. Bu nedenle kasılabilirlik için ideal değildir²¹. Ayrıca dp/dt nin hesaplanması için son derece duyarlı (high fidelity) kayıt aletlerine gerek vardır. Bunun yanında ventrikül kateterizasyonu da gerekmektedir¹⁰.

V max:

Kontraktıl elemanın, hipotetik elemanın 0 yükteki kasılma hızına "V max" denir. Diyastol sonundaki lif uzunluğuna bağılı olmaksızın kasılabilirlik hakkında bilgi verir. Klasik Hill modelinde uyarı geldiğinde, kasılabilir element kasılmakta ve kasılma belirli hızda olmaktadır. Kasılmanın hızı bu sırada kas kütlesinin karşılaştığı yük ile ilgilidir. Ventrikülde bu yük ventrikül içi basıncına bağılıdır. Yük arttıkça kasılma hızı azalmakta, yük azaldıkça artmaktadır. Bu izovolemik faz indeksi, ventrikülün epikardial yüzüne yerleştirilen son derece duyarlı aletlerle invivo ve invitro olarak ölçülebilir. Ancak insanlara uygulanabilmesi güçtür. Myokard fonksiyonunu ölçmek için kullanılan bu ölçümlerin saptanmasında uygulanan metodların teknik zorlukları yanında kardiyak kateterizasyonu gerektirdiğinden insanlar için de tamamen zarsız olduğu söylenemez⁴¹. Kardiyak fonksiyonlar hakkında invazif teknikler kadar başarılı olan, kolay tekrarlanabilen ve hastayı sıkıntıya sokmayan noninvazif yöntemler arasında, ekokardiografi balistokardiografi ve sistolik zaman intervalleri en başta gelenleridir. Bugün bu teknikler içinde en fazla uygulananı ise sistolik zaman intervalleridir^{32,43,44-46}.

Apexkardiogram, elektrokardiogram, fonokardiogram ve karotis arter nabız trasesindeki değerlendirmeden elde edilen sistolik zaman intervalleri hastayı sıkıntıya sokmadan dışardan yapılan uygulamalarla, kalb performansı hakkında değerli bilgiler verir. Elektriksel ve mekaniksel sistolik zaman intervalleri içinde en fazla kullanılanı fonokardiografi, elektrokardiografi ve karotis arter nabız trasesinin birlikte değerlendirilmesi ile elde edilen

sol ventrikül ejeksiyon zamanı (SVEZ), total elektromekanikal sistol (Q-2) ve Preejeksiyon periodu (PEP) dir. Bunların dışında Q-1 intervali, Q-EC intervali, Q-A₂ veya Q-P₂ intervali, izovolemik kontraksiyon zamanı, mekaniksel sistol, gerçek mekaniksel sistol, karotis nabız basıncının yükselmesi, ventrikül performansının değerlendirilmesinde kullanılan ve non-invasif metodlarla ölçülen sistolik zaman intervalleridir⁴⁴. Şekil 3'de sistolik zaman intervalleri görülmektedir.



$$PEP = (Q-2) - SVEZ$$

Şekil : 4- Q-2, SVEZ ve PEP'in elektrokardiografi, fonokardiografi ve karotis nabız trasesinin yazdırılışı ile elde edilmesi.

Total Elektromekaniksel Sistol (Q-2 veya Q-A₂):

Ventrikül depolarizasyonunun başlamasından aort kapağının kapanmasına kadar olan süredir. EKG'deki Q dalgasının başlangıcından 2. kalb sesinin aortik komponentinin ilk yüksek frekanslı dalgasına kadar olan sürenin hesaplanmasıyla ölçülür ve milisaniye olarak belirtilir. Bu interval ön yükten, ard yükten ventrikülün

kasılma durumundan, mitral ve aortik kapak lezyonlarından, iskemik kalb hastalığından, hipertansiyon, kardiyomyopati ve tüm inotropik ilaçlardan ve bunların yanında solunum, ventrikül dolma ve boşalma derecelerinden etkilenir⁴⁴. Kalb hızı ve kontraktilitedeki artış bu intervali kısaltırken, diyastolik aortik basıncın yükselmesi, bu intervali uzatır. Atım volümündeki artış ise ya etkilemez, ya da bu intervali kısaltır. Preejeksiyon periyodu ve sol ventrikül ejeksiyon periyoduna göre ön yük değişikliklerine karşı daha az hassastır. Pozitif inotropik girişimler Q-2 intervalini kısaltır³².

Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı (SVEZ):

Aort kapaklarının açılması ve kapanması arasındaki süredir. Trasedeki karotis nabız çıkışından, karotid çentiğe kadar olan uzaklığın ölçülmesi ile belirtilir ve milisaniye olarak ifade edilir. Sol ventrikül ejeksiyon periyodunun tümünü gösterir ve direkt olarak atım volümü ile ilgilidir. Ancak ön yük, ard yük, ventrikülün kasılabilirliği, mitral ve aortik kapak lezyonları, iskemik kalb hastalıkları hipertansiyon, kardiyomyopatiler ve tüm inotropik ajanlar bu intervali etkiler⁴⁸.

Atım volümünün artmasında olduğu gibi ön yük artırılarak veya ard yük azaltılarak sol ventrikül ejeksiyon zamanı uzatılabilir. Bu ilişki özellikle myokard kasılabilirliğinde herhangi bir değişiklik olmadığı zaman olur. Myokard fibrillerinin kasılma hızının artması, pozitif inotropik girişimler sol ventrikül ejeksiyon zamanını kısaltır³².

Myokard fonksiyonunu bu intervallerin süresine dayanarak değerlendirebilmek için, ventriküler fazları kısaltan inotropik ajanların (dijital gibi) bu intervali uzatan negatif inotropik ajanların (propranol gibi) ve plazma volümünü azaltarak sol ventrikül ejeksiyon zamanını kısaltan diüretik ajanların dışardan verilmemesi gerekir.

Preejeksiyon Periyodu (PEP):

Ventrikül depolarizasyonunun başlamasından aort kapağının açılmasına kadar olan süredir. EKG'deki Q dalgasından ikinci kalb sesinin aortik komponentinin ilk yüksek frekanslı titreşimine kadar olan süreden, sol ventrikül ejeksiyon zamanının çıkarılması ile ölçülür. Yani Q-2 den SVEZ'nin çıkarılması ile indirekt metoduyla ölçülür^{32,44,45}. Bu zaman intervali kalbin elektriksel aktivasyonunu ve aort kapağının açılması zamanına karşın gelişen basınç periyodunu da içerir. Bu nedenle preejeksiyon periyodu iki alt aralıktan oluşur. Bunlar elektromekanikal gecikme periyodu ve sol ventrikül basınç yükselme zamanıdır. Elektromekanikal gecikme periyodu; ventrikülün depolarize olması ile başlayıp, sol ventrikül basıncı yükselmeğe başlayınca sonlanır. Sol ventrikül basınç yükselme zamanı ise; sol ventrikülde basıncın yükselmesinden aort kapaklarının açılmasına kadar olan süredir. PEP periyodunu oluşturan bu iki alt aralıktan elektromekanikal gecikme periyodu geniş olarak çalışmamıştır³². Akut girişimlerde az değişir. Bunun aksine basınç yükselme zamanı bir çok değişikliğe hemen reaksiyon verir. Bu nedenle de elektromekaniksel gecikme önemsenmeyip, PEP değişiklikleri direkt olarak basınç yükselme zamanındaki değişikliklerle yansıtılır.

Sol ventrikül end-diastolik basınçtaki artma, aortik diastolik basınçtaki azalma ya da sol ventrikül basıncının yükselmesindeki hızlanma preejeksiyon periyodunda (PEP) kısalmaya neden olur. Bu üç faktörden herhangi birinde yukarıdakilerin aksine gelişme PEP'de uzamağa neden olur³². Sıklıkla bu faktörlerden bir veya ikisi, diğerinin PEP üzerindeki etkisini dengelemeye çalışırlar. Ön yükte meydana gelen artma Frank-Starling mekanizmasını harekete geçirerek sol ventrikül basıncının yükselme hızını artırır ve PEP'i kısaltır. Pozitif inotropik müdahaleler, örneğin beta adrenerjik reseptör aktive edici ajanlar kardiak glikozitler, glukagon, anksiyete ve egzersiz dozla ilgili olarak PEP'i kısaltırlar^{31,48}. Alfa adrenerjik reseptör aktivasyonu yapan ajanlar aortik diastolik basıncı yükselterek PEP'de uzamağa neden olurlar.

Sol ventrikül performansının değerlendirilmesinde kullanılan bu intervallere son yıllarda PEP/SVEZ oranı eklenmiştir. PEP/SVEZ oranının sol ventrikül performansının değerlendirilmesinde diğer parametrelerden daha iyi olduğu ileri sürülmüştür. Bu oran kalb hızından etkilenmediğinden değerlendirilmesinde regresyon eşitliği kullanılmamaktadır^{45,47}.

Sistolik zaman intervallerinin saptanmasında yaş, cins, pozisyon, solunum egzersiz ve en önemlisi de kalb hızının göz önüne alınması gerekmektedir. Kalb hızında meydana gelen değişiklikler regresyon eşitliği formülü oluşturularak düzeltilmektedir³².

Sistolik zaman intervallerine etkili olan faktörler Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo : 1- Sistolik zaman intervallerine etkili olan faktörler

Sistolik intervaller	Artma	Azalma
Total elektromekanikal sistol (Q - 2)	-Sol ventrikül iletim defektleri -Aort kapak hastalıkları -Arteryal basınçtaki artma	Pozitif inotropik ajan- lar
Sol ventrikül ejeksiyon zamanı SVEZ	-Arteryal basınçtaki artma -Venöz dönüşteki artma -Aort kapak hastalıkları	-Sol ventrikül disfonk- siyonu -Venöz dönüş azalması -Pozitif inotropik ajan- lar -Negatif inotropik ajan- lar
Preejeksiyon periyodu PEP	-Sol ventrikül dp/dt azalması -Sol ventrikül iletim defektleri -Arteryal basınçtaki artma -Venöz dönüşte azalma -Negatif inotropik ajanlar	-Aort kapak hastalıkları -Düşük sol ventrikül izo- volemik sistolik basınç -Arteryal basınçtaki düşme -Venöz dönüşteki artma -Pozitif inotropik ajanlar
PEP/SVEZ	-Negatif inotropik ajan- lar -Venöz dönüşte azalma -Sol ventrikül iletim defektleri -Sol ventrikül disfonk- siyonu	-Pozitif inotropik ajanlar -Venöz dönüşün artması -Aort kapağı hastalıkları

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümünde değişik tür cerrahi girişim uygulanan 58 hasta da yapıldı. Cerrahiye neden olan patolojisinin dışında hiç bir rahatsızlığı bulunmayan, özellikle kardiovasküler fizik ve laboratuvar bulguları normal kabul edilen olgular çalışma kapsamına alındı.

Toplam 58 hastanın, 38 i kadın (%65.51), 20 si erkek (%: 34,48) idi. Rastgele bir seçimle üç gruba ayrılan hastaların cins ve vücut ağırlıklarına göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo : 2- Gruplardaki hastaların sayısı, cins ve vücut ağırlıklarına göre dağılımı

Gruplar	Hasta sayısı	Cinsi		Ağırlık	
		Kadın	Erkek	K	E
Rohypnol	21	13	8	56,0 ± 8,3	59,2 ± 8,3
Ketamin	18	13	5	53,5 ± 12	71,6 ± 4,3
Pentothal	19	12	7	58,5 ± 3,9	66,5 ± 7,1
T o p l a m	58	38	20		

Olguların yaş grupları ve cerrahi bölümlere göre dağılımı Tablo 3 ve 4 de görülmektedir.

Tablo : 3- Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	Rohypnol	Ketamin	Pentothal
10 - 14	0	3	0
15 - 19	5	3	3
20 - 24	6	0	3
25 - 29	3	6	7
30 - 34	3	2	1
35 - 39	3	3	2
40 - 44	0	1	3
45	0	0	0
T o p l a m	21	18	19

Tablo : 4- Olguların cerrahi bölümlere göre dağılımı

Cerrahi bölümlere göre dağılımı	Rohypnol	Ketamin	Pentothal
Kadın-doğum	11	1	6
K.B.Ş.	2	2	-
Göz	-	-	1
Üroloji	1	-	4
Ortopedi	3	6	1
Genel cerrahi	4	6	5
Göğüs cerrahisi	-	3	1
Nöroşirürji	-	-	1

Çalışmamızda araç ve gereç olarak; İndüksiyon ajanlarının intravenöz verilmesinden sonra, anesteziye foregger anestezi makinası aracılığı ve yarı kapalı sistem ile fluomatic vaporizatörlerden yararlanarak devam edildi.

Sistolik zaman intervallerinin ölçümü için, electronics for medicine firmasının 6 kanallı VR₆ model fotografik kardiograf "simultrace recorder" kullanıldı. Kalb seslerini almak için PSA-23 model mikrofön kullanıldı. Karotis arter pulsasyonunu kaydetmek için iç çapı yaklaşık 2-3 cm olan huni şeklinde alıcı ile buna bağlı olan iç çapı yaklaşık 4 mm lik poliethylen PSA-23 basınç mikro fonu kullanıldı. Elektrokardiografi, fonokardiografi ve karotis kardiografisinin osiloskoptaki görüntüsünü fotografik olarak kaydetmek için, karanlık kutu ve bu kayıtlar için 12 cm genişliğinde kağıtlar kullanıldı.

Seçilen üç grupta indüksiyon ajanı olarak 1 ml sinde 2 mg flunitrazepam ve yanında 1 ml lik sulandırıcıları bulunan Rohypnol ampulleri ile 1 cc sinde 50 mg ketamin hidrokloride flakonlar ve 1 cc sinde 25 mg olan % 2.5 luk pentothal kullanıldı.

Yöntem:

İndüksiyon ajanlarının sol kalb performansına etkisinin araştırılmasına yönelik olan, bu çalışmada seçilen 58 hastanın pre-operatif vizitlerinde kendilerine yapılacak uygulama hakkında bilgi verilerek, hastaların bu girişim hakkındaki kuşukları ortadan kaldırılmaya çalışıldı. Hiç bir hastaya premedikasyon amacıyla ilaç uygulanmadı. Ameliyat odasına aç olarak alınan hastalara indüksiyon ajanı vermeden önce tüm hasta gruplarında ölçülecek

parametrelerin kontrol değerlerini almak için hastaların ekstremitelerine elektrokardiogramın elektrodları bağlandı. EKG derivasyonu olarak ventrikül depolarizasyonunun başlangıcı olan Q dalgasının en iyi gözleendiği derivasyon seçildi.

Fonokardiografik mikrofon 2. kalb sesini en iyi alacak şekilde prekordium üzerine yerleştirildi. Karotis arter pulsasyonunu kaydetmek için; baş karotis arterin en iyi palpe edilebilmesini sağlayacak şekilde sol veya sağ yana döndürüldü. Huni şeklindeki mikrofon el ile tutularak fazla basınç yapmadan karotis arter üzerine yerleştirildi. Karotis arter üzerine baskının kasıtsız olarak serebral kan akımında depresyona neden olabileceği düşüncesi ile hastaların öykülerinde karotid-vertebral arter hastalığı bulunup bulunmadığı soruşturuldu.

Kalıcı kayıt yapılmadan önce ekranda, elektrokardiografi, fonokardiografi ve karotis arter pulsasyonu osiloskopik olarak tetkik edildikten sonra, hastanın ekspiryumda kalmasına dikkat edilerek 50 mm/sn ve 100 mm/sn hızla fotografik kayıtlar yapıldı. Yapılan kayıtların sağlıklı değerlendirilmesi için osiloskopik tetkik sırasında aşağıdaki durumların açık ve belirgin olarak gözlenmesine çalışıldı:

- Temiz bir depolarizasyon başlangıcı, yani belirgin bir Q dalgası ve düz bir elektrokardiografi çizgisi,
- İkinci kalb sesinin aortik komponentinin en yüksek frekansının açık bir şekilde görölmesi,
- Karotis nabız trasesinde, trasenin yukarıya doğru çıkışının belirgin olması ve ikinci kalb sesine uyar çentiğin bariz olması.

Yukarıdaki özelliklere dikkat edilerek 50 mm/sn ve 100 mm/sn hızla kayıtlar yapıldı. Sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi. Bundan sonra hastalara el sırtından uygun bir vene girilerek %5 dextroz infüzyonuna başlandı. Sonra 21 hastaya 0.03 mg/kg rohypnol hesaplanarak infüzyon setinden çok yavaş olarak verildi. Hastaların uykuya geçmelerinden yaklaşık 1-2 dakika sonra hasta atmosfer havasını solurken, ikinci kez elektrokardiografik, fonokardiografik ve karotis arter pulsasyonlarının osiloskopik tetkiki sonucunda standartlara uygun kayıtlar yine 50 ve 100 mm/sn hızlarda yapıldı.

Pentothal grubunda da yukarıda anlatıldığı gibi ön kayıtlar yapıldıktan sonra 5-10 mg/kg pentothalin %2.5 luk solüsyonunun intravenöz verilmesi ile kirpik refleksi kaybolduktan sonra, ikinci kez tekrarlandı. Ketamin grubunda ise 2 mg/kg intravenöz ketamin verilmesini takiben gözlerde nistagmusun kesilmesinden yaklaşık 1-2 dakika sonra ölçümler tekrarlandı.

Tüm ölçümler 50 mm/sn ve 100 mm/sn hızlarda kaydedilerek, karanlık kutudaki ölçümler radyoloji departmanında banyo edilip kurutulduktan sonra değerlendirildi. Değerlendirmede; 100 mm/sn hızdaki kayıtlardan Q-2 intervali, SVEZ ve PEP hesaplanırken 50 mm/sn hızdaki kayıtlardan yalnız kalb hızı hesaplandı. Trase-lerin değerlendirilmesi aşağıdaki şekilde yapıldı:

Total Elektromekanikal Sistol (Q-2 Intervali):

EKG'deki Q dalgasının başlangıcından, fonokardigrafideki ikinci kalb sesinin ilk yüksek frekansına kadar olan sürenin hesaplanması ile ölçüldü ve milisaniye olarak belirlendi.

Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı (SVEZ):

Karotis nabız trasesinin tam yükselmeye başladığı başlangıç noktasından, karotis nabız trasesinin dikrot çentiğine kadar olan kısmının ölçülmesi ile hesaplandı ve milisaniye olarak belirtildi.

Preejeksiyon Periyodu (PEP):

Total elektromekanikal sistolden, sol ventrikül ejeksiyon zamanının çıkarılması ile hesaplandı. $PEP = (Q - 2) - SVEZ$ milisaniye

Ölçümler birbirini izleyen 5-10 atımın ortalaması alınarak hesaplandı. İndüksiyon öncesi ve sonrası sistolik zaman intervalleri Arnold M., Weissler ve arkadaşlarının 211 normal kişiden elde ettikleri lineer regresyon eşitliğinden oluşturulan kalb hızına göre düzeltme formülleri ile sistolik zaman interval indeksleri oluşturularak değerlendirildi⁴⁵. Sistolik zaman intervallerinin indeks değerlerini oluşturmak üzere kullanılan Arnold M., Weissler'in lineer regresyon eşitliği ve düzeltme formülleri Tablo 5 ve 6 da görülmektedir.

PEP/SVEZ değerlendirilirken kalb hızına göre düzeltme formülü uygulanmaksızın karşılaştırmalar yapıldı.

Tablo : 5- Arnold Weissler'in lineer regresyon eşitliği

KADIN	ERKEK
$Q - 2 = 549 - 2,0 \times \text{Kalb hızı}$	$Q - 2 = 546 - 2,1 \times \text{Kalb hızı}$
$SVEZ = 418 - 1,6 \times \text{Kalb hızı}$	$SVEZ = 413 - 1,7 \times \text{Kalb hızı}$
$PEP = 133 - 0,4 \times \text{Kalb hızı}$	$PEP = 131 - 0,4 \times \text{Kalb hızı}$

Tablo : 6- Sistolik zaman intervallerinin indeks değerlerinin saptanması için düzeltme formülü

KADIN	ERKEK
$Q - 2 I = Q - 2(S) + 2 \times \text{Kalb hızı}$	$Q - 2 I = Q - 2(S) + 2.1 \times \text{Kalb hızı}$
$SVEZ I = SVEZ(S) + 1.6 \times \text{Kalb hızı}$	$SVEZ I = SVEZ(S) + 1.7 \times \text{Kalb hızı}$
$PEP I = PEP (S) + 0.4 \times \text{Kalb hızı}$	$PEP I = PEP (S) + 0.4 \times \text{Kalb hızı}$

(Tabloda kullanılan I "indeks", (S) "Hastadan Saptanan Ölçümler" in kısaltılmış şekli olarak kullanılmıştır).

Yararlanılan İstatistiksel Yöntemler:

Çalışmada elde edilen değerlerin ortalama, standart sapma ve hataları belirlendi. Ortalamalar arası farkın önem denetimi için Student "t testi'nden" yararlanıldı. Olguların ilaç uygulamadan önce ve sonraki değerlerindeki değişim farkını saptamak için "Eşler Arası Farkın Önemlilik Testi" uygulandı. Elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart hata olarak belirtildi³⁹.

BULGULAR

Çalışmamızda 58 olgudan elde edilen bulgular toplu olarak Tablo 7,8,9'da sunulmuştur.

Tablo 7'de Rohypnol uygulanan 21 olguda ilaç verilmeden önceki ve sonraki sistolik ve diastolik kan basınçları, kalb hızı, sistolik zaman intervalleri ve indeksleri (Total elektromekanikal sistol Q-2 ve Q-2 indeksi, sol ventrikül ejeksiyon zamanı SVEZ ve indeksi, preejeksiyon periyodu PEP ve indeksi) ve PEP/SVEZ oranları görülmektedir.

Tablo 8'de Ketamin uygulanan 18 olguda ilaç verilmeden önce ve sonraki sistolik ve diastolik kan basınçları, kalb hızı, sistolik zaman intervalleri ve indeksleri (Q-2 ve Q-2 I; SVEZ ve SVEZ I; PEP ve PEP I) ve PEP/SVEZ oranları verilmiştir.

Tablo 9'da Pentothal uygulanan 19 olguda ilaç verilmeden önce ve sonraki sistolik ve diastolik kan basınçları, kalb hızı sistolik zaman intervalleri ve indeksleri (Q-2 ve Q-2 I; SVEZ ve SVEZ I; PEP ve PEP I) ve PEP/SVEZ oranları verilmiştir.

TABLO: 7- ROHYPNOL OLGULARINDAKİ TÜM BULGULAR

				KONTROL						ROHYPNOL						KONTROL İNDEKS			ROHYPNOL İNDEKS		
Prot.	Ad	Cins	Yaş	Q ₂	Svez	PEP	PEP/Svez	K. B	Nabız	Q ₂	Svez	PEP	PEP/Svez	K. B	Nabız	Q ₂ I	Svez I	PEP I	Q ₂ I	Svez I	PEP I
81545	S. C	E	15	345	265	80	0,30	130/70	74	334	241	92	0,38	100/70	90	500,4	390,8	109,6	522	394	128
102621	A. S	K	32	346	270	76	0,28	130/75	100	375	273	102	0,37	110/90	77	546	430	116	529	396,2	132,8
102091	O. G	E	20	386	278	108	0,38	130/80	82	376	266	110	0,41	100/60	92	558,2	417,4	140,8	569,2	422,4	146,8
103014	Z. E	K	38	405	276	129	0,46	130/90	98	407	268	139	0,51	120/90	90	601	432,8	168,2	587	412	175
78576	N. A	E	17	350	252	98	0,38	140/70	91	345	239	106	0,44	110/65	91	541,4	406,7	134,4	536,1	393,7	142,4
37788	E. S	K	20	332	240	92	0,38	120/80	105	360	245	115	0,46	110/70	100	542	408	134	560	405	155
67643	İ. Y	K	25	382	259	123	0,47	140/70	95	415	280	135	0,48	120/70	82	572	411	161	579	411,2	167,8
89890	İ. U	E	36	424	311	113	0,36	130/90	70	365	257	108	0,42	105/70	86	571	430	141	545,6	403,2	142,4
102159	G. Ç	K	22	393	293	100	0,34	125/65	68	375	278	97	0,34	115/60	77	529	401,8	127,2	529	401,2	127,8
102022	Z. Ö	K	16	326	238	88	0,36	110/70	114	362	250	112	0,44	90/60	100	554	420,4	133,6	562	410	152
101718	Z. Ö	K	24	388	291	97	0,33	135/70	92	376	277	99	0,35	110/70	92	572	438,2	133,8	560	424,2	135,8
14278	M. A	E	29	406	305	101	0,33	130/80	74	404	287	117	0,40	110/70	75	554	423,4	130,6	554	407	147
103072	M. A	E	16	341	257	84	0,32	120/70	102	357	246	111	0,45	110/45	100	555,2	430,4	124,8	567	416	151
35257	M. O	K	33	390	285	105	0,36	135/85	85	380	251	129	0,51	125/80	100	560	421	139	580	411	169
103362	M. Ö	E	20	392	290	102	0,35	130/80	80	374	265	109	0,41	120/60	90	560	426	134	563	418	145
101378	M. C	K	30	425	295	130	0,44	125/90	63	425	285	140	0,49	120/90	63	551	395,8	155,2	551	385,8	165,2
102061	F. C	K	29	361	260	101	0,38	120/70	97	385	269	116	0,43	105/60	78	555	415,2	139,8	541	393,8	147,2
103011	E. Ö	K	32	400	300	100	0,33	120/70	74	396	294	102	0,34	100/70	70	548	418,4	129,6	536	406	130
102444	Y. Ö	E	39	374	265	109	0,41	130/95	85	356	240	116	0,48	110/80	100	552,5	409,5	143	566	410	156
98502	K. A	K	15	313	235	78	0,33	120/60	100	335	230	105	0,45	100/50	104	513	395	118	543	396,4	146,6
101334	Z. Y	K	24	375	280	95	0,33	110/70	80	355	275	80	0,29	100/70	96	535	408	127	547	428,6	118,4

TABLO: 8- KETAMİN OLGULARINDAKİ TÜM BULGULAR

				KONTROL						KETAMİN						KONTROL İNDEKS			KETAMİN İNDEKS		
Prot.	Ad	Cins	Yaş	Q ₂	Svez	PEP	PEP/Svez	K. B	Nabız	Q ₂	Svez	PEP	PEP/Svez	K. B	Nabız	Q ₂ I	Svez I	PEP I	Q ₂ I	Svez I	PEP I
88004	N.Ü	K	14	360	280	80	0,28	110/70	83	355	265	90	0,33	130/100	86	526	412,8	113,2	523	399,4	123,6
84628	N.A	K	37	355	260	55	0,36	145/100	95	360	255	105	0,41	220/120	108	545	412	133	576	427,8	148,2
86662	K.P	K	11	347	264	83	0,31	120/65	84	340	260	80	0,30	140/85	98	515	398,4	116,6	536	416,8	119,2
98660	Z.B	K	19	375	295	80	0,27	110/60	70	394	315	79	0,25	130/95	82	515	407	108	558	446,2	118,8
35353	F.U	K	34	355	255	100	0,39	120/70	87	362	260	102	0,39	140/90	110	529	394,2	134,8	582	436	146
83248	V.T	E	18	375	275	100	0,36	130/70	80	355	250	105	0,42	160/90	94	543	411	132	552,4	409,8	142,6
100962	Z.E	K	30	355	255	100	0,39	140/90	93	372	275	97	0,35	160/110	102	541	403,8	137,2	576	438,2	137,8
25753	M.K	K	27	410	295	115	0,38	130/90	75	405	275	130	0,47	150/110	90	560	415	145	585	419	166
99906	E.K	E	28	400	290	110	0,37	120/70	75	395	285	110	0,38	150/90	90	557,5	417,5	140	584	438	146
100159	M.K	E	44	360	260	100	0,38	115/80	82	370	255	115	0,45	140/100	92	532,2	399,4	132,8	563,2	411,4	151,8
101924	E.G	K	35	400	300	100	0,33	120/80	80	360	280	80	0,28	180/110	112	560	428	132	584	459,2	124,8
96629	A.K	E	35	365	275	90	0,32	110/70	74	320	240	80	0,33	160/110	120	520,4	400,8	119,6	572	444	128
98287	N.T	K	25	310	230	80	0,34	120/80	108	320	245	75	0,30	150/100	112	526	402,8	123,2	544	424,2	119,8
100878	İ.A	K	28	415	300	115	0,38	120/90	70	420	320	100	0,31	160/100	78	555	412	143	576	444,8	131,2
61145	S.Ö	K	12	343	262	81	0,30	110/80	86	342	258	84	0,32	130/90	102	515	399,6	115,4	546	421,2	124,8
6440	Ç.Ö	K	28	410	295	115	0,38	130/80	64	410	300	110	0,36	190/115	70	538	397,4	140,6	550	412	138
100664	H.K	K	19	360	275	85	0,30	140/80	78	360	245	115	0,46	170/100	98	516	399,8	116,2	556	401,8	154,2
96308	M.U	E	27	380	280	100	0,35	140/90	80	365	275	90	0,32	160/100	94	548	416	132	562,4	434,8	127,6

TABLO : 9- PENTOTHAL OLGULARINDAKİ TÜM BULGULAR

				KONTROL						PENTOTHAL						KONTROL İNDEKS			PENTOTHAL İNDEKS		
Prot.	Ad.	Cins	Yaş	Q ₂	Svez	PEP	PEP/Svez	K.B	Nabız	Q ₂	Svez	PEP	PEP/Svez	K.B	Nabız	Q ₂ I	Svez I	PEP I	Q ₂ I	Svez I	PEP I
84770	Z.N.	K	28	392	295	97	0,32	120/75	80	391	275	116	0,42	105/70	105	552	423	129	601	443	158
60063	A.Ö.	E	18	365	250	115	0,46	110/70	86	360	235	125	0,53	95/70	96	545,6	396,2	149,4	561,6	398,2	163,4
18314	B.D.	K	28	355	252	103	0,40	125/60	94	370	247	123	0,49	100/70	96	543	402,4	140,6	562	400,6	161,4
96679	G.K.	K	26	345	245	100	0,40	110/80	102	360	250	110	0,44	100/70	85	549	408,2	140,8	530	386	144
36014	M.G.	K	40	386	278	108	0,38	145/90	85	402	300	102	0,34	120/90	85	556	414	142	572	436	136
50924	N.Ö.	K	42	440	323	117	0,36	170/100	65	400	272	128	0,47	130/90	100	570	427	143	600	432	168
59304	Z.G.	K	24	390	300	90	0,3	110/90	72	375	262	113	0,43	110/90	90	534	415,2	118,8	555	406	149
34804	G.Ç.	K	20	335	255	80	0,31	125/90	96	375	270	105	0,38	100/70	90	527	408,6	118,4	555	414	141
92359	M.A.	K	28	385	280	105	0,37	130/90	70	355	240	115	0,47	90/75	100	525	392	133	555	400	155
97994	M.Ç.	E	16	342	248	94	0,37	120/60	92	360	250	110	0,44	110/50	102	535,2	404,4	130,8	574,2	423,4	150,8
67318	C.Ö.	E	27	345	240	105	0,43	120/80	88	355	233	122	0,52	120/60	105	529,8	389,6	140,2	575,5	411,5	164
12078	S.I.	K	37	365	275	90	0,32	110/60	70	375	280	95	0,33	90/60	76	505	387	118	527	401,6	125,4
97381	I.Ç.	E	26	365	270	95	0,35	140/80	94	360	250	110	0,44	130/80	115	562,4	429,8	132,6	601,5	445,5	156
58996	M.E	E	42	370	250	120	0,48	160/100	82	370	245	125	0,51	160/100	84	542,2	389,4	152,8	546,4	387,8	158,6
98224	A.A.	E	18	360	260	100	0,38	130/60	80	370	250	120	0,48	120/60	90	528	396	132	559	403	156
61099	M.Ş	K	27	345	260	85	0,32	110/65	80	325	230	95	0,41	110/80	108	505	388	117	541	402,8	138,2
53805	V.Ö.	K	34	380	290	90	0,31	120/80	66	385	280	105	0,37	120/80	74	512	395,6	116,4	533	398,4	134,6
101117	H.Y.	K	36	380	260	120	0,46	160/100	82	355	235	120	0,51	125/90	98	544	391,2	152,8	551	391,8	159,2
91149	B.S.	E	24	370	270	100	0,37	130/85	86	375	260	115	0,44	100/70	93	550,6	407,6	134,4	570,3	418,1	152,2

Rohypnol olgularında sistolik kan basıncı ortalaması ilaç uygulamadan önce 126.66 ± 8.26 mmHg, ilaç uygulandıktan sonra 109.047 ± 8.89 mmHg, diastolik kan basıncı değerleri önce 76.019 ± 9.47 mmHg, sonra 68.09 ± 11.12 mmHg, Kalp hızı değerleri önce 87.09 ± 13.79 , sonra 88.23 ± 13.79 olarak saptandı.

Ketamin olgularında bu değerler sistolik kan basıncı için 123.88 ± 81.57 mmHg ve 156.66 ± 23.00 mmHg, diastolik kan basıncı için 78.61 ± 10.54 ve 100.83 ± 8.89 mmHg, Kalp hızı için $81.33 \pm 10.3/\text{dak}$ ve 96.55 ± 13.05 olarak bulundu.

Pentothal olgularında aynı değerler sistolik kan basıncı için önce 126.68 ± 18.47 mmHg ve sonra 112.36 ± 17.10 mmHg, Diastolik kan basıncı için 79.73 ± 14.09 ve 75.00 ± 13.01 mmHg, Kalp hızı 82.63 ± 10.53 ve 94.31 ± 10.73 olarak saptandı.

Olguların ilaç uygulanmadan önce sonraki değerleri arasındaki değişim farklarının ortalamaları :

Rohypnol olgularında, sistolik kan basıncı için -17.61 ± 1.67 ; diastolik kan basıncı için -8.09 ± 1.74 idi. Bu değişim farkları istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.01$). Kalp hızı için ise bu değer -1.14 ± 2.60 olup istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p < 0.05$).

Ketamin olgularında ilaç verilmeden önce ve sonraki sistolik kan basıncındaki değişim farkının ortalaması 32.77 ± 4.04 ; diastolik kan basıncı için 22.22 ± 2.03 ; kalp hızı için ise bu değer 15.22 ± 2.43 olarak saptandı. Bu bulgulara göre ketamin olgularında ilaç verilmeden önce ve sonraki değişimler önemli farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$).

Pentothal olgularında, sistolik kan basıncının ilaç verilmeden önce ve sonraki değerinin farkının ortalaması -16.31 ± 3.14 , diastolik kan basıncının -4.75 ± 2.14 , kalb hızı için ise 11.68 ± 2.97 idi. Bu sonuçlar Pentotal verildiğinde sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kalb hızında meydana gelen değişikliklerin önemli olduğunu göstermektedir. ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$).

Tablo 10'da Rohypnol, ketamin ve Pentothal verilmeden önce ve sonraki sistolik kan basıncındaki değişim farkı ortalamaları ve bulguların önemlilik dereceleri görülmektedir.

Tablo : 10- Sistolik kan basıncındaki değişim farkı ortalaması ve önemlilik derecesi

	Değişim farkı	Standart sapma	Standart hata	n	t	p
Rohypnol Önce-Sonra	-17,61	7,68	1,67	21	10,50	$p < 0,05$
Ketamin Önce-Sonra	32,77	17,16	4,04	18	8,09	$p < 0,01$
Pentothal Önce-Sonra	-16,31	13,72	3,14	19	5,00	$p < 0,01$

Tablo 11'de Rohypnol, Ketamin ve Pentothal verilmeden önce ve sonraki diastolik kan basıncındaki değişim farkı ortalamaları ve istatistiksel açıdan karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 12'de, Rohypnol, Ketamin ve Pentotal verilmeden önce ve sonraki kalb hızı değişim farkı ortalamaları ve önemlilik dereceleri görülmektedir.

Tablo : 11- Diastolik kan basıncındaki değişim farkı ortalaması ve önemlilik derecesi

	Değişim farkı	Standart sapma	Standart hata	n	t	p
Rohypnol Önce-Sonra	-8,09	7,98	1,74	21	4,64	p < 0,01
Ketamin Önce-Sonra	22,22	8,61	2,03	18	10,94	p < 0,01
Pentothal Önce-Sonra	-4,73	9,35	2,14	19	2,20	p < 0,05

Tablo : 12- Kalb hızı değişim farkı ortalaması ve önemlilik derecesi

	Değişim farkı	Standart sapma	Standart hata	n	t	p
Rohypnol Önce-Sonra	-1,14	11,94	2,60	21	0,43	p > 0,05
Ketamin Önce-Sonra	15,22	10,32	2,43	18	6,25	p < 0,05
Pentothal Önce-Sonra	11,68	12,97	2,97	19	3,92	p < 0,01

Q-2, SVEZ ve PEP İndeksleri ve PEP/SVEZ Oranları:

Rohypnol olgularında Q-2 indeks değerleri ilaç uygulanmadan önce 551,11 ± 21,11 milisaniye sonra 553,66 ± 18,00 milisaniye, SVEZ indeks değerleri önce 415,70 ± 13,31 milisaniye, sonra 406,93 ± 11,24 milisaniye, PEP indeks değerleri ise önce 135,26 ± 14,02 milisaniye, sonra 146,72 ± 14,87 milisaniye olarak saptanmıştır.

Rohypnol olgularında ilaç uygulamadan önce ve sonra saptanan değer arasındaki değişim farkı ortalamaları; Q-2 indeksi için 2.54 ± 3.17 olup istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p > 0.01$). SVEZ indeksi için -8.76 ± 2.66 , PEP indeksi için 11.45 ± 2.20 idi ve istatistiksel olarak önemli idi. ($p < 0.05$) ($p < 0.05$).

Ketamin olgularında ise Q-2 indeksi önce $535-67 \pm 16.28$ milisaniye, sonra 562.55 ± 18.22 milisaniye. SVEZ indeksi önce 407.08 ± 8.93 milisaniye, sonra 427.03 ± 16.82 milisaniye, PEP indeksi değerleri önce 128.58 ± 11.31 sonra 135.63 ± 14.49 milisaniye olarak saptanmıştır.

Ketamin olgularında ilaç verilmeden önce ve sonra saptanan değerler arasındaki değişim farkı ortalamaları; Q-2 indeksi için 26.88 ± 3.41 , SVEZ indeksi 19.95 ± 3.71 , PEP indeksi 7.04 ± 2.78 olup sonuçlar önemli bulundu ($p < 0.01$, $p < 0,05$, $p < 0.05$).

Pentothal olgularında ise Q-2 indeksi değerleri önce 537.67 ± 18.08 sonra 561.60 ± 22.45 milisaniye, SVEZ indeks değerleri 403.43 ± 13.53 ve 410.51 ± 17.97 milisaniye, PEP indeks değerleri ise önce 133.78 ± 11.99 milisaniye sonra 151.09 ± 11.61 milisaniye olarak saptanmıştır.

Pentothal olgularında ilaç verilmeden önce ve sonra saptanan değerler arasındaki değişim farkı ortalamaları; Q-2 indeksi için 23.83 ± 3.64 , SVEZ indeksi için 7.12 ± 2.61 PEP indeksi 17.30 ± 2.21 olup sonuçlar istatistiki bakımdan önemli bulundu. ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$).

Q-2, SVEZ, PEP indekslerinin Rohypnol, Ketamin, Pentothal uygulanmadan önce ve sonraki değerleri arasındaki değişim farkları ortalamaları ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 13,14,15'de gösterilmiştir.

Tablo : 13- Q-2 indeksinin ilaç uygulanmadan önce ve sonraki değerlerinin değişim farkı ortalaması ve önemlilik derecesi

	Değişim farkı	Standart sapma	Standart hata	n	t	p
Rohypnol Önce-Sonra	2,54	14,55	3,17	21	0,801	p > 0,01
Ketamin Önce-Sonra	26,88	14,50	3,41	18	7,86	p < 0,01
Pentothal Önce-Sonra	23,83	15,90	3,64	19	6,55	p < 0,01

Tablo : 14- SVEZ indeksinin ilaç uygulamadan önce ve sonraki değerlerinin değişim farkı ortalaması ve önemlilik derecesi

	Değişim farkı	Standart sapma	Standart hata	n	t	p
Rohypnol Önce-Sonra	-8,76	12,19	2,66	21	3,29	p < 0,05
Ketamin Önce-Sonra	19,95	15,78	3,71	18	5,36	p < 0,05
Pentothal Önce-Sonra	7,12	11,39	2,61	19	2,72	p < 0,05

Tablo : 15- PEP indeksinin ilaç uygulamadan önceki ve sonraki değerlerinin değişim farkı ortalaması ve önemlilik derecesi

	Değişim farkı	Standart sapma	Standart hata	n	t	p
Rohypnol Önce-Sonra	11,457	10,086	2,201	21	5,20	p < 0,05
Ketamin Önce-Sonra	7,04	11,81	2,78	18	2,52	p < 0,05
Pentothal Önce-Sonra	17,30	9,64	2,21	19	7,82	p < 0,05

PEP/SVEZ oranı değerlendirilmesinde indeks değerleri kullanılmayıp PEP ve SVEZ'in ölçüm değerleri esas alınmıştır. Buna göre:

Rohypnol olgularında PEP/SVEZ ortalamaları ilaç uygulamadan önce $0,362 \pm 0,049$, sonra $0,421 \pm 0,059$ idi. PEP/SVEZ oranları arasındaki değişim farkı ortalaması $0,058 \pm 0,009$ idi ve bu sonuç istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0,01$).

Ketamin olgularında PEP/SVEZ oranı ortalaması ilaç verilmeden önce $0,343 \pm 0,39$, sonra $0,357 \pm 0,049$ olarak saptandı. PEP/SVEZ oranı arasındaki değişim farkı ortalaması ise $0,0133 \pm 0,0013$ bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0,05$).

Pentothal olgularında PEP/SVEZ oranı ortalaması ilaç uygulanmadan önce $0,373 \pm 0,054$, sonra $0,443 \pm 0,058$ saptandı. Değişim farkı ortalaması ise $0,07 \pm 0,009$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0,01$).

Her 3 grupta ilaç uygulamadan önce ve sonraki PEP/SVEZ oranları arasındaki değişim farkı ortalamaları ve önemlilik dereceleri Tablo 16'da görülmektedir

Tablo : 16- İlaç uygulamadan önce ve sonraki PEP/SVEZ oranları arasındaki değişim farkları ortalaması

	Değişim farkı	Standart sapma	Standart hata	n	t	p
Rohypnol Önce-Sonra	0,0585	0,044	0,0097	21	5,98	p < 0,01
Ketamin Önce-Sonra	0,0133	0,057	0,0013	18	0,97	p > 0,05
Pentothal Önce-Sonra	0,07	0,039	0,0090	19	7,70	p < 0,01

Rohypnol, Ketamin ve Pentotal uygulanan 3 gruptaki, önceki ve sonraki değerleri arasında farklılık saptanan olgularda bu farklılık;

- Rohypnol-Pentothal
- Ketamin-Rohypnol
- Ketamin-Pentothal

grupları arasında birbirlerini ile karşılaştırıldı:

- Rohypnol-Pentothal Karşılaştırılması:

Q-2 indeksinin önceki değerlerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak önemli iken ($p < 0.05$), sonraki değerlerinde önemsiz bulundu ($p > 0.05$).

SVEZ indeksinin önceki değerlerinin karşılaştırması önemli ($p < 0,05$), sonraki değerlerinin karşılaştırması önemsiz bulundu ($p > 0,05$).

PEP indeksinin önceki ve sonraki değerlerinin karşılaştırması önemsiz bulundu ($p > 0,05$).

PEP/SVEZ oranının önce ve sonraki karşılaştırmaları sonucu önemsiz olduğu saptandı ($p > 0,05$).

b) Ketamin-Rohypnol Karşılaştırması

Q-2 indeksi için önceki değerler arasında önemli farklılık bulunurken ($p < 0,05$), sonraki değerler arasında önemli farklılık saptanamadı ($p > 0,05$).

SVEZ indeksinin önceki ve sonraki değerlerinin karşılaştırması istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0,05$).

PEP indeksinin önceki değerleri arasında önemli farklılık yokken ($p > 0,05$), sonraki değerleri arasında önemli farklılık bulundu ($p < 0,05$).

PEP/SVEZ oranı için önceki değerlerin karşılaştırmasında istatistiksel farklılık bulunmadı ($p > 0,05$), sonraki değerleri arasında ise önemli farklılık vardı ($p < 0,05$).

c) Ketamin Pentothal Karşılaştırması

Q-2 indeksinin önceki ve sonraki değerleri istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0,05$, $p > 0,05$).

SVEZ indeksinin önceki değerlerinde farklılık bulunmazken ($p > 0,05$), sonraki değerleri önemli bulundu ($p < 0,05$).

PEP indeksinin önceki değerleri önemsiz iken ($p > 0,05$), sonraki değerleri önemli bulundu. ($p < 0,05$).

PEP/SVEZ oranı ile önceki değerler arasındaki karşılaşmada önemsiz bulundu ($p > 0,05$). Ancak sonraki değerler için önemli bulundu. ($p < 0.05$).

T A R T I Ş M A

İlk kez 1960'da sentez edilen ve bir benzodiazepin derivesi olan diazepamın klinik anesteziyolojide kullanılmaya başlaması ile dikkatler yeni benzodiazepin derivelerinin bu sahada arzu edilebilir özelliklerinin olup olmadığına çekilmiş ve bu konuda gerek deneysel ve gerek klinik uygulamalı araştırmalar yapılmaya başlanmıştır¹⁰.

Benzodiazepin grubuna yeni katılan Flunitrazepamın anesteziye indüksiyon ve premedikasyon ajanı olarak kullanılabilmesine ait yayınlar, bu ilacın intravenöz indüksiyon ajanı olarak kullanımı sırasında sol ventrikül performansına etkisinin ne olduğu sorusunu akla getirmektedir^{3,4,6,20,21,34,40}.

Anestetik ilaçların kalb performansına etkisinin araştırılmasına yönelik çalışmalar ise çoğunlukla, hayvan deneyleri veya izole dokular üzerindeki invitro çalışmalar olmasına karşın insanlarda bu etkinin araştırılması sıklıkla sistolik ve diastolik kan basıncı, nabız hızı santral venöz basınç ve daha az fakat komplike olarak da kalb kataterizasyonu şeklinde olmaktadır^{1,2,12,25,35,42}.

Özellikle insanlarda klinik uygulama sırasında anestetik ilaçların sol ventrikül performansına etkisinin araştırılması has-

ta için son derece sıkıntılı olup ayrıca tamamen de zararsız girişimler olmamaktadır.

Kalb kateterizasyonu ve son derece duyarlı ölçüm aletleri gerektiren bu girişim metotların yerini bu gün non-invazif metotlar almaktadır. Sistolojik zaman intervalleri de kalb fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan non-invazif tanı yöntemlerinden biridir.

Üstün duyarlılığı, ölçümdeki kolaylığı ve bu konuda ayrıntılı çalışmaların bulunması dolayısıyla kalb üzerine etkili olan farmakolojik ajanların değerlendirilmesinde ideal bir yöntem olarak kabul edilmektedir ^{32,43,44,45,46,48}.

Bu yöntemden faydalanılarak anestetik maddelerin kardiyak fonksiyonları nasıl etkilediği önem kazanmış ve bu konuda çeşitli yayınlar bildirilmiştir ^{13,23,31,33,38}.

I.V indüksiyon ajanlarının sol ventrikül performansına etkisini araştıran yöntemler çoğunlukla klinik bulguların değerlendirilmesi, hayvan deneyleri ve özole dokularda yapılan invazif metotlardır.

Ketaminin kalb performansına etkisi, izole dokularda invitro çalışmalarla, hayvan deneyleriyle ve insanlarda klinik uygulama sırasında sistolik ve diastolik kan basıncı, nabız hızı gibi parametrelerle araştırılmıştır ^{1,11,16,24,30}.

Pentothal ile ilgili invazif tekniklerin yanında, son zamanlarda non-invazif (STI) metotlarla yapılan yayınlar dikkati çekmektedir ^{22,31,33,38}.

Rohypnolun kalb performansına ait etkisinin değerlendirilmesine ait yayınlar ise, ilacın klinik kullanımı sırasında hastalar üzerinde, sistolik ve diastolik kan basıncı, nabız hızı, atım volümü ve periferik vasküler rezistansın değerlendirilmesi veya açık kalb cerrahisine giden hastaların çeşitli kalb fonksiyon indekslerinin değerlendirilmesi şeklindedir^{3,7,21,37,40}.

Rohypnolun non-invazif yöntemle kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılmasına yönelik olan bu çalışmamızda yöntem gereği aynı anda çekilen fonokardiografi, elektrokardiografi ve karotis nabız traselerinin birlikte değerlendirilmesi, sistolik ve diastolik kan basınçları ile nabız değişimleri, Pentothal ve ketamin olguları ile ve literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Rohypnol uygulamasından sonra sistolik ve diastolik kan basıncının önemli oranda düştüğünü ve bu düşüşün istatistiksel olarak önemli olduğunu saptadık ($p < 0,01$). Pentothal olgularında da sistolik ve diastolik kan basıncında düşme olduğunu, Ketamin olgularında ise yükseldiğini saptadık. Ketamin ve Pentothal grubunda saptadığımız sonuçlar istatistiksel bakımdan önemli idi ($p < 0,01$).

Rohypnolun kardiovasküler sisteme etkileri hakkında yapılan çalışmalarda; Rohypnolun sistolik ve diastolik kan basıncında düşmeye neden olduğu belirtilirken, Seitz ve Hempelman³⁷ bu düşmenin önemsiz olduğunu, gözardı edilebileceğini, Stovner ve arkadaşları⁴⁰ kan basıncında görülen bu düşmenin önemli olduğunu özellikle geriyatrik hastalarda sorun yaratabileceğini ve farmakolojik yöntemlerle giderilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Coleman⁷ ve arkadaşlarının Rohypnolun sistolik ve diastolik kan basıncında önemli oranda düşmeye neden olduğu ($p < 0,001$), bu düşüşün mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte periferik damar direncini düşürmesi nedeni ile olduğu belirtilmektedir.

Karliczek ve Birks²⁶ Flunitrazepamın kan basıncında ve periferik damar direncinde düşme meydana getirdiği ve bu özelliğinden dolayı bazı durumlarda tercih edilebileceğini bildirmişlerdir.

Rohypnol olgularında görülen sistolik ve diastolik kan basıncındaki düşmenin nedeni Coleman ve Karliczek'in belirttiği gibi periferik vasküler rezistansdaki azalmanın yanında kalb performansında meydana getirdiği azalmadan ileri geldiği kanısındayız.

Rohypnol olgularında kalb hızında düşme olduğunu ancak bu düşmenin istatistik bakımdan önemsiz ($p > 0,05$) olduğunu buna karşılık hem Ketamin hem de Pentothal olgularında kalb hızında artış olduğunu ve bunun istatistik bakımdan önemli olduğunu saptadık ($p < 0,01$).

Stovner⁴⁰, Rohypnolun kalb hızında yavaşlamaya neden olduğunu ve yavaşlamanın uykuya geçiş sırasında vagal tonusun artmasından ileri geldiğini ileri sürerken, Cooleman⁷ kalb hızında yükselmeye neden olduğunu bildirmiştir. Yine Clark⁶ kalb hızında azalmaya neden olduğunu ve bunun istatistiksel olarak önemli olduğunu bildirmiştir.

Total Elektromekanikal Sistol (Q-2):

Vücut dışında sistolün kesin olarak sonlandığını gösteren fizyolojik bir işaret yoktur. İkinci kalb sesinin yüksek titreşimleriböyle bir işaret olarak kullanılabilir. Q-2 süresi aort kapak

hastalıkları, pozitif ve negatif inotropik ajanlarla değişim dışında oldukça sabittir.

Çalışmamızda Rohypnol olgularında Q-2 I değerlerinde başlangıç değerlerine göre artış oldu ancak bu istatistik bakımdan önemsiz idi ($p > 0,05$). Buna karşın hem Ketamin hem Pentothal olgularında Q-2 I artışın önemli olduğunu saptadık ($p < 0,001$).

Q-2 ön yüke PEP ve SVEZ den daha az duyarlıdır. Venöz dönüş artışı, atım hacmi Q-2 yi etkilemez ya da çok hafif artmağa neden olur. Kalb hızı ve atım hacmi değişmez tutulduğunda Q-2 aort basıncı artışından etkilenecek uzamaktadır.

Q-2 süresinde uzama ilacın negatif inotropik etkisi olarak yorumlanabilir. Kardiak deppressif olarak bilinen Pentothalin bu süreyi uzatması beklenebilir. Ancak pozitif inotropik, pozitif kronotropik etkisi olduğu bilinen Ketaminin bu süreyi uzatması çelişki gibi gelmektedir. Ancak Q-2 nin aort basıncındaki artış nedeni ile uzayabileceği gözönüne alınırsa, ketaminin de arteryal kan basıncında yükselmeye neden olarak Q-2 süresini uzattığını kabul edebiliriz.

Pentothal olgularında saptadığımız Q-2 deki uzama Sorenson ve Rasmussen'in³⁸ 1978 yılında yayınladıkları sonuçlarla ters düşerken, yine aynı araştırmacıların 1975 de yayınladıkları sonuçlarla paralellik göstermektedir³³.

Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı (SVEZ):

Rohypnol olgularında sol ventrikül ejeksiyon zamanında istatistiksel olarak anlamlı denebilecek bir azalma olurken, keta-

min ve Pentothal olgularında istatistiksel olarak önemli derecede uzama saptadık.

Myokardın kasılabilirliğinde bir değişiklik olmadığı zaman ön yük artırılarak veya art yük azaltılarak atım volümü artırılır ve SVEZ uzatılır. Myokard fibrillerinin kısalma hızının inotropik girişimlerle artması SVEZ i kısaltır. Rohypnolun sol ventrikül ejeksiyon zaman indeksinde meydana getirdiği azalma venöz dönüş ve atım hacmi etkilenmemiş veya minimal etkilenmiş kabul edilerek ventrikül fibril kasılabilirliğinin azalması şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca, PEP in uzaması da SVEZ i kısaltan faktördür. Sol ventrikül performansının bozulduğu durumlarda fibril kasılma hızı azalmakta ve SVEZ de kısalmaktadır.

Ketamin ile SVEZ de saptanan uzama Ketaminin arteryel basıncıta meydana getirdiği artma ile açıklanabilir.

Pentothal olgularında SVEZ de meydana gelen uzama Rasmussen ve Sorenson'un yayınladıkları çalışmalarla ters düşmektedir. Bu araştırmacılar 1972'de yayınladıkları çalışmalarında thiopentanin SVEZ i değiştirmedini, 1978 deki yayınlarında ise thiopentanin SVEZ i kısalttığını bildirdiler^{33,49}. List³¹, dijital ile thiopentanin myokard üzerine etkisini araştıran çalışmalarında thiopentanin SVEZ i kısalttığını yayınladılar. SVEZ hakkında bu değişik sonuçlar muhtemelen bunu etkileyen başka faktörlerin araştırılması gereğini ortaya koymaktadır. Yalnız SVEZ değerlerine bakılarak kalb performansı hakkında yorum yapmak zordur. Çünkü SVEZ, PEP'deki nisbi uzama sonucu kısılabileceği gibi hem pozitif hem de negatif inotropik ajanlarla değişim göstererek kısılabılır⁴⁵.

Preejeksiyon Periyodu (PEP):

Her üç gruptada PEP indeksinde başlangıç değerlerine göre saptanan uzama istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,05$).

PEP deki uzama ile birlikte PEP/SVEZ oranının büyümesi myokardial performansın bozulduğunu gösteren kıymetli bir parametredir.

Rohypnol ve Pentothal olgularında saptanan PEP deki uzamanın

PEP/SVEZ oranındaki artma ile birlikte olması bu ilaçların kardiyak performansı azalttığını, negatif inotropik etki meydana getirdiğini göstermektedir.

Rohypnol ile elde ettiğimiz bu sonuçları karşılaştıracağımız çalışma olmadığından invazif teknikle yapılan ölçümlerle karşılaştırıldı.

Seitz, Hempelmann ve arkadaşları⁴⁶, kardiyak kateterizasyonla saptadıkları kardiyak fonksiyon parametrelerinden V_{max} , dp/dt nin rohypnol ile değişmediğini yayınlayarak

Rohypnolün kardiyak performansı etkilemediğini bildirdiler. Bu sonuç bizim Rohypnol ile elde ettiğimiz sonuçlara ters düşmektedir.

Ancak, Seitz ve Hempelmann'ın çalıştıkları hastaların 2. ve 4. dereceden kalb hastaları olmaları, esasen bu değerlerin normal değerler olarak ifade edilemeyeceğini göstermektedir.

Pentothal olgularında saptadığımız PEP deki uzama List²⁶, Rasmussen ve Sørensen'un^{20,27} bulguları ile aynı paraleldeydi.

Rohypnol ve Pentothal olgularında saptanan PEP değerlerine göre, daha az olmak üzere, ketamin olgularında saptanan PEP deki uzama ile kardiyak performansın bozulduğunu söylemek güç ve aynı zamanda hatalı olur.

Çünkü ketamin PEP deki uzama ile birlikte SVEZ de de uzamaya neden olduğu ve en değerli parametre olan PEP/SVEZ oranını değiştirmedığı için, kardiyak performansını negatif yönde etkilediğini söyleyemeyiz.

PEP/SVEZ :

Son yıllarda kardiak performansı gösteren en değerli parametrenin PEP/SVEZ olduğu bildirilmiştir⁴⁷. Bu ölçüm kalb hızı 40-110 atım arasında değiştiği zaman PEP/SVEZ oranının da aynı şekilde değişmesi nedeni ile bu oran kalb hızından etkilenmez.

Rohypnol ve Pentothal olgularında bu oranın büyüdüğünü ve istatistiksel olarak önemli olduğunu saptadık (p 0,01). Ketamin olgularında ise bu değişim istatistiksel olarak önemsiz idi (p 0,05). Bu oranın sistolik zaman intervallerinin sol ventrikül performansını göstermesi bakımından gerçekçi bir parametre olduğu bildirilmiş, PEP ve SVEZ tek tek normal olsalar bile bu oranın bulunması ile ventrikül disfonksiyonu ortaya çıkabilir^{54,56,48}.

Pohypnol olgularında PEP/SVEZ oranının artması SVEZ de azalma ve PEP de artmanın sonucudur. Kardiak performansın bozulduğunu gösterir. Pentothal olgularında PEP/SVEZ oranındaki artma Zollinger, Divers ve arkadaşlarının⁴⁹, List'in³¹, Rasmussen³³ ve Sørensen³⁸ bulguları ile paralellik göstermektedir. Ketamin olgularındaki PEP/SVEZ oranının değişimin istatistiksel olarak önemsiz olması, ketaminin kardiak performansı bozmadığı şeklinde yorumlanabilir.

S O N U Ç L A R

Çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümünde değişik tür cerrahi girişim uygulanan 58 olguda yapıldı. Rastgele bir seçimle 3 gruba ayrılan olguların 21'ine Rohypnol, 18'ine ketamin ve 19'una Pentothal uygulanıp bu intravenöz indüksiyon ajanlarının sistolik ve diastolik kan basıncı ile kalp hızı ve sistolik zaman intervallerinin (Q-2, SVEZ, PEP ve indeksleri ve PEP/SVEZ) ölçümleri ilaç uygulanmadan önce ve sonraki değerlerinden aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Rohypnol olgularında sistolik ve diastolik kan basınçları Rohypnol verildikten sonra düşmüş ve bu değişim istatistikî açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$, $p < 0.01$).
2. Ketamin uygulamasından sonra sistolik ve diastolik kan basıncı ve kalp hızında saptanan artış önemli bulunmuştur ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$).
3. Pentothal olgularında sistolik ve diastolik kan basıncı azalırken kalp hızı artmış ve bu değişimde önemli bulunmuştur ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$).
4. Rohypnol olgularında, SVEZ indeksinde meydana gelen azalma, PEP indeksinde artma, PEP/SVEZ oranında artma saptanmış ve bu önemli bulunmuştur ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$).

5. Ketamin olgularında Q-2, SVEZ ve PEP indeklerinde önemli derecede artış saptanmıştır ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$).

6. Pentothal olgularında Q-2 SVEZ, PEP indekslerinde ve PEP/SVEZ oranında artma saptanmış ve önemli bulunmuştur ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$).

7. Rohypnol- Pentothal, Ketamin-Rohypnol, Ketamin-Pentothal gruplarının birbirleri ile karşılaştırılmasında kardiyak performans değişikliklerini en iyi yansıtan PEP indeksi ve PEP/SVEZ oranının önceki değerleri arasında farklılık görülmemiştir. Sonraki değerler karşılaştırıldığında gerek Pentothal ve gerekse Rohypnol verildikten sonra PEP indeksi ve PEP/SVEZ oranındaki uzama önemli iken bu iki grub karşılaştırıldığında önemsiz bulunması iki ilacında kardiyak performansı azalttığını göstermektedir. Bu sonuç Rohypnol'ün kardiyak performansı Pentothal gibi azalttığını düşündürmüştür.

Ö Z E T

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezioloji ve Reanimasyon Bilim dalında değişik tür cerrahi girişim uygulanan 38 i kadın, 20 si erkek olan toplam 58 olguda yapılmıştır.

Rastgele bir seçimle 3 gruba ayrılan olguların 21 ine Rohypnol, 18 ine Ketamin, 19 una Pentothal uygulanıp intravenöz induksiyon ajanlarının a) Sistolik ve diastolik kan basıncı, b) Kalp hızı, c) Sistolik zaman intervalleri (Q-2, SVEZ, PEP ve bunların indeksleri, PEP/SVEZ oranı) ölçümlerinin ilaç uygulamadan önce ve sonraki ve Ketamin - Pentothal, Ketamin-Rohypnol, Pentothal-Rohypnol grupları arasında yukardaki parametrelerdeki değişimler araştırılmıştır.

Çalışmanın değerlendirilmesinde Rohypnol'ün sistolik ve diastolik kan basıncını düşürdüğü, kalp hızını değiştirmedeği; Ketamin ve Pentothal ile karşılaştırıldığında Pentothalin yaptığı sistolik ve diastolik kan basıncında düşme ile benzerlik, Ketaminin ise sistolik ve diastolik kan basıncında yaptığı artış ile farklılık gösterdiği saptanmıştır. Pentothal ve Ketamin'in aksine kalp hızında değişiklik yapmadığı gösterilmiştir.

Rohypnol'ün SVEZ'de yaptığı kısıalma Pentothal ve Ketaminle elde edilen sonuçlar farklılık gösterirken, PEP, PEP/SVEZ ölçümleri bakımından Pentothal'e benzerlik, Ketamin'le farklılık göstermektedir.

Bu bulgulara dayanarak ;

a) Sistolik zaman intervallerinin anestetik ajanların kalp performansına etkilerini değerlendirmede hastaya kolaylıkla uygulanabileceği,

b) Rohypnol'ün kalp performansını azaltmasından dolayı, kalp performansı azalmış ya da sınırda olan hastalarda intravenöz induksiyon ajanı olarak dikkatle kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

K A Y N A K L A R

1. Aronson, E.C., and Hanno, S.R.E.: Effects of Ketamine on the isolated perfused rat heart. *Gen. Pharmacology* 9:249, 1978.
2. Bahlman, H.S., Eger, I.E., Halsey, J.M., et.al.: The cardiovascular effects of Halothane in man during spontaneous ventilation. *Anesthesiology* 36:494, 1972.
3. Barclay, A., Houlton, P.C. et.al.: Total intravenous anaesthesia: A technique using flunitrazepam, Ketamine, muscle relaxants and controlled ventilation of the lung. *Anaesthesia* 35:287, 1980.
4. Brock-Utne, G.J., Norbury, G.A., Holloway M.A., and Downing W.J.: Flunitrazepam for the Intravenous induction of Anaesthesia in children. *S.Afr.Med.J.* 57:986, 1980.
5. Clarke, J.S.R., Dundee, W.J., Mc Gowan, W.A.W. and Howard, J.P.: Comparison of the subjective effects and plasma concentrations following oral and I.M administration of flunitrazepam in volunteers. *Br.J.Anaesth.* 52:437, 1980.
6. Clarke, J.S.R., and Lyons, M.S.: Diazepam and Flunitrazepam as Induction Agents for Cardiac Surgical Operations. *Acta. anaest. scand.* 21:282, 1977.

7. Coleman, J.A., Downing, W.J., Moyes, G.D. and O'brein, A.:
Acute cardiovascular effects of RO-5-4200: A new anaesthetic induction Agent. S.Afr.Med.J. 47:382, 1973.
8. Collins, J.V.: Principles of Anesthesiology second ed. Lea-
Febiger Comp. 1976, pp.433,441,496.
9. Davidson, C.C.H., (Wylie and Churchill Davidson). A practice
of Anaesthesia. Fourth Ed. Lloyd-Luke Ltd. London, 1978,
pp.507.
10. Derman, U.: Kardioloji Laboratuvarı. Istanbul, 1975 s.34.
11. Dundee, W.J., Lilburn, K.L and Moore, J.: Attempted reduction
of the cardiostimulatory effects of ketamine by labetol.
Anaesthesia 33:506, 1978.
12. Eger, I.E., Smith, T.N. et.al.: Cardiovascular Effects of
Halothane in Man. Anaesthesiology 32:396, 1970.
13. Eriksen, S., Johannsen, G. and Frost, N.: Effects of Nitrous
Oxide on Systolic Time Intervals. Acta anaesth. Scand
24:74, 1980.
14. Faber, B.D., Kok, M.R., and Rempt-Van Dijk, E.M.: Quantitative
gas chromatographic analysis of Flunitrazepam in human
serum with electron-captive detection. J. of. Chromato-
graphy 133:319, 1977.
15. Freuchen, I., Østergaard and Mikkelsen, O.B.: Anaesthesia with
Flunitrazepam and Ketamine. Br.J.Anaesth 53:827, 1981.
16. Gooding, M.J., Dimick, A.R., Tavakoli, M. and Corssen, G.:
A physiologic Analysis of Cardiopulmonary Responses to Ketamine
Anaesthesia in Noncardiac Patients. Anaesth. Analg. 56:813,
1977.

17. Goodman, L.S. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. Fourth. Ed. The MacMillan Company 1970. pp.177.
18. Gray, C., Nunn, J., Utting, E.J.: General Anaesthesia. Fourth Ed. Butter Worths Comp. 1980, pp.275.
19. Guyton, C.A.: Fizyoloji. Taş Kitapevi 1976, s.275.
20. Haldemann, G., Hossli, G. und Schaer H.: Die Anaesthesie mit Rohypnol (Flunitrazepam) und Fentanyl beim geriatrischen Patienten. Anaesthesist. 26:168, 1977.
21. Hare, A.S.: Anaesthetic Induction and Maintenance with Flunitrazepam. S.Afr.Med.J. 52:432, 1977.
22. Heimann, T., Brau.S. and Pierce, C.E.: Systolic time intervals in Surgery. The Am.J. of Surg. 140:606, 1980.
23. Heneghan, H.P.C., and Branthwarte A.M.: Non-invasive measurement of cardiac output during anaesthesia. An evaluation of the soluble gas uptake method. Br.J.Anaesth. 53:351, 1981.
24. Jackson, F.P.A., Dhadphale, R.P., Collaghan L.M. and Alseri, S.: Haemodynamic studies during induction of anaesthesia for open-heart surgery using diazepam and ketamine. Br.J. Anaesth. 50:375, 1978.
25. Johnstone, M.: The cardiovascular effects of ketamine in man. Anaesthesia. 31:873, 1976.
26. Karticzek, G., Birks, S.J.R., Brenken, U. and Agnew, M.: Termination of Anaesthesia - Do we Pay Enough Attention to its Consequences? Anaesthesist.29:370, 1980.

27. Kelman, G.R.: Applied Cardiovascular physiology. Second Ed. ButterWarths, London-Boston, 1977, pp.49.
28. Knoche, E., Traub, E. and Dick, W.: Möglichkeiten der medikamentösen Beeinflussung von unerwünschten Nebenwirkungen und Aufwachreaktionen nach Ketamin-Anaesthesie. *Anaesthesist*, 27:302, 1978.
29. Kortilla, K., Saarnivaara, L., Tarkkanen, J., Himberg, J.J. and Hytönen M.: Effect of age on amnesia and sedation induced by flunitrazepam during local anaesthesia for bronchoscopy. *Br.J. of. Anaesthesia*. Dec:1211, 1978.
30. Lilburn, K.J., Dundee, W.J. and Moore, J.: Ketamine infusions. *Anaesthesia* 33:315, 1978.
31. List, F.W.: Digitalis-thiopentone effects on myocardial function. A study of systolic time intervals in man. *Anaesthesia* 30:624, 1975.
32. Mirsky, I., Ghista, N.D. and Sandler, H.: Cardiac Mechanics: Physiological, Clinical and Mathematical Considerations. John Wiley and sons Inc, New-York-London-Sidney-Toronto 1974. pp. 242.
33. Rasmussen, P.J. and Sorensen, B.: Cardiac Function During Halothane and Fluroxene Anesthesia Expressed by sistolic Time intervals. *Acta anaesth. scand.* 19:104, 1975.
34. Richardson, J.F. and Manford, M.L.: Comparison of flunitrazepam Diazepam for oral premedication in older children *Br.J. Anaesth* 51:313, 1979.

35. Schwartz, A.D., and Harwitz, D.L.: Effects of Ketamine on left ventricular performance. The J.of.Pharmacol. and Exp. Theurapentics. 194:410, 1975.
36. Sclant, R.C.: Normal physiology of the cardiovascular system. The Heart, Ed: Hurst J.W. et.al. fourth. Ed. Mc Graw Hill Comp. New York, 1978 pp.71.
37. Seitz, W., Hempelmann, G., und Piepenbrock, S.: Zur kardiovasculären Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol RO-5-4200). Anaesthesist 26:249, 1977.
38. Sorensen, B., Rasmussen, P.J., Dauchot, J.P., and Regula, G.: Cardiac function During Induction and Early Anaesthesia with Methoxyflurane. An evaluation using systolic time intervals and Pressure Time Indices. Acta Anaesth. scand. 22:615, 1978.
39. Sümbüloğlu, K.: Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Matisş Yayınları, 1978, s.121,124.
40. Stovner, J., Endresen, R., and Osterud, A.: Intravenous Anaesthesia with a New Benzodiazepine(RO 5-4200). Acta anaesth. scand 17:163, 1973.
41. Swan, H.J., Ganz, W., Forrester, J.S.: Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N.Eng.J.Med. 283:447, 1970.
42. Tarnow, J., Hess, W.: Flunitrazepam vorbehandlung zur wermeidung kardiovaskuleren nebenwirkungen. Anaesthesist 28:468, 1979.
43. Timuralp, B.: Verapamilin sistolik zaman intervallerine etkisi Anadolu Tıp Dergisi 1:18, 1979.

44. Wayne, H.H.: Noninvasive Technics in Cardiology. The Phonocardiogram, Apexcardiogram, and Systolic Time intervals. Year Book Medical Publishers. Inc. Chicago 1973. pp.157-160.
45. Weissler, M.A.: Noninvasive Cardiology Clinical Cardiology Monographs Grune and Stratton Comp. A subsidiary of Horcourt Brace Jovanovich, Publishers New York-San Francisco-London, 1974, pp.321.
46. Weissler, M.A., Peeler, G.R., Roehll, H.W. and Durham, N. Relationships between left ventricular ejection time, stroke volume, and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. Am.Heart.J. 62: 1961.
47. Weissler, M.A., Harris, W.: Bedside techniques for the evaluation of ventricular function in man. The Am.J. 23:577, 1969.
48. Weissler, M.A., Syden, J.R., Shoenfeld, C.D., et.al.: As of digidalis glicosides in man. Am.J.Cardiol. 17:768
49. Zollinger, M.R., Facs, J.R., Divers, T.R. et.al: Computer monitoring of systolic time intervals Surgical Forum 23:158,1972.

44. Wayne, H.H.: Noninvasive Technics in Cardiology. The Phonocardiogram, Apexcardiogram, and Systolic Time intervals. Year Book Medical Publishers. Inc. Chicago, 1973. pp.157-160.
45. Weissler, M.A.: Noninvasive Cardiology Clinical Cardiology Monographs Grune and Stratton Comp. A subsidiary of Horcourt Brace Jovanovich, Publishers New York-San Francisco London, 1974, pp.321.
46. Weissler, M.A., Peeler, G.R., Roehll, H.W. and Durham, N.C.: Relationships between left ventricular ejection time, stroke volume, and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. Am.Heart.J. 62:367, 1961.
47. Weissler, M.A., Harris, W.: Bedside techniques for the evaluation of ventricular function in man. The Am.J.Cardiol. 23:577, 1969.
48. Weisller, M.A., Syden, J.R., Shoenfeld, C.D., et.al.: Assay of digidalis glicosides in man. Am.J.Cardiol. 17:768, 1966.
49. Zollinger, M.R., Facs, J.R., Divers, T.R. et.al: Computer monitoring of systolic time intervals Surgical Forum. 23:158, 1972.