

T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KETAMİNİN PROPOFOL VE
ROKURONYUMA BAĞLI ENJEKSİYON AĞRISI VE
KAS GEVŞETİCİSİ TÜKETİMİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa Necat ABDUŞOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN

ZONGULDAK
2010

T.C.
ZONGULDAK KARAEELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KETAMİNİN PROPOFOL VE
ROKURONYUMA BAĞLI ENJEKSİYON AĞRISI VE
KAS GEVŞETİCİSİ TÜKETİMİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa Necat ABDUŞOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN

ZONGULDAK
2010

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Ketaminin Propofol ve Rokuronyuma Bağlı Enjeksiyon Ağrısı ve Kas Gevşeticisi Tüketimine Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Mustafa Necat ABDUŞOĞLU

Tez Savunma Tarihi: 23/08/2010

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN

Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ
Üye

Doç. Dr. Hilal AYOĞLU
Üye

Doç. Dr. K. Varım NURANOĞLU
Üye

Yrd. Doç. Dr. Rahşan Dilek OKYAY
Üye

UYGUNDUR
23/08/2010

Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, “her hastayı kendi yakını gören bir anlayış ve eşsiz bir insan sevgisiyle” bizi disipline eden; her konudaki bilgi ve deneyimlerini sonsuz hoşgörü ve sabırla bizlere aktaran Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı, çok değerli tez danışmanı hocam, Sayın Prof. Dr. Işıl Özkoçak Turan’a içtenlikle teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Bu süre içinde bize kaliteli bir eğitim verebilmek amacıyla, daima yol gösterici olan emeklerini asla yadsıyamayacağım çok kıymetli hocalarım Doç. Dr. Hilal Ayoğlu’na, Yrd. Doç. Dr. Serhan Yurtlu’ya, Yrd. Doç. Dr. Dilek Okyay’a, Yrd. Doç. Dr. Volkan Hancı’ya, ve Yrd. Doç. Dr. Gülay Erdoğan’a; tez çalışmasının istatistiksel olarak analizinde katkıda bulunan Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu’na teşekkürü bir borç bilirim.

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, eğitimim boyunca acı, tatlı birçok anıyı paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameliyathane ve yoğun bakım ekibine teşekkür ederim.

Sevgi ve özverileri ile beni yalnız bırakmayan, daima destekleyen sevgili eşime, beni bugünlere getiren aileme; hayatımın anlamı ve aydınlığı olan, canım oğullarım Safa ve Emre’ye yürekten teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Necat ABDUŞOĞLU

Zonguldak, 2010

ÖZET

Abduşoğlu M.N., Ketaminin propofol ve rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı ve kas gevşeticisi tüketimine etkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tezi. Zonguldak 2010. Bu çalışmada subhipnotik dozda ketaminin, propofol ve rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı ve rokuronyumun kas gevşetici özellikleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bir saatten uzun sürecek elektif operasyon planlanan, ASA I-II risk grubunda, 54 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), peroperatif end tidal CO₂ basıncı (ETCO₂) ve inspire edilen sevofluran konsantrasyonu (Fi_{sevo}), periferik vücut ısısı indüksiyon öncesi, entübasyon öncesi ve sonrası ve operasyon boyunca kaydedildi. Grup S'ye 5 ml %0,9 serum fizyolojik ve Grup K'ya 5 ml volüm içinde 0,5 mg.kg⁻¹ ketamin verildi. Her iki gruptaki hastalarda el bileğinin proksimaline turnike uygulandı. Çalışma ilaçları verildikten 1 dk sonra turnike çözülerek propofol ve rokuronyum sonrası enjeksiyon ağrısı skorları 10 noktalı vizüel ağrı skorları (VAS) ve dört noktalı ağrı skalası ile değerlendirildi. Tekli uyarı (0,1 Hz) ile tam blok geliştiği saptandığında entübasyon yapıldı ve tam blok gelişme süresi kaydedildi. Entübasyon şartlarının değerlendirmesinde Goldberg Skalası kullanıldı. Anestezi idamesi %50 O₂/N₂O ve %2 sevofluran ile sağlandı. Endotrakeal entübasyonu takiben TOF (train of four, TOF-WATCH® SX) uygulanmaya başlandı. Nöromusküler bloğun etki başlama süresi, klinik etki süresi (T25), derlenme indeksi (T75-25) ve spontan derlenme süresi (TOF 70) kaydedildi. Operasyon süresince kullanılan ek ilaç miktarı ve total kas gevşetici miktarı kaydedildi. Postoperatif derlenme ve ağrı skorları Aldrete, Ramsey sedasyon skorları ve VAS ile değerlendirildi. Grup K'nın propofol ve rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı skorları Grup S'e göre anlamlı derecede düşük bulundu (%29,6 ya karşılık %85,2) (p<0,05). Grup K'da nöromusküler bloğun etki başlama zamanı Grup S'e göre daha kısaydı (120,1±5,7 sn'ye karşın 165,4±6,5 sn) (p<0,05). Grup K'da rokuronyum ilk dozunun klinik etki süresi (54,8 ±1,9 dk.ya karşın 46 ±1,6 dk), derlenme indeksi (19,9 ±1,8 dk.ya karşın 12,5 ±0,9 dk) ve spontan derlenme süresi (TOF ≥ 0,7; 73,4 ±3,6 dk.ya karşın 59,8 ±2,3 dk) Grup S'e göre daha uzun bulundu (p<0,05). Sonuç olarak; subanestezik dozda ketaminin propofol ve rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlediği, rokuronyumun etki başlama süresini kısalttığı ve ilk doz etki süresini uzattığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Ketamin, nöromusküler monitörizasyon, propofol, enjeksiyon ağrısı, rokuronyum, subhipnotik doz

ABSTRACT

Abduşoğlu M.N., The effects of ketamin on injection pain due to propofol and rocuronium and consumption of neuromuscular blockers. Zonguldak Karaelmas University, School of Medicine, Thesis of Dept. of Anesthesiology and Reanimation. Zonguldak, 2010. In this study, we aimed to investigate the effects of ketamine in subhypnotic dose on injection pain due to propofol and rocuronium and the neuromuscular blocker characteristics of rocuronium. Fifty four patients in ASA I-II risk group, planned for operations lasting more than one hour were included in the study. Mean arterial blood pressure (MAP), heart rate (HR), peripheral oxygen saturation (SpO₂), peroperative end tidal CO₂ pressure (ETCO₂) and inspired sevoflurane concentration (Fi_{sevo}), peripheral body temperature were recorded before induction, before and after intubation and during the operation. Group S received 5 mL of 0,9 % saline and Group K received 0,5 mg.kg⁻¹ ketamine in 5 mL of volume. Tourniquet was applied on the proximal of wrist in both groups. Tourniquet was released one minute after the injection of the study drugs and injection pain due to propofol and rocuronium were evaluated with 10 point visual pain scale and four point pain scale. Intubation was performed when total blockage measured with single twitch stimulation (0,1 Hz) had been developed and the duration of reaching to total blockage was recorded. Intubation conditions were evaluated with Goldberg Scale. Anesthesia maintenance was achieved with 50 % O₂/N₂O and 2 % sevoflurane. Following the intubation, the application of TOF (train of four, TOF-WATCH® SX) started. Onset time, clinical duration (T25), recovery index (T25-75) and spontaneous recovery time to TOF ≥ 0,7 were recorded. The additional drug used during the operation and neuromuscular blocker amounts were recorded. Postoperative recovery and pain scores were evaluated with Aldrete, Ramsey sedation and VAS scores. Injection pain scores of Group K due to propofol and rocuronium were found to be lower than those of Group S (%29,6 vs. %85,2) (p<0,05). The onset time of neuromuscular block in Group K was shorter than that of Group S (120,1± 5,7 s vs. 165,4± 6,5 s) (p<0,05). The clinical duration, recovery index and spontaneous recovery duration of the first dose of rocuronium were longer than those of Group S (respectively; 54,8 ± 1,9 min vs. 46 ± 1,6 min; 19,9 ± 1,8 min vs. 12,5 ± 0,9 min; and 73,4 ± 3,6 min vs. 59,8 ± 2,3 min) (p<0,05). In conclusion, ketamine in subhypnotic dose prevents the injection pain due to propofol and rocuronium, shortens the onset time of rocuronium blockage and extends the clinical duration of first dose of rocuronium.

Keywords: Ketamine, neuromuscular monitorisation, propofol, injectionpain, rocuronium, subhypnotic dose.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	x
TABLO DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Nöromusküler Kavşak ve Nöromusküler İleti	2
2.1.1. İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi.....	2
2.1.2. Kas Kasılmasının Mekanizması.....	2
2.1.3. Nöromusküler Kavşak.....	3
2.2. Nöromusküler Blokerler (Kas Gevşeticiler)	5
2.2.1. Depolarizan Nöromusküler Blok	6
2.2.2. Non-depolarizan Nöromusküler Blok	6
2.2.3. Sinir Kas Bloğunu Etkileyen Faktörler	9
2.2.4. Kas Gevşeticilerin Etki Mekanizmaları	10
2.3. Nöromusküler Monitörizasyon	11
2.3.1. Periferik Sinir Stimülasyonunun Prensipleri	11
2.3.2. Sinir Stimülasyonu Paternleri.....	12
2.3.3. Stimülasyon Yerleri	16
2.3.4. Kas Gruplarının Duyarlılıkları.....	17
2.3.5. Nöromusküler Fonksiyonun Klinik Önemi ve Belirlenmesi.....	17
2.4. Rokuronyum Bromür (Organon 9426, Esmeron)	18
2.4.1. Farmakoloji.....	18
2.4.2. Kimyasal yapı	19
2.4.3. Etki mekanizması.....	20
2.4.4. Dozaj	20
2.4.5. Güç ve Etkileşim.....	20

2.4.6. Kardiyovasküler etkiler	21
2.4.7. Histamin salgılanması	21
2.4.8. Farmakokinetik	21
2.4.9. Farmakodinamik	23
2.5. Ketamin.....	24
2.5.1. Kimyasal Adı ve Formülü	24
2.5.2. Metabolizma	25
2.5.3. Etki mekanizması.....	25
2.5.4. Doz ve uygulama yolları	26
2.5.5. Endikasyonları	27
2.5.6. Kontrendikasyonları.....	28
2.5.7. Organ sistemlerine etkisi	28
2.6. NMDA Glutamat Reseptörleri	30
2.7. Non-NMDA Glutamat Reseptörleri	31
2.8. Propofol	31
2.8.1. Fizikokimyasal özellikleri	31
2.8.2. Farmakokinetik özellikleri.....	32
2.8.3. Metabolizma ve atılım.....	33
2.8.4. Kardiyovasküler sisteme etkisi	33
2.8.5. Solunum sistemine etkisi.....	34
2.8.6. Serebral etkisi.....	34
2.8.7. Diğer özellikleri ve klinik kullanım	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	68
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	68

KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	: Asetilkolin
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionat
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
CO ₂	: Karbondioksit
DBS	: Double burst stimölasyon
Dk	: Dakika
ED ₉₅	: Efektif doz 95
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiyografi
ETCO ₂	: End-tidal karbondioksit konsantrasyonu
Fi _{sevo}	: İnspire edilen sevofluran konsantrasyonu
GEE	: Genelleştirilmiş tahmin eşitlikleri
Hz	: Hertz
i.m.	: İntramusküler
i.v.	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
mg	: Miligram
n	: Sayı
NDKG	: Non-depolarizan kas gevşeticiler
NMB	: Nöromusküler blokaj
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NMM	: Nöromusküler monitorizasyon
NO	: Nitroz oksit
NSAID	: Non steroid antiinflamatuvar ilaç

OAB	: Ortalama arter basıncı
Ort. $\pm$ SH	: Ortalama $\pm$ Standart Hata
PCP	: Fensiklidin
p.o	: Oral yol
PONV	: Postoperatif bulantı-kusma
PTC	: Post-tetanik count
PTF	: Post-tetanik fasilitasyon
RL	: Ringer laktat
Sch	: Süksinilkolin
Sn	: Saniye
SpO ₂	: Periferik oksijen saturasyonu
SSS	: Santral sinir sistemi
TİVA	: Total intravenöz anestezi
TOF	: Train of four
T25	: Klinik etki süresi
T75–25	: Derlenme indeksi
TOF 70	: Spontan derlenme süresi
VAS	: Vizüel ağrı skorları

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Sinir kas kavşağı (Bowman'dan).....	3
Şekil 2: Beş alt üiteden oluşan yapı Nikotinik asetilkolin reseptörü	4
Şekil 3: Tekli seğirme	13
Şekil 4: TOF uyarısı ve TOF uyarısına depolarizan ve non-depolarizan kas gevşeticiler verildikten sonra uyanık hastada alınan uyarılmış kas yanıtları	14
Şekil 5: Tetanik uyarı örneği ve 50Hz'lik 5sn süreli tetanik sinir stimülasyonuna kas yanıtı ve post tetanik (1.0Hz) seğirme stimülasyonu	14
Şekil 6: DBS kalıbı	16
Şekil 7: Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı.....	19
Şekil 8: Ketaminin Kimyasal Yapısı	24
Şekil 9: Propofolün kimyasal formülü (Morgan'dan)	32
Şekil 10. Nondepolarizan blokta TOF uyarıları ile izlenen parametreler.....	38
Şekil 11. Grupların kalp hızı açısından karşılaştırılması	45
Şekil 12. Grupların ortalama arteriyel kan basıncı değerleri açısından karşılaştırılması	46
Resim 1: TOF watch ve monitorizasyonu.....	17

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Non-depolarizan kas gevşeticilerin sınıflandırılması.....	7
Tablo 2. Kas gevşeticilerin metabolizma ve atılım yolları	8
Tablo 3. Ketamin doz ve uygulama yolları	26
Tablo 4. Dört noktalı enjeksiyon ağrısı değerlendirme skalası	37
Tablo 5. Entübasyon Şartlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Goldberg Skalası.....	38
Tablo 6. Aldrete Derlenme Skorlaması	40
Tablo 7. Ramsey sedasyon skalası.....	41
Tablo 8. Demografik özellikler ve ameliyat sürelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 9. Grupların propofol %25 sonrası VAS skorlarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 10. Grupların propofol sonrası dört noktalı ağrı skoru değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 11. Grupların rokuronyum sonrası dört noktalı ağrı skoru değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 12. Goldberg Skalasına göre grupların entübasyon şartları açısından karşılaştırılması	44
Tablo 13. Grupların rokuronyumun klinik etki süresi, derlenme indeksi ve derlenme zamanı açısından karşılaştırılması.....	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi indüksiyonunda sıklıkla kullandığımız propofol ve rokuronyumun enjekte edilen kolda ağrıya neden olması hastalar açısından çok rahatsız edicidir. Propofol enjeksiyon ağrısının önlenmesinde pek çok yöntem ve ilaç kullanılmıştır. Lokal anesteziklerin enjeksiyondan önce uygulanması, lokal anestezik karışımı içeren propofol solüsyonlarının kullanılması, opioid, ondansetron ve ketamin gibi değişik ajanların eklenmesi bu yöntemler arasındadır (1-3). Rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde de, intravenöz lokal anestezikler (lidokain), opioidler (fentanil, alfentanil), ondansetron, tramadol, deksmedetomidin, magnezyum sülfat, tiyopental, ketamin, sodyum bikarbonat ve %0.9 NaCl ile dilüsyon gibi birçok ilaç ve yöntemin etkinlikleri araştırılmıştır (4-18). Biz çalışmamızda bir hipnotik olan ketaminin subhipnotik dozunun analjezik özelliğinden yararlanarak propofole ve rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını engellemeyi amaçladık.

Ketaminin nöromusküler ajanların etkisini arttırdığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (19-24). İn vitro ortamda ketaminin bu etkisi için önerilen teori, motor son plaklardaki asetilkolin bağımlı iyon kanallarının açık konformasyonlarının blokajıdır. Bununla birlikte ketaminin nöromusküler bileşikteki farklı etkileri in vivo olarak henüz aydınlatılamamıştır (25,26). Ayrıca, indüksiyondan önce subanestezik dozda verilen ketaminin insanlarda rokuronyumun etki süresini değiştirip değiştirmediğine ilişkin bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle, çalışmamızda propofol ve rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemek amacıyla kullandığımız ketaminin aynı zamanda rokuronyumun nöromusküler bloğu üzerindeki etkisini de araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöromusküler Kavşak ve Nöromusküler İleti

2.1.1. İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi

İskelet kasları miyofibril, sarkoplazma ve sarkolemma denilen hücre zarından oluşan kas liflerinden ibarettir.

Miyofibril: Kasın kontraktıl elemanı olan aktin ve miyozin içerir. Elektron mikroskobunda açık renkte görülen bant (I bandı) aktin filamentlerinden, koyu renkte görülen bant (A bandı) ise miyozin filamentlerinden oluşur. I bandında ayrıca tropomiyozin ve troponin proteinleri vardır. İki aktin filamentin birleşme yerine Z hattı veya membranı denir. Peşpeşe gelen iki Z hattı arasında kalan A ve I bandı sarkomeri meydana getirir.

Sarkoplazma: Miyofibrili çevreleyen sarkoplazma içinde çekirdek, mitokondria, sarkoplazmik retikulum ve sıvı vardır. Sarkoplazmik retikülüm, birbiri ile bağlantılı uzunlamasına ve enlemesine (transvers, T) tübüllerden oluşan bir ağ sistemidir (27).

2.1.2. Kas Kasılmasının Mekanizması

Bir motor sinir lifinin innerve ettiği kas liflerinin oluşturduğu birime motor ünite adı verilir.

Kas kasılmasında genel mekanizmalar şu şekilde sıralanır (28):

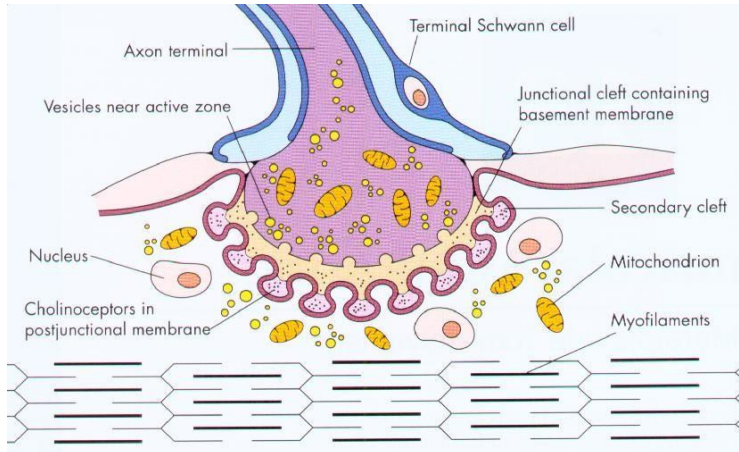
- Aksiyon potansiyelinin motor sinirden ilerleyerek kas lifinde sonlanması,
- Sinir son ucundan asetilkolin (Ach) salınması,
- Kas lifi membranında Ach kanallarının açılması,
- Kas lifi içerisine Na^+ iyonlarının girmesi,
- Aksiyon potansiyelinin oluşması ve kas lifi membranı boyunca yayılması,
- Depolarizasyon oluşması ve sarkoplazmik retikülüm, sarkolemma ve mitokondriden Ca^{+2} iyonlarının serbestleşmesi,
- Bu Ca^{+2} iyonlarının aktin ve miyozin filamentleri arasında çekici güç oluşturması

(kası gevşek halde tutmaya çalışan troponin ve tropomiyozin kompleksinin etkisini engellemesi) ve kayma mekanizmasının başlaması,

h. Ca^{+2} iyonlarının sarkoplazmik retikuluma geri pompalanması.

2.1.3. Nöromusküler Kavşak

Motor nöron, spinal kordun ön boynuzundan nöromusküler aralığa büyük bir miyelinli akson olarak devam eder. Kasa ulaştığı zaman pek çok kas hücresiyle temas kurmak için dallara ayrılır. Çizgili kaslar hızlı iletimli alfa motor nöronlar ile innerve olmaktadır (29). İskelet kas lifleri, omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronlardan başlayan miyelinli sinir lifleri ile innerve edilir (30). Miyelinli sinir lifi, kas liflerine yaklaşıp, çok sayıda miyelinsiz sinir liflerine ayrılır (27,29-31). İki uyarılabilen doku, yani iskelet kası ve sinirsel elemanın oluşturduğu, uyarıların iletilmesi ile ilgili bu bölgeye “sinir-kas kavşağı” (sinaps) denir (27,29,30) (Şekil 1).

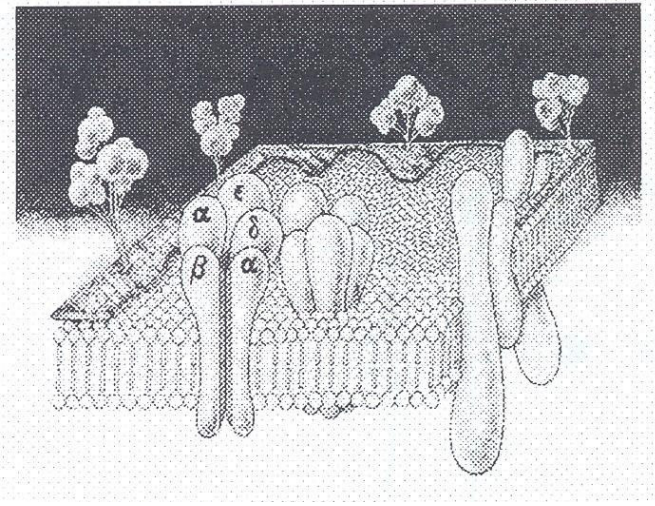


Şekil 1: Sinir kas kavşağı (Bowman'dan) (32)

2.1.3.1. Asetilkolin (Ach)

Ach sinir lifi son ucunda sitozolde sentezlenir ve veziküller içinde proteine bağlı olarak depo edilir (27,29,31,33). Sinirin aksiyon potansiyeli bu ucunda depolarize olunca, membrana penetre olarak burada bulunan voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır, hücreye giren Ca^{+2} iyonları depo veziküllerinin terminal membranla kaynaşarak içlerindeki Ach'i serbest bırakmasını sağlar (27,29-31,34).

Ach kas membranının bir özel bölümünü oluşturan myonöral plaktaki nikotinik kolinerjik reseptörlerle birleşir (34). Postsinaptik membrana "motor son plak" adı da verilir (29). Kavşak sonu membran (motor son plak) sarkolemmadan oluşur ve Ach için reseptör protein taşır. Bu protein fosfat içeren polipeptid yapısında olup kas hücresi tarafından sentezlenir ve ikisi alfa, bir tanesi de beta, delta ve epsilon tipinde olan beş protomerden oluşur (27,30,34) (Şekil 2). Kanal, iki alfa alt birim proteinine, iki Ach molekülü bağlanıncaya kadar kapalı kalır (30). Reseptör-Ach reaksiyonu sonucu diğer üç ünite dönerek, kanalların 1 msn kadar bir süreyle açılmasına neden olur (27,29-31,34).



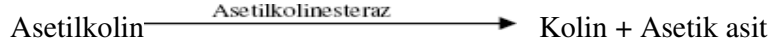
Şekil 2: Beş alt ünitelerden oluşan yapı Nikotinik asetilkolin reseptörü (35)

Ach motor sinir içinde iletken doku ve kavşaklarda yüksek yoğunlukta bulunan kolin-o-asetil transferaz ve asetil ko-enzim A aracılığı ile kolinin asetilasyonu sonucu sentezlenir (27).



Ach'in %80'i presinaptik membranın iç kısımlarında veziküller içinde proteine bağlı olarak depo edilir. Bu veziküllerin büyüklüğü 300-500 Å° arasında değişir ve hepsi en az bin olmak üzere değişik sayıda Ach molekülü içerir. %20'si de aksoplazmada erimiş halde bulunur (27). Ach molekülleri reseptörlerle birleşip

impuls iletimini sağladıktan sonra, kavşakta bulunan asetilkolinesteraz enzimi tarafından hızla kolin ve asetik asite parçalanır (hidroliz).



Ach sinaptik aralıktaki asetilkolinesteraz tarafından hızla metabolize edildiğinden Ach'in reseptördeki ömrü yalnızca 1 msn kadardır. Sinaptik aralıkta ortaya çıkan yıkılım ürünleri olan kolin ve asetatin bir bölümü sinir ucu tarafından geri alınır ve burada tekrar Ach sentezinde kullanılır (36).

Na^+ ve Ca^{+2} hücre içine girerken, K^+ hücre dışına çıkar (28,31,37). Sinir aksonu bir noktasından uyarıldığında, zar geçici olarak seçici geçirgenliğini kaybeder ve iyonlar zardan yoğunluk farklılıklarına göre serbestçe geçer (29). Büyük miktarda pozitif yüklü Na^+ iyonu akson içine sızar ve normalde -90 mv'luk polarize durum potansiyelinin hızla pozitif yönde yükselmesi ile kaybolur. Bu gerilimi oluşturan olayların tümüne “depolarizasyon” denir (29). Yeteri kadar Ach molekülleri reseptörü işgal edince membranda depolarizasyon oluşur (31).

Kas membranının içindeki Na^+ kanalları voltaj farkı oluşunca açılır (31). Aksiyon potansiyeli kas hücresi boyunca Na^+ kanallarını açar ve sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{+2} serbestleşir (28,29,31). Bu Ca^{+2} , kontraktıl proteinlerin (aktin ve myozin) etkileşimini sağlar, kasılma oluşur (28,29,31).

2.2. Nöromusküler Blokerler (Kas Gevşeticiler)

İskelet kası gevşemesi; derin inhalasyon anestezisi, bölgesel sinir blokajı veya sinir kas kavşağını bloke eden ajanlarla sağlanabilir. Harold Griffith 1942 yılında, anestezi sırasında rafine edilmiş kürar (Güney Amerika yerlilerinin kullandığı ok zehiri) kullandığı araştırmasının sonuçlarını yayınlamıştır (38). Böylece kas gevşeticiler anestezide sıkça kullanılan ilaçlar arasına girmiştir. Griffith'in de belirttiği gibi sinir kas kavşağını bloke eden ilaçlar anestezi değil, paralizi oluştururlar, başka bir deyişle kas gevşeticiler şuursuzluk, amnezi veya analjezi sağlamazlar (38). Kas gevşeticiler Ach reseptörlerinde oluşturdukları etkiye göre depolarizan veya nondepolarizan blok oluştururlar.

2.2.1. Depolarizan Nöromusküler Blok

Bu tip blokta kullanılan nöromusküler blokerler, Ach gibi davranarak postsinaptik kolinoreseptöre bağlanır ve iyon kanalının açık kalmasını sağlayarak bir depolarizasyon sağlar. İyon kanalı sürekli açık kaldığı için bir sonraki sinirsel uyarıya yanıt verilemez ve blok oluşur. Bloktan önce depolarizasyonun neden olduğu fasikülasyonlar görülür. Antikolinesteraz ilaçlarla antagonize edilemez (27).

2.2.1.2. Depolarizan Kas Gevşeticiler (Sch)

Tüm kas gevşetici ajanlar yapısal olarak Ach molekülü ile ilişkili olup, kuaterner amonyum bileşikleridir. Depolarizan kas gevşeticiler Ach molekülünü taklit ederler ve sinir kas kavşağında kolinerjik nikotinik reseptörlere bağlanırlar (39).

2.2.2. Non-depolarizan Nöromusküler Blok

Non-depolarizan ajanlar, Ach ile alfa alt birimine bağlanmak için yarışırırlar ve Ach'in reseptör ile bağlanarak iyon kanalını açmasını ve depolarizasyonunu önlerler. Membran depolarize olamaz ve kas kasılamaz (29). Blokajın ortadan kalkması kavşaktaki bloker miktarının azalması ve Ach miktarının artışıyla mümkün olur. Bu nedenle bloğun kalkmasında Ach'i hızla parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlar kullanarak, kavşaktaki Ach konsantrasyonu artırılır (29). Depolarizan kas gevşeticilerle kısmen antagonize olur.

Volatil anestetikler, Mg^{++} , asidoz ve hipotermi (33°C altında) etkisi ile non-depolarizan nöromusküler blok süresi uzar (40).

2.2.2.1. Non-depolarizan Kas Gevşeticiler

Non-depolarizan blok yapan kas gevşeticiler (NDKG), kasın kasılmasını sağlayacak uyarının sinirden kasa iletimini engellerler. Motor son plaktaki kolinerjik reseptörlerin alfa ünitelerine bağlanarak Ach'in bu reseptörlere bağlanmasını engellerler ve blok süresince Na^+ kanallarının kapalı kalmasını sağlarlar.

Bağlandıkları reseptörle bir iletişime girmezler. Böylece depolarizasyon olmaz, sonuçta kas kasılması ortaya çıkmaz. Non-depolarizan kas gevşetici ilaçların reseptöre afinitesi Ach'den fazla olduğu için, Ach ile yarışarak reseptöre bağlanırlar. Bu tip bloğa kompetitif blok denir. Bloktan önce fasikülasyonlar ve seyirme yüksekliğinde artış görülmez, dörtlü uyarılara alınan yanıtlar giderek zayıflar. Non-depolarizan blok asetilkolinesterazlarla antagonize olur, volatil anestezikler, magnezyum ve hipotermi ile potansiyalize olur. Asidoz bloğun derinliğini ve süresini uzatır (38,41). Kullanımda olan kas gevşeticiler kimyasal yapılarına (steroid, benzilizokinolinyum ve diğer bileşikler) veya etki sürelerine (uzun, orta ve kısa etkili) göre sınıflandırılırlar.

Non-depolarizan kas gevşeticilerin sınıflandırılmaları Tablo 1'de tüm kas gevşeticilerin metabolizma ve atılım yolları da Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Non-depolarizan kas gevşeticilerin sınıflandırılması (39)

		Uzun etki (>50 dk)	Orta etki (20-50 dk)	Kısa etki (10-20 dk)	Çok Kısa Etki (<10dk)
	Steroid bileşikler	Pankuronyum Pipekuronyum	Vekuronyum Rokuronyum	Rapakuronyum	-
	Benzilizokinolinyum Bileşikleri	d-Tuboküarin Metoküirin Doksakuryum	Atrakuryum Sisatrakuryum	Mivakuryum	-
D	Asimetrik	-	-	-	430A
İ	miksonium				
Ğ	klorofumarat				
E	Bikuaterner	-	-	-	TAAC3
R	tropinil diester				
L	Fenolik eter	Gallamin	-	-	-
E	Dialel	Alkuronyum	-	-	-
R	toksiferine				
İ	türevleri				

Tablo 2. Kas gevşeticilerin metabolizma ve atılım yolları (39)

İlaç	Metabolizma	Atılım (%)		Metabolitler
		Böbrek	Karaciğer	
Süksinilkolin	Bütirilkolinesteraz (% 98-99)	<%2	Yok	Monoester ve kolin
430A	Sistein Hidroliz	?	?	Non-aktif sistein ürünü kloroformat monoester ve alkol
Mivakuryum	Bütirilkolinesteraz (% 95-99)	<%5	Yok	Monoester ve kuaterner alkol
Rapakuronyum	3-desasetil metaboliti	%20	Bilinmiyor	3-OH türevi ve ORG 9488
Atrakuryum	Hofmann eliminasyonu ve nonspesifik ester hidrolizi (% 60-90)	%10-40	Yok	Laudanozin, akrilatlar, alkoller ve asitler
Sisatrakuryum	Hofmann eliminasyonu (%77)	%16		Laudanozin, akrilatlar
Vekuronyum	Karaciğer (%30-40)	%40-50	%50-60	3-OH metaboliti
Rokuronyum	Yok	<%10	>%70	Yok
Pankuronyum	Karaciğer (%10-20)	%85	%15	3-OH metaboliti
d-tuboküarin	Yok	%80	%20	Yok
Pipekuronyum	%10	>%90	<%10	% 5 kadar 3-OH metaboliti
Metoküirin	Yok	>%98	<%2	Yok
Doksakuryum	Yok	>%90	<%10	Yok
Alkuronyum	Yok	%80-90	%10-20	Yok
Gallamin	Yok	%100	%0	Yok

2.2.2.2. Non-depolarizan bloğun temel özellikleri

1. Oluşturduğu yarışmalı blok, nöromusküler kavşaktaki asetilkolin konsantrasyonu artırılarak ortadan kaldırılabilir.
2. Nöromusküler iletide geniş bir güvenlik alanı vardır. Örneğin reseptörlerin %75'inden fazlası inaktive edilmedikçe uyarılmış kas yanıtlarında belirgin düşüş görülmez.

3. Uyarılmış kas cevaplarındaki değişikliklerin gözlenebileceği sadece küçük bir aralık vardır ve bu aralıkta %76-92 arası reseptör blokajı mevcuttur.
4. Oluşan blok hızlı stimülasyona cevap olarak devamlı düşüş gösteren uyarılmış kas kontraksiyon amplitüdüleri ile karakterizedir. Sonuçta oluşan “sönme (fade)” daha düşük reseptör blokajında ve Single Twitch’te olduğundan daha düşük konsantrasyonlarında görülür (42).
5. Hızlı nörostimülasyondan sonra blok bir posttetanik fasilitasyon evresine girer. Bu dönemdeki uyarılmış posttetanik kas cevapları pretetanik olanlardan daha büyüktür. Sch ve deksametonyum gibi depolarizan gevşeticiler önce postsinaptik reseptörlere bağlanarak ve reseptör kanallarını açarak membran depolarizasyonuna yol açarlar, bu işlevleri asetilkoline benzer. Ancak asetilkolinden farklı olarak depolarizan gevşeticiler nöromusküler kavşakta, uzun süre kalır ve son plak depolarizasyonunun uzamasına sebep olurlar. İlk dönemdeki tekrarlayan eksitasyonlar geçici kas fasikülasyonları şeklinde kendini belli eder, bunu nöromusküler iletinin kesilmesi ve flask paralizi izler. Reseptörün asetilkolin ile azalmış uyarılışı benzer bir cevap oluşturacaktır.

2.2.3. Sinir Kas Bloğunu Etkileyen Faktörler

1. Yaş: Yeni doğanda güvenlik sınırı dardır. Yaşlılarda ise kan akımının yavaşlamış olması, plazma protein düzeyi ve sıvı kompartmanlarındaki değişikliklerle, yaşı kas gevşeticilerle dolaylı bir etkileşimi söz konusu olabilir.
2. Sinir ve Kas hastalıkları: Myastenia gravisli hastalar depolarizantlara duyarlıdır. Miyotonik distrofide fasikülasyon olmadan miyotonik kasılma olabilir.
3. Karaciğer hastalıkları: Bloğun süresi, azalmış metabolizmaya bağlı olarak uzar.
4. Böbrek yetmezliği: Bloğun döndürülmesinde güçlük çekilebilir, hidrasyon, diürez veya gerekirse hemodiyaliz bu konuda yardımcıdır.
5. Kollajen doku hastalığı veya nörofibromatozis: Böyle hastalar, nondepolarizantlara duyarlıdır.
6. Elektrolitler: Hipermagnezemide ve hipokalsemide bütün kas gevşeticilerine ve hiponatremide nondepolarizan ajanlara duyarlılık söz konusudur.
7. Plazma proteinleri: Artışları ile kas gevşetici gereksinimi artar.

8. İlaçlar: Aminoglikozid grubu antibiyotikler ile sinir-kas bloğu olur. Hem Ach salınımını azaltarak, hem de Mg^{++} a benzer şekilde postsinaptik membranı stabilize ederek etkili olurlar.
9. İnhalasyon anestezikleri: Santral sinir sisteminde (SSS) kas tonusunun korunmasından sorumlu refleks yolların doza bağımlı inhibisyonu ile iskelet kasında gevşeme yaparlar. Kas gevşeticilerin etkisini doza bağımlı olarak artırır.
10. Ganglion blokerleri: Sinir-kas kavşağında blok etkisi yaparlar.
11. Lokal anestezikler ve antiaritmikler: Kinidin, prokainamid, lidokain, beta blokerler nondepolarizanların etkisini artırır.
12. Lityum: Nondepolarizanların etkisini uzatır.
13. Mg^{++} : Asetilkolin salınımını ve postsinaptik membranın asetilkoline olan duyarlılığı ile kas lifinin uyarılabilirliğini azaltır, kas gevşeticilerin etkisini uzatır.
14. Hipotermi: Kas gevşeticilerin etkisini uzatır.
15. Kan akımı: Akım ne kadar fazla ise blok o kadar hızlı başlar ve kısa sürer. Kan akımının yavaşladığı durumlarda hipoksi ve asidozdan da etkilenecek blokta uzama olur (43-45).

2.2.4. Kas Gevşeticilerin Etki Mekanizmaları

Bugün klinik anestezide kullanılan tüm kas gevşeticiler iki grupta toplanabilir: Depolarizanlar ve nondepolarizanlar. Kürar nondepolarizan grubun prototipidir. Bu gruptaki diğer ajanlar atrakuryum, vekuronyum, pipekuronyum, doksakuryum, rokuronyum, mivakuryum ve pankuronyumdur. Bu ajanlar postsinaptik nikotinik reseptörün bir veya her iki ünitesine bağlanırlar. Ach'in her bir alfa subünitesine birer agonist molekülün bağlanması, reseptör aktivasyonu ve normal fonksiyon için gereklidir. Sadece tek bir agonist molekülün reseptöre bağlanması onu nonfonksiyonel hale getirmeye yeterlidir. Bu postsinaptik etkilere ek olarak kas gevşeticilerin presinaptik bağlanmaları da Ach'in mobilizasyonuna ve salınımına sebep olabilir.

Bir nondepolarizan blok esnasında reseptör inaktivasyonu gelişmiş olmasına rağmen, kas direkt elektriksel uyarılara (elektrokoterizasyon gibi) cevap vermeye devam edebilir.

2.3. Nöromusküler Monitörizasyon

Klinik anestezide tekrarlanan veya infüze edilen kas gevşetici dozlarının getirebileceği sorunlar, sinir kas iletimi monitorizasyonu ile önlenebilir. Sinir stimülasyonuna kas yanıtının bilinmesi cerrahi sırasında önemli bilgi sağlamaktadır. Entübasyon ve ekstübasyon için en uygun zamanın belirlenmesi, sinir-kas bloğu için gerekli ilacın tam dozunun bilinmesi ve bloğun antagonize edilmesinde en uygun zamanın saptanmasını sağlar. Postoperatif olarak da antagonizasyonun yeterli olup olmadığını değerlendirir. Sinir stimülatörlerinin, anestezi uzmanları tarafından rutin olarak kullanılmaya başlanması yenidir. İlk kez 1958 yılında Christie ve Churchill-Davidson nöromusküler blokerlerin klinik uygulama için önerilen dozlarına, hastaların bireysel farklılıklarla yanıt verdikleri ve bunun için perianestezik dönemde nöromusküler fonksiyonun objektif olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamışlar, bu amaçla periferik sinir stimülatörünün kullanılmasını önermişlerdir (31).

2.3.1. Periferik Sinir Stimülasyonunun Prensipleri

Sinir-kas iletiminin değerlendirilmesinde, periferik motor sinire verilen uyarı, periferik sinir stimülatörü yardımıyla yapılmaktadır. Uyarı izole bir sinire iletilir ve sonuçta kas kontraksiyonu oluşur. Elektrik akımı yüzeyel bir sinir üzerine yerleştirilen iki elektrod aracılığıyla verilir. Küre, iğne ve jelli olmak üzere üç tip elektrot bulunmaktadır. Bunlardan jelli olanlar en çok kullanılanlardır. Uyarının negatif (aktif) çıkışı (çoğunlukla siyah işaretlidir) distal uyarı elektrotuna; pozitif (inaktif) çıkış da (çoğunlukla kırmızı renkte işaretlidir) proksimal elektroda bağlanır. Negatif elektrot pozitif olandan daha etkilidir ve mümkün olabildiğince sinirin yüzeyelleştiği yerde sinire yakın yerleştirilmelidir. Elektrotları birbirine yakın ve sinir boyunca yerleştirmek, artefaktları azaltmakta ve uyarı etkinliğini artırmaktadır (29,31).

Nöromusküler fonksiyon, bir periferik motor sinirin supramaksimal elektriksel stimülasyonuna kas yanıtının değerlendirilmesi ile monitorize edilir. Bir elektriksel stimulusa tek bir kas fibrili "hep ya da hiç" şeklinde yanıt verir. Buna karşılık uyarılan bir kasın yanıtı, aktive edilen kas fibrillerinin sayısına bağlıdır. Eğer bir sinir

yeterli yoğunlukta stimüle edilirse, bu sinirin innerve ettiği tüm kas fibrilleri reaksiyon gösterir ve maksimum yanıt tetiklenir. Bir nöromusküler bloker ajan uygulandıktan sonra kasın stimülasyona yanıtı, deprese olan fibril sayısı ile paralel olarak azalır. Sabit stimülasyon koşullarında yanıtta azalma, nöromusküler blokajın derecesini gösterir. Değerlendirmenin doğru olması için stimulusun supramaksimal olması gereklidir. Bu nedenle elektriksel stimulus, maksimal bir yanıt için gerekenin en azından %20-25 üzerinde olmalıdır. Bu yüzden bu tür bir uyarıya "supramaksimal uyarı" denilir.

Elektriksel impulsun süresi ve dalga boyunun karakteri de önemlidir. İmpuls, monofazik ve rektangüler (kare dalga) olmalıdır. Bifazik bir uyarı, sinirde aksiyon potansiyeli patlamasına neden olacağından stimülasyona yanıtı arttıracaktır. Optimum impuls süresi, 0,2-0,3 ms'dir. 0,5 ms'yi aşan bir impuls, kası doğrudan stimüle edebilir veya yineleyen tetiklemeyle neden olabilir (31).

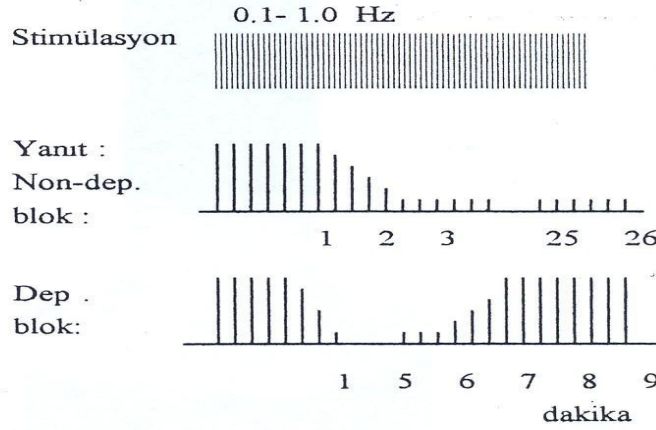
2.3.2. Sinir Stimülasyonu Paternleri

Sinir stimülasyonu amacıyla en sık kullanılan paternler, single twitch stimülasyon, TOF ve tetanik stimülasyondur. Bunların dışında iki yeni mod daha kullanılmaktadır: Post-tetanik count (PTC) ve double-burst stimülasyon (DBS).

2.3.2.1. Single-Twitch Stimülasyon

Bu modda, periferik motor sinire, 1,0 Hz (saniyede bir) ile 0,1 Hz (10 saniyede bir) arasında değişken frekanslarda tek bir uyarı uygulanır. Bir kasın böyle tek bir uyarıya yanıtı, uyarının frekansı ile ilişkilidir. Frekans, 0,15 Hz'in üzerine çıktığında uyarılan yanıt giderek azalır ve daha alt düzeylerde görülmeye başlar. Bu nedenle genellikle 0,1 Hz'lik frekans kullanılır (Şekil 3). 1 Hz'lik stimülasyon, supramaksimal stimülasyonun tayini için gereken süreyi kısalttığından anestezi indüksiyonu sırasında tercih edilebilir. Bununla birlikte, nöromusküler blokajın başlangıcı ve süresi, stimulusun paternine ve süresine de bağlıdır. Bu nedenle 1 Hz'lik single-twitch ile elde edilen sonuçlar, 0,1 Hz'lik uyarıya alınan yanıtlar ile karşılaştırılmamalıdır (29,46).

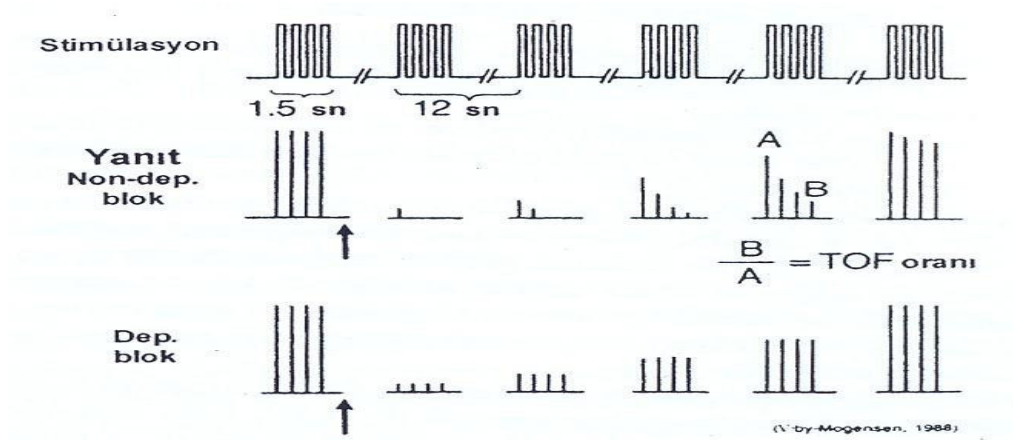
Kas gevşeticilerle ilgili karşılaştırmalı çalışmalarda sıklıkla 0,15-0,1 Hz'lik stimülasyon frekansları kullanılmaktadır. Bu stimülasyon tipi, klinik uygulamada pek kıymetli değildir. Zira aynı yanıtların gözle ya da dokunarak da izlenebilmesi mümkündür. Monitorizasyonun avantajı, twitch depresyonun derecesinin, kesin bir şekilde değerlendirilebilmesi olacaktır.



Şekil 3: Tekli seğirme (46)

2.3.2.2. Train-of-Four Stimülasyon

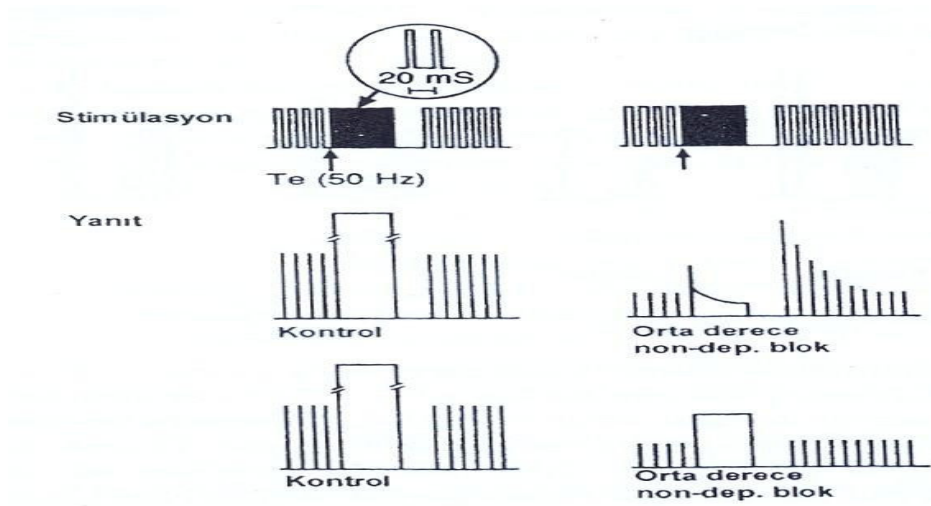
TOF stimülasyonu, 1970'lerin başında Ali ve ark. tarafından tanımlanmıştır (47). Bu stimülasyon tipi, her 0,5 saniyede bir (2Hz) 4 supramaksimal uyarı yapılmasından ibarettir. Sürekli uygulandığında her dört uyarıdan oluşan bir train, 10-12 saniyede bir yinelenen demektir. Her stimulusun oluşturacağı kas kontraksiyonu ve bu yanıtlardaki sönme, değerlendirmenin temelini oluşturur. 4. yanıtın amplitüdünün 1. yanıtı oranı, TOF oranı olarak adlandırılır (Şekil 4). Kontrol ölçümlerinde (kas gevşetici uygulanmadan önce) dört yanıtın amplitüdü aynıdır, ya da ideal olarak aynı olmalıdır (TOF=1,0). Parsiyel depolarizan blok esnasında, TOF yanıtında sönme (fade) olmaz, ideal olarak TOF oranı 1,0 olarak kalır. Sch (süksinilkolin) enjeksiyonundan sonra TOF oranının azalması, Faz II bloğunun geliştiği anlamına gelecektir. Nondepolarizan blok sırasında, bloğun derecesi preoperatif kontrol değerleri olmasa bile TOF yanıtından doğrudan okunabilir. TOF stimülasyonu, tetanik stimülasyona göre daha az ağırlı oluşu ve nöromusküler blokajın derecesini değiştirmediği için de avantajlıdır (46,48,49).



Şekil 4: TOF uyarısı ve TOF uyarısına depolarizan ve non-depolarizan kas gevşeticiler verildikten sonra uyarık hastada alınan uyarılmış kas yanıtları (29,50)

2.3.2.3. Tetanik Stimülasyon

Tetanik stimülasyon, çok hızlı (örneğin; 30, 50 veya 100 Hz) elektriksel stimülasyonlardan ibarettir. Klinikte en sık kullanılan, 5 saniye süreyle 50 Hz'lik tetanik stimülasyondur (Şekil 5).



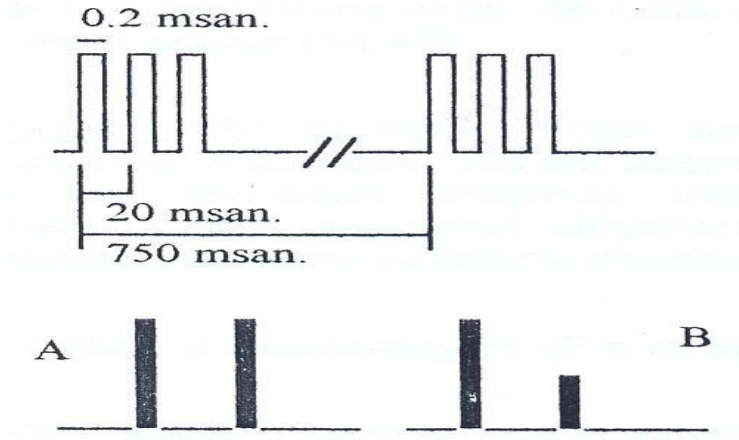
Şekil 5: Tetanik uyarı örneği ve 50Hz'lik 5sn süreli tetanik sinir stimülasyonuna kas yanıtı ve post tetanik (1.0Hz) seğirme stimülasyonu (29,50)

2.3.2.4. Posttetanik Count Stimölasyon

Bir tetanik stimölasyondan (50 Hz, 5 sn.) 3 sn sonra uygulanan tek uyarıya (1 Hz) alınan yanıtın gözlenmesi ile uygulanır. PTC'nin başlıca kullanım amacı, büyük miktarda nöromusküler bloker verildiğinde olduğu gibi, tek veya dörtlü uyarıya yanıt alınamadığı durumlarda nöromusküler blokajın değerlendirilmesidir (46,48). Ani kımıldanmaların (örneğin oftalmik cerrahi) engellenmesinin gerekli olduğu durumlarda kullanılabilir. Diyafram paralizisini sağlamak veya ıkınma ve öksürüğü engellemek için posttetanik twitch stimölasyona hiç yanıt alınamayacak kadar (PTC=0) yoğun bir nöromusküler blokaj gereklidir.

2.3.2.5. Double Burst Stimölasyon (DBS)

Rezidüel nöromusküler blokajın manuel (taktil) değerlendirilmesini sağlamak amacını taşıyan bir sinir stimölasyon modudur. DBS, 50 Hz'lik çok kısa süreli iki tetanik stimulus kümesinin 750 msn ara ile ardarda verilmesinden oluşur. Her bir stimölasyonun süresi 0,2 msn. ve dalga boyu kare seklindedir (Şekil 6). Kas gevşetici uygulanmamış normal kasta bu uyarı şekli eşit yükseklikte iki kontraksiyona neden olurken, nondepolarizan bir kas gevşetici verildiğinde kasta ikinci gruba alınan yanıtta depresyon sonucu sönme görülür. Sönmenin büyüklüğü TOF uyarısından sonra görülen sönme ile aynıdır. Ancak iki seğirme arasındaki oran, yanıt yüksekliği fazla olduğundan TOF'a göre daha belirgin ve kesin bir şekilde izlenebilir. DBS'da alınan yanıtta sönme olmazsa kas gevşetici etkisi büyük miktarda kalkmıştır. DBS her 20 sn'de bir tekrarlanabilir (29,31,46,48).



Şekil 6: DBS kalıbı

2.3.3. Stimulasyon Yerleri

Nörostimulasyon bölge seçiminde esas olarak herhangi bir yüzeyel sinir stimüle edilebilir. Ulnar sinir en çok kullanılan sinirdir ve adduktor pollicis kasının yanıtı monitorize edilir. Bu alan görsel, dokunsal ve mekanomyografik tesbit açısından uygundur. Bu kasın diğer özelliği de kolun lateral kısmında olmasıdır, stimulasyon yapılan yer medialdedir. Böylece direkt kas uyarılma ve yanılma ihtimali çok azalmaktadır. Ulnar siniri uyarmak için distal elektrot bileğin proksimal cilt kıvrımının fleksor karpi ulnaris tendonu ile kesiştiği noktanın 1 cm proksimaline yerleştirilir. Diğer elektrot 3 veya 4 cm proksimaline yerleştirilir veya dirsekle medial epikondilde ulnar oluğun üstüne yerleştirilebilir (Resim 1). İkinci şekilde yerleştirilirse fleksor carpi ulnaris kası kasılabilir ve başparmak adduksiyonu artar. Diğer stimulus alanları arasında;

- 1- Medial malleus arkasında posterior tibial sinir,
- 2- Peroneal ve lateral popliteal sinirler (ayağın dorsofleksiyon monitorizasyonu),
- 3- Fasial sinir ile orbitanın lateral kenarının 2-3 cm arkasında stylomastoid forameninden çıktığı yerde orbicularis oculi kasının kasılmaları monitorize edilir.

Yakın zamanda rekürren laringeal sinir stimülasyonu yolu ile vokal kord addüksiyonunu monitorize edecek bir yöntem bulunmuştur (51). Ancak henüz araştırma çalışmalarında sınırlı kullanılmaktadır.



Resim 1: TOF watch ve monitorizasyonu (52)

2.3.4. Kas Gruplarının Duyarlılıkları

Kas grupları, kas gevşeticilere duyarlılıklarında farklı gruplara ayrılır. Bu farklılığın nedenleri arasında değişken yerel kan akımları, kas ısı değişiklikleri, reseptör yoğunluk farkı, kaslar arasında nöromusküler kavşakta güvenlik marj farkı, kas iğciklerinin kompozisyonundaki farklılıklar sayılabilir. Adduktor pollicis kasıyla karşılaştırılınca diafragmanın, depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere daha dirençli olması nedeniyle aynı düzeyde gevşeme oluşması için iki katı kas gevşetici gereklidir. Ancak diafragma ve laringeal kasların depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilere relatif dirençleri, daha yüksek doz hızlı bolus yapılarak başlangıç, uyanma fazlarında hızlanma ve direnci ortadan kaldırma imkanı mevcuttur. Diafragma ve yukarı havayolu kasları, periferik kaslardan daha çabuk gevşerler, belki de bu kasların yüksek kanlanma seviyeleriyle açıklanabilir. Kas gevşeticilere duyarlılık ve başlama zamanındaki fark, periferik bölgeler monitorize edildiğinde klinik olarak anlamlıdır. Yüksek dozda ajan kullanıldığında gevşeme başlangıç zamanı diafragmada hızlıdır ve yeterli gevşemeyi adduktor pollicis kasından önce sağlar. Bununla beraber düşük doz uygulanınca diafragma daha az duyarlı kalır ve adduktor pollicisin yanıtı diafragmadan 30-60 sn önce çıkar.

2.3.5. Nöromusküler Fonksiyonun Klinik Önemi ve Belirlenmesi

Nöromusküler relaksasyonun derinliği ve geri döndürücü tedavinin yeterliliğini ortaya koymak oldukça güçtür ve mekanografik yöntemler uygulanmadığında

sonuçlar güvenilir değildir. Ancak klinik uygulamada mekanografik monitorizasyon pratik değildir, bunun yerine birkaç klinik belirtinin gözlenmesi önerilir. Hastanın 5 sn boyunca gözlerini açık tutabilmesi (bu esnada diplopi gelişmemesi gerekir), dilini çıkarabilmesi, yutkunabilmesi, başını veya ayaklarını 5 sn boyunca kaldırabilmesi veya eli kuvvetlice sıkabilmesi klinik göstergelerdir. Nöromusküler blok kalktığında artık krarizasyon, güçsüzlük ve hastalardaki düzensiz tremor seklinde görülebilir. Nöromusküler bütünlüğün klinik testleri, bloğun derecesini ortaya koymakta yararlı olmakla birlikte, hastanın koopere olmasını gerektirir. Dolayısıyla bilinci kapalı hastalarda uygulanamazlar. Kas gevşeticilerin kullanımından sonra nöromusküler bütünlüğün göstergeleri olarak tidal volüm, vital kapasite, inspiratuar basınç ve solunum paternine bakılır. Yine de bazı hastalarda normal tidal volmle yeterli ventilasyona rağmen, havayolu refleksleri ve öksürme işlevi yetersiz kalmış olabilir. Hatta perioperatif solunum depresyonuna sadece relaksanların rezidüel etkileri değil, solunumun santral uyarımının baskılanması opioidler, anestezi ajanlar ve düşük arteriyel CO₂ seviyeleri de yol açar. Sonuçta, rezidüel blok, respiratuar depresyon sebeplerinden biridir ve ancak nöromusküler iletinin bozukluğunu mekanografik yöntemlerle ortaya koyarak gösterilebilir.

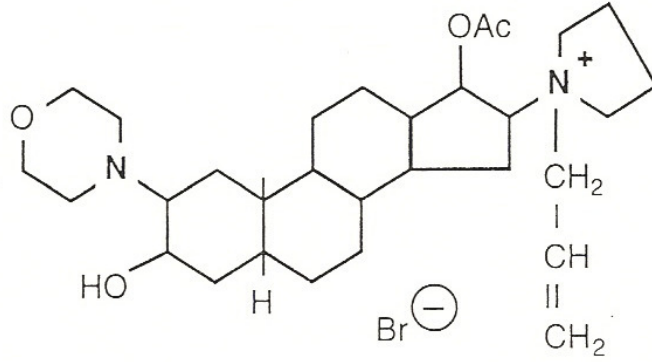
2.4. Rokuronyum Bromür (Organon 9426, Esmeron)

2.4.1. Farmakoloji

Rokuronyum bromür, monokuartern aminosteroid yapısında, non-depolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 C'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. Diğer pek çok steroid al kas gevşeticilerden daha az güçlüdür (etkinin gücü, etki başlama hızı ile ters orantılı). 0,23-0,36 mg.kg⁻¹ dozunda kas gücünde %95 baskılama oluşturur (ED₉₅), 0,6 mg.kg⁻¹ doz ise birçok farmakokinetik çalışmalarda endotrakeal entübasyonu hızlandırmak için kullanılan dozdur.

Başlangıç zamanı (ilaç enjeksiyonundan maksimum blokaj oluşuncaya kadar geçen zaman) 40 ile 180 saniye arasında değişir. Entübasyon için uygun koşullar genellikle rokuronyum verildikten 60 sn sonra oluşur (53,54).

İlacın klinik etki süresi (enjeksiyondan %25 başlangıç twitch yüksekliğinin oluşmasına kadar geçen süre) genel anestezi altında 15 ile 40 dk arasındadır (55). Şekil 7’de rokuronyum bromürün moleküler yapısı görülmektedir (35).



Şekil 7: Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı (35)

Rokuronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve uyanma veya eliminasyonu hızlıdır. Bir aminosteroid nöromusküler kas gevşetici olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür (47,56,57).

2.4.2. Kimyasal yapı

Rokuronyum, vekuronyumun 2-morpholino 3-desacetyl, 16-N-allylpyrrolidino türevidir. Vekuronyumdan farkı steroid nükleuslarının 3’lü pozisyonlarındadır (Şekil 7). Rokuronyumun ilginç moleküler karakteristiği pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nükleuslarda Ach’e benzer kısmın olmayışdır. D-halkasındaki Ach’e benzer kısmın nöromusküler kavşakta reseptöre bağlanmada uygun bir yer olduğu genellikle gücü yüksek nöromusküler kas gevşeticilerde bulunduğu düşünülmektedir (47,56,58,59).

Pankuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarterner nitrojene bağlı metil ve allil gruplarının yer değiştirmesi ve rokuronyumda Ach’e benzer kısmın yokluğu rokuronyumun gücünün azalmasından kısmen sorumludur (47,56,57,59).

A-halkasındaki asetat grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, rokuronyumun kararlı solüsyon halinde bulunmasını sağlar (59,60).

2.4.3. Etki mekanizması

Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (56-59). Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragma son bulur. Larinksin adduktor kasları, ‘adductor pollicis’ kasından daha önce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir (56-58).

2.4.4. Dozaj

Stabil solüsyon halinde 50 ve 100 mg’lık ampuller içinde bulunur. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi kısalmı ve etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Çocuklarda 0,6 mg.kg⁻¹ dozda, erişkinlerde 0,6-1 mg.kg⁻¹ dozda 60-90 sn içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Bu özelliği ile süksinilkoline bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 mcg.kg⁻¹.dk⁻¹) şeklinde de uygulanabilen rokuronyum’un birikici özelliği yoktur (35,61,62).

2.4.5. Güç ve Etkileşim

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu rokuronyumun vekuronyumun %10-20’si kadar potent olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar insanlarda vekuronyumun %15’i kadar etkin olduğunu göstermiştir (63-65).

Enfluran ve isofluran, rokuronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanin etkisi diğer iki inhalasyon anestezisine göre daha azdır (enfluran> isofluran> halotan> TİVA) (57,59).

Kedilerde nitroz oksidin blok derinliği üzerinde pek etkisi olmadığı ama uyanma fazını uzattığı gözlenmiştir. Rokuronyumun oluşturduğu nöromusküler

bloğun ortadan kalkmasını volatil ajanların varlığının uzattığı ve bu etkinin sevofloran ile daha belirgin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (66).

Bazı intravenöz anestezikler, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofol'ün rokuronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder (59,60).

Tek doz antibiyotiklerin (Metronidazol, netilmisin, sefuroksim ve aminoglikozitler) rokuronyumun yaptığı nöromusküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir (59,60,63).

2.4.6. Kardiyovasküler etkiler

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir (60,63-65). Pankuronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır (63,64).

Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (63-65).

2.4.7. Histamin salgılanması

Rokuronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz (47,58).

2.4.8. Farmakokinetik

Rokuronyumun farmakokinetiği vekuronyuma benzer, yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Rokuronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobilier yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır. Anestezik teknik rokuronyumun farmakokinetiğini etkilememektedir. Ancak yaş

farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır (56,60,65). İntravenöz uygulananından sonra plazma konsantrasyon süresi 2 (± 1) ve 16 (± 8) dakikalık dağılım yarılanma ömrü ve 97 (± 49) dakikalık eliminasyon yarılanma ömrü ile üç fazda görülür (67).

Dağılım volümü: $\sim 200 \text{ ml.kg}^{-1}$ (67,68)

Plazma klirensi: $4\text{-}5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ (67,68)

Vekuronyum ve rokuronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç birbirlerine benzerlik gösterirler, rokuronyum vekuronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır (47,58,63,64).

2.4.8.1. Eliminasyon ve birikim

Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır: Dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon). Birikici özelliği yoktur, plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobiliar yol ile elimine olmaktadır. Böbrek atılımı %10 kadardır. Rokuronyumun metabolitleri 17-desasetilrokuronyum ve 16 Ndesallilrokuronyumdur ve bunlar farmakodinamik açıdan aktif değildir. Sadece biri (17-desasetil), bir çalışmada plazmada ölçülebilir oranlarda saptanabilmiştir. Bu metabolitin de bu konsantrasyonlarda nöromusküler blokaja etkisi düşünülmaz (69). Böbrek fonksiyon bozukluğunda, rokuronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir (65-77).

2.4.8.2. Anestezi yönteminin etkileri

Değişik anestezi tekniklerinde rokuronyumun farmakokinetiği farklılık gösterir. Entübasyonda $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronyum kullanılarak TİVA (Total İntravenöz Anestezi) ile volatil anestezik verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan rokuronyum miktarının verilen dozun %16'sı olduğu tespit edilmiş. Bu da rokuronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir (65,70,71,76,77).

İzofluran ile rokuronyumun nöromusküler blok etkisinin artırılması, kasın gevşeticiye sensitivitesini artırmak esasına dayanır (64).

Sıklıkla intravenöz olarak verildiği kolda spontan çekme hareketine neden olur. Bu hareketin olası nedeni rokuronyumun en sık görülen yan etkisi olan ilacın enjeksiyonu sırasında hastaların %50–80 inde görülen verildiği bölgedeki şiddetli yanma tarzındaki ağrıdır. Mekanizma günümüzde halen bir açıklık kazanmamıştır.

Rokuronyumun, fizyolojik olmayan pH değeri (pH=4) veya endojen algojenik mediyatörlerin salınımı ile ağrı oluşturduğu düşünülmektedir (78). Lidokain enjeksiyonu ile hastaların büyük bölümünde bu ağrı giderilebilir (79).

2.4.8.3. Yaşın etkileri

Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstrasellüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu rokuronyumun farmakokinetiği etkilenir ve ilacın eliminasyonu yaş artıkça azalır (58,71,72).

Neonatal ve infantlarda dağılım hacmi artar ve plazma klirensi azalır, bunun sonucu ilacın yarılanma ömrü uzar. Çocuklarda dağılım hacmi artmaz ama klirens artar ilacın yarı ömrü kısalır ve vücutta kalış süresi azalır (47,58,71).

2.4.9. Farmakodinamik

Rokuronyumun potensi vektoronyumdan 6-8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı vektoronyumdan iki kat hızlıdır. Rokuronyum ile 0,6 mg.kg⁻¹ dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir (47,58).

İnhalasyon anestezikleri ile beraber kullanıldığında intravenöz anesteziklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakranial basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (47,64,72,80).

Birçok aminosteroidde başlangıç ve potens arasında ters ilişki saptanmıştır. Bu yüzden rokuronyumun hızlı etki başlangıcının nedenlerinin arasında düşük etki ve yüksek lipofilisite sayılabilir. Ayrıca entübasyon için gerekli olan laringeal kaslardaki gevşeme sıkça monitorize edilen adductor pollicis kasına göre daha önce

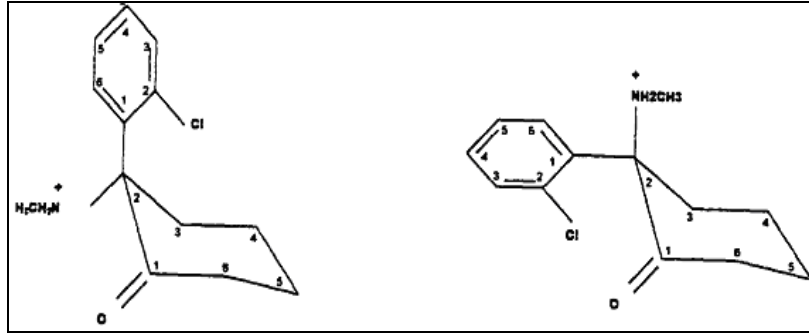
oluşur. Bu durum, plazma ile laringeal kaslardaki biyofaz (etkilenen kompartman) arasında olan kısa etki süreli transport ile açıklanabilir (55).

2.5. Ketamin

Farmakologlar 1959 yılında fensiklidin türevlerinin güçlü sedatif etkisini göstermişler ancak hallusinojenik potansiyelleri nedeni ile klinik kullanım alanı bulamamışlardır. Fensiklidinler içinde en düşük hallusinojen potansiyele sahip olan ketamin 1962 yılında Stewens ve Mc Carthy tarafından sentezlenmiş, 1965 yılında ise ilk kez klinikte kullanılmıştır (81,82). Ketamin yapısal olarak fensiklidin (PCP) derivesidir.

2.5.1. Kimyasal Adı ve Formülü

Cl-581,Cl-369,CN-52-372-2-(2-chlorophenyl)-2-methyl-aminocyclohexanon
hydrochlorid (81,83-86).



S,(+)-Ketamin hidroklorid

R,(-)-Ketamin hidroklorid

Şekil 8: Ketaminin Kimyasal Yapısı (87)

Ketaminin moleküler yapısı [2-(O-klorafenil)-2-metil-amino sikloheksan] dur. Sentetik ilaçlar stereoizomerlerden oluşan karışımlardır, bunlar atmosferde farklı yerlerde bulunabilirler. Bu yapılara 'enantiyomer' denir. Ketaminin de S(+) ve R(-) (rasemik), olmak üzere iki enantiyomeri vardır. Güncel farmasötik formülü her iki enantiyomerin eşit oranda karışımını kapsar. S(+) ketamin R(-) ketamine göre 3,4 kat

daha potenttir. S(+) ketaminle derlenme daha hızlı, hallüsinojenik potansiyel daha düşüktür (81,82).

2.5.2. Metabolizma

Pek çok ilacın detoksifikasyonunda olduğu gibi ketamin de hepatik mikrozomal enzimler yoluyla N-demetilasyona uğrayarak norketamine dönüşür. Ketamine göre %20-30 daha az aktif olan norketamin ise hidroksinorketamine dönüştükten sonra suda eriyebilen glukuronidlere bağlanarak idrar yoluyla atılır (81,88).

Yağda çözünürlüğü yüksek olduğu için dağılım hacmi de geniştir. İ.v. uygulamayı takiben hızla dokulara dağılır, kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer. Plazma konsantrasyonu başlangıçta hızlı (yarılanma ömrü; 10-20 dk) sonra daha yavaş bir düşüş gösterir (yarılanma ömrü; 150-200 dk). Ortalama vücut klirensi (1,4 ml.dk⁻¹) yaklaşık olarak karaciğer kan akımına eşittir. İ.m. enjeksiyonu takiben hızla emilerek 30 dk içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır (81,82,88).

2.5.3. Etki mekanizması

Ketamin, SSS'de, spinal korddaki polisinyaptik reflekslerin ve beynin belli bölgelerinde eksite edici nörotransmitter etkinin bloke edilmesi gibi çeşitli etkilere sahiptir. Diğer intravenöz anesteziklerden farklı olarak ketamin, retiküler aktive edici sistemden gelen uyarıları serebral kortekse ileten talamus ile duyu hissinin algılandığı limbik korteksin bağlantısını engeller. Sonuç olarak bazı nöronlar inhibe olurken bazıları eksite duruma geçer. Klinik olarak, oluşan bu tabloya “dissosiyatif anestezi” denir. Hasta bilinçli gibi görünmekle beraber duyuusal uyarılara cevap veremez. Doza bağlı olarak retrograd amnezi ve analjezi hali vardır. Kas tonusunda artış, gözlerde nistagmus, kornea, öksürme ve yutkunma reflekslerinin korunması ketamin anestezisinin özellikleridir. Asidik bir aminoasit olan (S)-glutamik asit SSS'nin temel eksitator maddesi olup, NMDA(N-metil-D-aspartat), kuiskualat ve kainat gibi özel reseptörlere bağlanarak etki eder. Ketaminin anestezik ve analjezik etkileri de birincil olarak NMDA reseptörlerini nonkompetitif yolla inhibe etmesine bağlanmaktadır. Ketamin opioid reseptörlerine de bağlanır, özellikle mü

reseptörlerine afiniteleri vardır, ancak bu bağlanma NMDA reseptör afinitesinin onda biri kadardır. Ketaminin analjezik etkisinden norepinefrin ve serotonin reseptör inhibisyonu da sorumlu tutulmuştur (81,82,88).

2.5.4. Doz ve uygulama yolları

Ketamin i.v., i.m., oral, nazal, rektal, epidural ve kaudal yolla, premedikasyon, sedasyon, genel anestezi indüksiyon idamesi ve ağrı tedavisi amacıyla uygulanabilir. İlacın dozu istenilen terapötik etki ve veriliş yoluna bağlıdır (Tablo 3) (82,88).

İ.v. uygulamayı takiben 30-60 saniyede maksimum etkiye ulaşılır. İ.m. uygulamadan sonra etki 5 dakikada başlar, 20.dakikada maksimum düzeye ulaşır. Anestezi indüksiyonu için önerilen i.v. doz 0,5-2 mg.kg⁻¹, i.m. doz ise 4-6 mg.kg⁻¹ dir. İdamede ise i.v. yolla 5-10 dakikada bir 1-1,5 mg.kg⁻¹, i.m. yolla ise 8-10 mg.kg⁻¹ ketamin uygulanabilir (81,82,88).

Özellikle pediatrik yaş grubunda oral ketamin uygulaması, ‘ideal premedikasyon’ kriterleri olarak tanımlanan kolay uygulanabilirlik, hızlı etki, hızlı derlenme ve minimal yan etki özelliklerini taşımaktadır. Önerilen doz 8 mg.kg⁻¹ dir (82,89).

Ketamin, lokal anestezi altında uygulanan operasyonlarda veya yoğun bakımlarda özellikle pediatrik hastaların ağırlı girişimlerinde i.v. bolus 0,25-0,5 mg.kg⁻¹ veya i.m. 2-4 mg.kg⁻¹, 1-2 mg.kg⁻¹.st⁻¹ infüzyon şeklinde uygulandığında yeterli sedasyon ve analjezi sağlamaktadır. Bu uygulamaya düşük doz midazolam eklendiğinde istenmeyen sempatik stimulan etkisi de baskılanabilir (82).

Tablo 3. Ketamin doz ve uygulama yolları (82)

Anestezi indüksiyonu

- İ.V. bolus0,5-2 mg.kg⁻¹
- İ.M.4-6 mg.kg⁻¹

Anestezi idamesi

- İ.V.1-1,5 mg.kg⁻¹
- İ.M.8-10 mg.kg⁻¹

Premedikasyon - Sedasyon

- Oral yol (p.o)8 mg.kg⁻¹
- Rektal yol6-10 mg.kg⁻¹

Ağrı tedavisi

- Kaudal yol0.5 mg.kg⁻¹ (Rasemik ketamin)
.....1 mg.kg⁻¹ (S+ ketamin)

Sedasyon- Analjezi

- İ.V. bolus0,25-0,5 mg.kg⁻¹
- İ.M.2-4 mg.kg⁻¹
- İ.V. infüzyon1-2 mg.kg⁻¹.saat⁻¹

2.5.5. Endikasyonları

Yüksek riskli; çok yaşlı ve şoktaki hastaların anestezi indüksiyonunda düşük dozda ve yavaş olarak uygulanabilir. Katekolamin depoları boşalmış olan şoktaki hastalarda kardiyovasküler depresyon yapabilir (81,82,90).

Pediyatrik anestezi; minör cerrahi girişimler, örneğin kardiak kateterizasyon, göz muayenesi, radyoterapi, i.v. yol açılması için kullanılabilir. Savaş veya kaza alanları için uygundur. Analjezi ve sedasyon; ağrılı hastalara pozisyon verilmesi, yanıklı hastaların pansumanında kullanılabilir. Hipotermi riski olan hastalarda kullanılabilir. Zor hava yolu sağlanmasında, lidokain sprey ile birlikte kullanılabilir (82). Kardiyovasküler stimulan etkisi ile kas gevşeticilerinin hızlı dağılımını sağlayarak hızlı entübasyon koşulu sağlanmasında özellikle S(+)-ketamin önerilmektedir (82,91).

Sezeryan anestezi indüksiyonunda hızlı entübasyonu sağlamak, hatırlamayı engellemek ve azotprotoksit gereksinimini ortadan kaldırmak için kullanılabilir (82,92).

2.5.6. Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar:

1. Havayolunun anesteziste uzak olduğu durumlar
2. Artmış intrakraniyal basınç
3. Perforan göz yaralanmaları

Relatif kontrendikasyonlar:

1. Hipertansiyon, kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalıkları
2. Uzun süren girişimler
3. Viseral uyarı olasılığı olan girişimler
4. Günübirlik uygulamalar; derlenme süresi uzundur (81,82,88,90).

2.5.7. Organ sistemlerine etkisi

2.5.7.1. Kardiyovasküler sistem

Diğer intravenöz anesteziklerden farklı olarak ketamin kardiyovasküler sistemi stimüle ederek kan basıncını, kalp hızını ve kardiyak debiyi artırır. Bu etkiler i.v. uygulamayı izleyen ilk 5 dk içinde görülür, 10- 20 dk sürer. Genellikle aritmiye neden olmaz. Kardiyovasküler stimülan etki SSS üzerine direk etkisine bağlansa da kardiyak β -adrenoreseptörleri indirek yolla aktive ettiği de gösterilmiştir. Bu indirek etki noradrenalin geri emilimini inhibe etmesine bağlıdır. Ketaminin hemodinamik etkileri doza bağımlı değildir. İnhalasyon ajanlarıyla derin genel anestezi altında sempatik yanıt oluşamayacağı için ketamin hemodinamik depresyona yol açabilir (81,82,93).

2.5.7.2. Solunum sistemi

Ketaminin karbondioksit yanıtını değiştirmemesi santral solunum mekanizmalarını minimal olarak etkilediğini düşündürmektedir. Ancak pediatrik yaş grubunda özellikle bolus dozlarda solunumu deprese edebileceği unutulmamalıdır. Ketamin

güçlü bir bronkodilatördür, bu nedenle astımlı hastaların indüksiyonunda önerilmektedir. Özellikle çocuklarda sekresyonların artması en önemli solunumsal problemdir. Bu durum laringospazma yol açabilir, sessiz aspirasyon gelişebilir. Antikolinerjik premedikasyon sekresyon artışını engelleyebilir (82).

2.5.7.3. Santral sinir sistemi

Ketaminin SSS üzerindeki etkileri EEG'deki karakteristik değişikliklerle birliktedir. Alfa ritmi genellikle deprese olur, teta dalgaları egemendir. Kardiyovasküler etkilere paralel olarak serebral kan akımı, oksijen tüketimi ve intrakraniyal basıncı artırır. Bu nedenle intrakraniyal kitlesi olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Ancak S(+) ketaminin düşük doz propofol ile kombinasyonunun serebral otonöregülasyonu etkilemediği öne sürülmektedir. Diğer fensiklidinlerde olduğu gibi ketamin de derlenme döneminde istenmeyen psikolojik reaksiyonlara yol açar. Bunlar sıklıkla canlı rüyalar, ekstremitelerin uzayda vücuttan ayrı uçuşması, çeşitli illüzyonlar ve beraberinde korku, öfori ve konfüzyon ile karakterizedir, derlenmenin ilk saatlerinde giderek azalır. Bu psikişik reaksiyonlar, ketaminin görsel ve işitsel algılamayı deprese etmesi sonucu oluşan yanlış algılamalara bağlanmaktadır. Çocuklarda ve erişkin erkeklerde daha düşüktür. Benzodiyazepinler ve midazolam psikomimetik etkileri baskılar (81,82).

2.5.7.4. Diğer etkileri

Refrakter status epileptikus tedavisinde etkili olmakla birlikte etki mekanizması aydınlanmamıştır. Ketamin, özellikle sepsisli hastaların anestezi indüksiyonunda kullanıldığında proinflatuar sitokin salınımını baskılamaktadır. İn vitro çalışmalarda nötrofil serbest oksijen radikali üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tümör nekroze edici faktör-alfa üretimini de baskılayarak endotoksine bağlı hücre bütünlüğünün bozulmasını engellediği de ileri sürülmektedir (82,94).

Bulantı ve kusmaya yol açabilir. Hızlı enjeksiyonu takiben ciltte eritem yapar. Hipertiroidili hastalarda ketaminin sempatik stimulan etkisi artar. Psikiyatrik bozukluğu olanlarda, psikomimetik yan etki görülme olasılığı çok yükselir. Malign

hipertermi öyküsü veya şüphesi olan hastalarda kullanımı emniyetli olarak rapor edilmiştir (81,82).

NMDA ve non-NMDA glutamat reseptörlerinde, nikotinik ve muskarinik kolinerjik, monoaminerjik ve opioid reseptörleri içeren birden fazla bağlanma alanına sahip olan bölgeler birbirleriyle etkileşim içersindedirler. Buna ek olarak Na ve L-tipi Ca kanalları gibi voltaj bağımlı iyon kanallarının da etkileşimi tanımlanmıştır. Nöronal Na kanallarının inhibisyonu, Ca kanallarının blokajının serebral vazodilatasyona neden olduğu alanda, bileşiğin lokal anestezik etkisini sağlamaktadır (95). Tüm bu etkileşimler ketaminin farmakolojik ve klinik özelliklerinde rol oynamaktadır. Bununla birlikte, NMDA reseptör antagonizması bileşiğin birçok analjezik, amnestik, psikometik ve nöroprotektif etkisini açıklamaktadır.

2.6. NMDA Glutamat Reseptörleri

NMDA reseptörleri iyonotropik reseptördür ve SSS'de en çok bulunan eksitator nörotransmitter olan glutamat tarafından aktive edilmektedir. Kanal, Ca'a karşı geçirgendir, Na ve K'a ise daha az derecede geçirgendir. Ko-agonist için zorunlu olarak glisine ihtiyaç duyarken, Mg'un voltaj bağımlı hareketi ile inhibe edilmektedir. NMDA reseptörlerinin birçok farklı fonksiyonu bulunmaktadır. Örneğin kronik ağrı oluşumunda büyük bir rol oynayan wind-up fenomeninde yer almaktadır (96).

NMDA reseptörleri SSS'de polisaptik stimülasyonda ketaminin redüksiyonunda postsaptik alanda yer almaktadır (97-99). Ketamin fensiklidini NMDA kanalındaki reseptöre bağlar. Bu olay yarışmasız bir şekilde kanalın glutamat tarafından aktivasyonunu inhibe etmektedir. Fensiklidin bağlanma alanı Mg bağlanma alanıyla kısmen çakışmaktadır. Blokaj; zaman, konsantrasyon ve stimülasyonun frekansına bağlıdır (100). S(+) enantiomer formunun R(-) formuna göre analjezik ve anestezik potenslerinde de gözlemlenen farklılıklarda olduğu gibi 3 ve 4 kat fazla reseptör afinitesi vardır (101,102). Ketamin ve NMDA reseptörleri arasındaki belli olan etkileşim hala aydınlatılmakta olmasına rağmen, yeterli kanıtlar ketaminin analjezik ve anestezik özelliklerinin NMDA kanal blokasyonu ile olan

etkileşiminin NMDA reseptöründeki ketaminin anestezi etkisinin alanı göz önüne alınmalıdır (103-105). Bununla birlikte diğer sistemlerle olan etkileşimlerde alakalı olabilir.

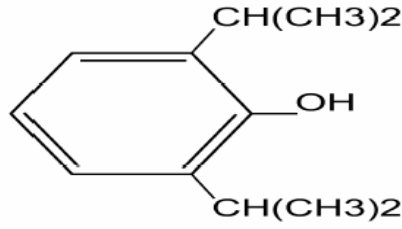
2.7. Non-NMDA Glutamat Reseptörleri

Non-NMDA glutamat reseptörleri farklı sınıflara ayrılmış, kuiskualat, AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionat) veya kainat agonistleri tarafından aktive edilmektedirler. Bu reseptörler daha önceleri ketamin ile etkileşim göstermedikleri düşünülürken, ketamin tarafından inhibisyonla sonuçlanarak yapılan son hayvan çalışmalarında bunun aksi gösterilmiştir (106). Etkiler büyük bir ihtimalle glutamat/NO/cGMP sistemleriyle ilişkilidir. NO sentezini sadece NMDA reseptörlerinin stimülasyonu aktive etmemektedir (107). Ayrıca non-NMDA reseptör aktivasyonu da burada rol almaktadır (108,109). Bunun yanında ketaminin nöroprotektif ve sempatik aktivasyondaki oynadığı rol ketamin-indüklenmiş NO sentaz inhibisyonu ile ilişkilidir ve belkide analjezik etkisinde içermektedir (110). NO nörotransmitter olarak spinal seviyede de olsa, ağrı algılamasında santral olduğu kadar periferik olarak görev almaktadır. Hayvan modellerinde L-N-monometiltarjinin NO-sentaz inhibitörünün intratekal uygulanımı doz bağımlı olarak antinöroseptif cevabı indüklemektedir. Diğer analjezik maddeler (asetaminofen ve NSAID) NO metabolizmasıyla benzer şekilde etkileşmektedirler (111). Bu bulgular belkide ketaminin bazı özelliklerinin NMDA ile olan etkileşimi tarafından oluşmadığını kısmen açıklamaktadır.

2.8. Propofol

2.8.1. Fizikokimyasal özellikleri

Propofolun kimyasal yapısı 2–6-diizopropilfenoldür. Propofol barbitürat, steroid veya eugenol gibi aromatik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anestezi bir ajandır. Propofolün ilk kez Cremophor EL içindeki solüsyonu 1977 yılında kullanılmıştır. Açık formülü aşağıdaki gibidir.



Şekil 9: Propofolün kimyasal formülü (Morgan'dan) (112)

Ancak histamin deşarjı ile anafilaktik reaksiyon oluşturma oranı fazla olduğundan ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için kullanımı fazla yaygınlaşmamıştır. 1983'de bugün de kullanılan %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren sütbeyazı görünümlü %1'lik emülsiyonu üretilmiştir (pH 7,0-8,5). Emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır ve antibakteriyel koruyucu içermez (113,114).

2.8.2. Farmakokinetik özellikleri

Propofolun intravenöz hızlı tek bir bolus dozu takiben iki dağılım fazı gözlenir; hızlı fazın yarı ömrü 1,8-8,3 dk, yavaş fazın yarı ömrü ise 34-64 dk arasındadır. Bu dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolün hareketi ile ilgilidir. 50-150 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda iki saatin üzerinde infüzyon şeklinde kullanımında farmakokinetik özellikleri dozdan bağımsız gibi görünmektedir ve i.v. bolus farmakokinetiğine benzerlik göstermektedir.

Propofol hızlı metabolik klirens ve geniş dağılım hacmine sahiptir. Vücut ağırlığı 70 kg olan bir kişide metabolik klirensi 1,6-3,4 L.dk⁻¹, dağılım hacmi ise 150-1000 L arasında değerlere sahiptir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 300-700 dk arasında değişir. Sürekli infüzyonda, terminal eliminasyon yarı ömrü 700 dakikanın üzerine çıkabilir.

Propofolün anestezik veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Her ikisi birden kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme hızlı olur. Yaşlılarda anestezik etkiyi sağlamak için gerekli propofol dozu daha azdır. Bu beyin sensitivitesi veya yaşla ilgili farmakokinetik değişimlere bağlı gibi görünmektedir.

Propofol, santral sinir sistemi depresyonuna yol açan diğer ilaçların etkisini arttırır. Yağda erirliliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnoz süresi 3-10 dk arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dk içinde oryante olur. Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır (115-117).

2.8.3. Metabolizma ve atılım

Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir (114). Metabolitleri suda eriyen propofol glukuronid ile 2-6 diisopropyl ve 1,4 kinolün, glukuronid ve sülfatla konjugasyonlu hidroksile deriveleridir. %0,3'den az kısmı değişmeden idrarla atılır. Propofolun plazma klirensi hızlıdır. Bu metabolik klirens hepatik kan akımını aştığı için muhtemel bir ekstra hepatik metabolizma düşünülmektedir. Metabolitleri böbrekler tarafından atılır. Hiçbir metabolitin aktivitesi yoktur (113,118).

2.8.4. Kardiyovasküler sisteme etkisi

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir. Bu azalma opioidlerle premedike edilmiş hastalarda ve hipertansif olgularda daha da belirgindir. Bu kişilerde kan basıncında %40 civarında bir azalma meydana gelebilir. Eğer anestezi propofol infüzyonu ile devam ediyorsa endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarı arteriyel kan basıncını normale döndürebilir. Propofol anestezi idamesi veya indüksiyon için kullanıldığında kardiyak debi ve vasküler rezistans %10-20 oranında azalır (114). Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatotik etkisidir. Propofol barorefleks duyarlılığını bozmaz (119).

Propofol ile anestezi sırasında bradikardi görülebilir (120,121). Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, cerrahi yönteme bağlı vagal tonusta artmaya ya da narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağlı olduğu sanılmaktadır.

İndüksiyondan önce atropin veya glikopirolat verilmesi bu bradikardiyi önleyebilir (122). Propofolle anestezi sırasında genellikle kardiyak ritm bozukluğu görülmez. Entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik ve nodal atımlar bildirilmiştir (123). Sol ventriküler O₂ tüketiminde %31 ve myokardiyal kan akımında %26 azalmaya neden olur (113,117). Güçlü bir opioidle birlikte kullanıldığında güvenli bir uygulama sağlar. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıt azalır (113).

2.8.5. Solunum sistemine etkisi

Propofol; doz ve enjeksiyon hızına bağlı olarak, tiyopental ve metoheksitale göre daha uzun süreli bir apne meydana getirir. Anestezi indüksiyonu için propofol verilen hastaların %70'inde apne 60 saniyeden uzun sürmekte iken, tiyopental verilen hastalarda bu oran sadece %28,6'dır (114). Propofol solunum merkezinin CO₂'e duyarlılığını deprese eder. Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bronkomotor tonusu etkilemez (113,114).

2.8.6. Serebral etkisi

Propofol, serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucunda intrakranial basınç ve serebral O₂ tüketimi azalır. Propofol anestezisi sırasında pCO₂'deki değişimlere serebral damarların yanıtı arzu edilen şekildedir. EEG aktivitesi deprese olur (124). Fakat daha önceden hiç nöbet geçirmemiş hastalarda propofol ile anesteziden sonra epileptik nöbetler rapor edilmiştir (125).

2.8.7. Diğer özellikleri ve klinik kullanım

Propofol nadiren de olsa plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Anaflaktoid reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken, tiyopental için 1/30000, kas gevşeticiler için 1/6000'dir (126). Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yoktur (123,127).

Küçük venlere enjeksiyon sırasında ağrı olabilir. Büyük venler kullanıldığında ağrı görülme sıklığı azalır. Yanlışlıkla arter içine propofol enjekte edilen hastalarda majör sekel bildirilmemiştir. Akut porfiriya ve diğer porfiriya türlerinde güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir (128). Genetik olarak malign hipertermiye yatkın olan kişilerde güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir (129).

Mevcut i.v. ajanların içinde eliminasyon yarı ömrü en kısa olandır. Hızlı hepatik metabolizma ve eliminasyona bağlı olarak derlenme hızlıdır. Bulantı, kusma, öksürük, laringospazm, bronkospazm görülme sıklığı azdır. Ameliyat sonrası analjezi ihtiyacı azdır. Erken mobilizasyon önemli bir özelliğidir. Ajitasyon, huzursuzluk %2 oranında görülebilir (113,116). İndüksiyon dozu 2–2,5 mg.kg⁻¹ i.v.'dir. Yaşlılarda doz azaltılmalı, klinik yanıtı göre titre edilmelidir. Anestezi idamesinde bolus veya infüzyon halinde kullanılabilir. Bolus enjeksiyonlar klinik gereksinime göre 25-50 mg arasındaki dozlarda verilebilir. İnfüzyon halinde klinik gereksinime göre 4-12 mg.kg⁻¹.st⁻¹ arasındaki dozlarda verilebilir.

Propofolün uzun süreli infüzyonunda (özellikle yoğun bakımda) bakteriyel kontaminasyon hipertrigliseridemi ve sağladığı kalori miktarı (1,1 kcal.ml⁻¹) göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun süreli propofol infüzyonuna bağlı özellikle pediatrik yaş grubunda ölümle sonuçlanan asidoz, rabdomyoliz, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği tablosu bildirilmiştir (propofol infüzyon sendromu) (130). Anestezide uygulanan propofol dozları şöyledir (131):

İndüksiyon i.v.	Sedasyon i.v.
1-2,5 mg.kg ⁻¹	1-5 mg.kg ⁻¹ .dk ⁻¹
3-12 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	10-50 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesi onayı (16. 04. 2009, Toplantı karar no: 2009/05/15) ve hasta onamları alınarak, 2009-2010 yıllarında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, prospektif ve randomize olarak gerçekleştirildi.

Bir saatten uzun sürecek elektif operasyonu planlanan, ASA risk grubu I-II olan, 18-60 yaş arası, 54 hasta bilgilendirilmiş onam formunun okutulup onay alınması ardından çalışmamıza dahil edildi. Yumurta, propofol ve ketamin alerjisi, çalışma yapılacak el ile ilgili nörolojik bozukluk ve geçirilmiş travma öyküsü, kafa içi basıncı yüksekliği, kontrolsüz hipertansiyon, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus ve nöromusküler hastalığı, vücut ısı $< 35^{\circ}\text{C}$ ve $> 38^{\circ}\text{C}$, sepsis ya da bakteriyel enfeksiyon, elektrolit ve asit-baz dengesi bozukluğu, vücut kitle indeksi > 30 olan, son 24 saat içinde herhangi bir analjezik ilaç, aminoglikozid grubu antibiyotik ve kalsiyum kanal blokörü kullanan, ötiroid olmayan, gebe ve emziren kadınlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara 45 dk önce $0,07\text{ mg.kg}^{-1}$ i.m. midazolam (Dormicum®, Roche, 5 mg.mL^{-1} , Fontenay-sous-Bois, Fransa) ile premedikasyon verildi. Hastalara 10 noktalı vizüel ağrı skorlaması (VAS) tanıtılarak bazal ve damar yolu açılması sırasındaki VAS skorları sorgulandı. Ortalama arteriyel kan basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (SpO_2), peroperatif ETCO_2 ve Fi_{sevo} ve periferik ısı indüksiyon öncesi, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası ve operasyon boyunca 5 dk aralıklarla kaydedildi. Nöromusküler ileti monitörizasyonu için TOF-WATCH® SX (Organon Teknika B V Netherlands) cihazı kullanıldı. Deri alkollü pamuk ile temizlenip kurulandıktan sonra el bileğinin volar tarafında ulnar arter komşuluğunda distal elektrot (Neotrode® Neonatal ECG Electrode, USA) el bileği ekleminde 1 cm yukarıya ulnar sinir üzerine yerleştirildi. Proksimal elektrot distal elektrotun 2-3 cm proksimalinde olacak şekilde cilde yerleştirildi. Akselerasyon transdüseri başparmağa monte edildi ve el başparmak serbest kalacak şekilde flaster ile operasyon masasına tespit edildi. Isı probu elin tenar bölgesine flaster ile tespit edildi ve hastaların üzeri iyice örtülerek tenar bölge cilt sıcaklığının 32°C 'nin altına düşmemesine dikkat edildi (58,132-134).

Periferik sinir stimülatörü ile kalibrasyon Cal 2 ile yapıldı. Sonrasında yeniden 1 dk beklenilip kontrol tekli uyarı (0,1 Hz) alınıp kaydedildi. Operasyon odası ısı 20-25 derece olarak ayarlandı. Çalışma süresince ET CO_2 değeri 30-35 mmHg arasında tutuldu. İndüksiyondan önce 10 ml.kg⁻¹ RL ile sıvı replasmanı başlandı. Hastalara i.v. uygulanacak ve cerrahi esnasında kullanılacak tüm sıvıların oda ısısında olması sağlandı. Tüm hastalara 10 lt.dk⁻¹ %100 oksijen ile preoksijenizasyon uygulandıktan sonra rastgele 2 gruba ayrıldı. Grup S'e 5 mL %0,9 serum fizyolojik ve Grup K'ya 5 mL volüm içinde 0,5 mg.kg⁻¹ ketamin (Ketalar® Pfizer, 50 mg.mL⁻¹, Ortaköy, İstanbul, Türkiye) hazırlanarak ilaç içeriğinden haberi olmayan ve indüksiyonu yapacak olan anesteziye verildi. Hastaların indüksiyon ve entübasyonlarını bu diğer anesteziyist yaptı. Tüm hastalarda el bileğinin proksimaline turnike uygulandı. Çalışma ilaçları verildikten 1 dk sonra turnike çözülerek her iki gruba da 2,5 mg.kg⁻¹ olarak hesaplanan toplam propofol (Propofol 1 % Fresenius Kabi) dozunun %25'i 20 saniyede verildi ve hastanın enjeksiyon ağrısı VAS ve dört noktalı skala ile değerlendirildi (Tablo 4). Propofol dozunun tamamı verildikten sonra ağrı skoru yeniden dört noktalı skala ile değerlendirilerek kaydedildi. Bu an anestezi başlama zamanı olarak kaydedildi. Tüm hastalara 0,6 mg.kg⁻¹ rokuronyum (Esmeron® 50 mg.5ml⁻¹ N.V. Organon, Oss, Hollanda) 5-10 sn'de uygulandı ve dört noktalı ağrı skorları kaydedildi.

Tablo 4. Dört noktalı enjeksiyon ağrısı değerlendirme skalası

Skor	Gözlenecek hareket
0	Hareket yok
1	Sadece bilekte hareket
2	Sadece bir kolda(dirsek veya omuz)hareket
3	Tek ekstremitede yaygın hareket

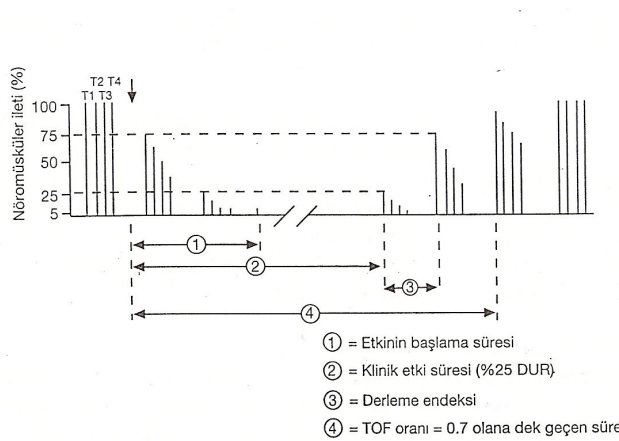
Her iki grupta da tekli uyarı (0,1 Hz) ile tam blok geliştiği saptandığında entübasyon yapıldı ve tam blok gelişme süresi kaydedildi. Entübasyon şartlarının değerlendirmesinde Goldberg Skalası kullanıldı (135) (Tablo 5).

Tablo 5. Entübasyon Şartlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Goldberg Skalası

	Çene	Vokal kordlar	Diyafragma
Çok iyi	Gevşek	Açık	Hareketsiz
İyi	Gevşek	Açık	Minimal hareket var
Orta	Gevşek	Hareketli	Hareketli
Kötü	Gevşek değil	Entübasyon yapılamıyor	

Endotrakeal entübasyonu takiben dörtlü tren uyarıları (TOF) uygulanmaya başlandı. Nöromusküler bloğa ait şu parametreler kaydedildi (Şekil 10):

1. Etki başlama süresi: Kas gevşetici enjeksiyonu bitiminden, maksimum nöromusküler blok elde edilmesine kadar geçen süre.
2. Klinik etki süresi (T25): Kas gevşetici enjeksiyonunun bitiminden nöromusküler bloğun % 25 derlenmesine kadar geçen süre.
3. Derlenme indeksi (T75–25): Nöromusküler bloğun %25’ten % 75 düzeyine kadar iyileşmesi için geçen süre.
4. Spontan derlenme süresi (TOF 70): İlacın verilmesinden TOF oranı 0,7 olana kadar geçen süre (52).



Şekil 10. Nondepolarizan blokta TOF uyarıları ile izlenen parametreler (52)

Tüm hastalarda anestezi gazların kesilme zamanı, anestezi kesildikten sonra spontan solunum başlama zamanı, yeterli solunum zamanı (sevofluranın kesilmesi

ardından; solunum frekansı $>8 \text{ dk}^{-1}$, $\text{ETCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$, $\text{SpO}_2 > 90\%$), ekstübasyon zamanı (anesteziklerin kesilmesinden sonra dk olarak) kaydedildi.

Tüm hastaların anestezi idamesi $50\% \text{ O}_2/\text{N}_2\text{O}$ ve $2\% \text{ sevofluran}$ ile sağlandı (ET sevofluran $1,7\%$ olacak şekilde). Operasyon süresince kullanılan ek ilaç miktarı ve total kas gevşetici miktarı kaydedildi. Cilt dikişi bittikten sonra her iki grupta da anestezik gazlar kesildi. Bu zaman anestezinin bitiş süresi olarak kaydedildi. Tüm hastalar $100\% \text{ O}_2$ ile asiste ventile edildi. Spontan solunum, solunum frekansı ve tidal volüm 10 dakikada bir kontrol edilerek, TOF başlangıç kontrol değerine ulaşmışsa ekstübe edildi. TOF kontrol değerine ulaşmamışsa rezidüel kürarizasyon $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ neostigmin ve $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ atropin kullanılarak antagonize edildi, daha sonra ekstübe edildi. Tüm hastalarda ekstübasyon süreleri kaydedildi. Anestezik gazların kesilmesinden Aldret skoru 9 olana kadar geçen zaman derlenme süresi olarak kaydedildi (Tablo 6). Tüm hastalarda operasyon bitiminden 15 dk önce NSAID i.m. uygulanarak ağrı kontrolü sağlandı. NSAID dan 30 dk sonra $\text{VAS} > 3$ olan hastalara 1 mg.kg^{-1} tramadol i.v. yapılarak kurtarıcı analjezik olarak kaydedildi. Postoperatif ek ilaç kullanımı ve postoperatif komplikasyonlar kaydedildi.

Tablo 6. Aldrete Derlenme Skorlaması

FONKSİYON	PUAN
A. Aktivite	
Bütün ekstremitelerini hareket ettirebiliyor	2
İki ekstremitte hareketli	1
Ekstremitelerde hareket yok	0
B. Solunum	
Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	2
Solunum hareketleri yüzeysel, dispne	1
Apne	0
C. Arteriyel kan basıncı	
Normal değerden sapma $\pm\%10$ ya da daha az	2
Normal değerden sapma $\pm\%11-20$	1
Normal değerden sapma $\pm\%21$ ya da daha fazla	0
D. Bilinç durumu	
Tamamen açık	2
Verbal uyarıya reaksiyon veriyor	1
Verbal uyarıya reaksiyon yok	0
E. Cilt rengi	
Normal	2
Soluk, gri, marmorize, ikterik vb.	1
Siyanotik	0

Hastaların ajitasyon ve sedasyon durumları; indüksiyon öncesi ve operasyon sonrası 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 ve 60. dakikalarda, Ramsey Sedasyon Skoru ile değerlendirilip kaydedildi (Tablo 7).

Tablo 7. Ramsey sedasyon skalası

1: Sinirli, ajite ve/veya huzursuz hasta
2: Koopere, oryante ve sakin hasta
3: Sadece emirlere uyan hasta
4: Glabellar vuruya hemen yanıt veren hasta
5: Glabellar vuruya yavaş yanıt veren hasta
6: Glabellar vuruya yanıt vermeyen hasta

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 16.0) programı kullanılarak yapıldı. Verilere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde frekans, aritmetik ortalama $\pm$ standart hata (SH) şeklinde ifade edildi. Sayımla belirtilen değişkenlerde gruplar arası farklılıklar için ki-kare analizi kullanıldı. Ölçümle belirtilen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Ölçümle belirtilen değişkenlerde gruplar arası farklılıklar için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Kalp hızı ve tansiyon değişkenleri için gruplar arası farklılıklar ve zamana göre değişimler tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ve Bonferroni testi ile incelendi. Aldret derlenme skoru, VAS ve Ramsey sedasyon skoru için gruplar arası farklılıklar ve zamana göre değişimler (ordinal veriler için) tekrarlı ölçümlerde varyans analizi genelleştirilmiş tahmin eşitlikleri (GEE) kullanılarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında ameliyat süresi ve demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik özellikler ve ameliyat sürelerinin karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SH)

Değişkenler	Grup S (n=27)	Grup K (n=27)	p Değeri
Yaş (yıl)	41,6 $\pm$ 2,3	42,3 $\pm$ 2,7	0,834
Ağırlık (kg)	68,6 $\pm$ 2,7	75,7 $\pm$ 2,7	0,070
Ameliyat süresi (dk)	133,2 $\pm$ 2,7	140,8 $\pm$ 10,4	0,656
Cinsiyet (K/E)	18/9	13/14	0,271

Gruplar arasında bazal ve damar yolu açılması sonrası VAS değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Propofol %25 sonrası ağrı skoru (VAS) ketamin grubunda salin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Her iki grupta da propofol %25 sonrası VAS>5 olan hiçbir vaka yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların propofol %25 sonrası VAS skorlarının karşılaştırılması

VAS skoru	Grup S (n=27)		Grup K (n=27)	
	Sayı	%	Sayı	%
0	4	14,8	19	70,4
1	5	18,5	4	14,8
2	8	29,6	2	7,4
3	7	25,9	2	7,4
4	2	7,4	0	
5	1	3,7	0	

Propofol dozunun tamamı ve rokuronyum verildikten sonra dört noktalı ağrı skorları Grup K’da Grup S’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 10, 11) (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,004$).

Tablo 10. Grupların propofol sonrası dört noktalı ağrı skoru değerlerinin karşılaştırılması

Propofol tamamı sonrası	Grup S (n=27)		Grup K (n=27)	
	Sayı	%	Sayı	%
Hareket yok	6	22,2	22	81,5
Sadece bilekte hareket	12	44,4	4	14,8
Sadece bir kolda hareket	6	22,2	1	3,7
Tek ekstremitede hareket	3	11,1	0	

Tablo 11. Grupların rokuronyum sonrası dört noktalı ağrı skoru değerlerinin karşılaştırılması

Rokuronyum sonrası	Grup S (n=27)		Grup K (n=27)	
	Sayı	%	Sayı	%
Hareket yok	4	14,8	14	51,9
Sadece bilekte hareket	12	44,4	3	11,1
Sadece bir kolda hareket	6	22,2	8	29,6
Tek ekstremitede hareket	5	18,5	2	7,4

Kas gevşetici etki başlama zamanı salin grubunda $165,4 \pm 6,5$ sn ve ketamin grubunda $120,1 \pm 5,7$ sn olup aralarındaki fark anlamlıdır ($p<0,001$).

Goldberg skorlarına göre entübasyon şartları ve entübasyon kalitesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Goldberg Skalasına göre grupların entübasyon şartları açısından karşılaştırılması

Entübasyon kalitesi	Grup S (n=27)		Grup K (n=27)	
	Sayı	%	Sayı	%
Mükemmel	25	92,6	26	96,3
İyi	2	7,4	1	3,7

Rokuronyum ilk dozunun klinik etki süresi, derlenme indeksi ve derlenme zamanı Grup K'da daha uzun iken (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$), rokuronyumun tekrar dozunun klinik etki süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların rokuronyumun klinik etki süresi, derlenme indeksi ve derlenme zamanı açısından karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SH).

	Grup S (n=27)	Grup K (n=27)	p Değeri
Süre (dk)			
Klinik etki süresi	46 $\pm$ 1,6	54,8 $\pm$ 1,9	<0,001
Derlenme indeksi	12,5 $\pm$ 0,9	19,9 $\pm$ 1,8	<0,001
Derlenme zamanı	59,8 $\pm$ 2,3	73,4 $\pm$ 3,6	0,003
Tekrar doz klinik etki süresi	(n=19) 39,2 $\pm$ 2,5	(n=21) 42,4 $\pm$ 2,3	0,358

Gruplar arasında peroperatif ve postoperatif ilaç tüketimi ve postoperatif komplikasyon sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Hiçbir grupta postoperatif görme bozukluğu, başağrısı, baş dönmesi ve laringospazm gibi komplikasyonlara rastlanmadı.

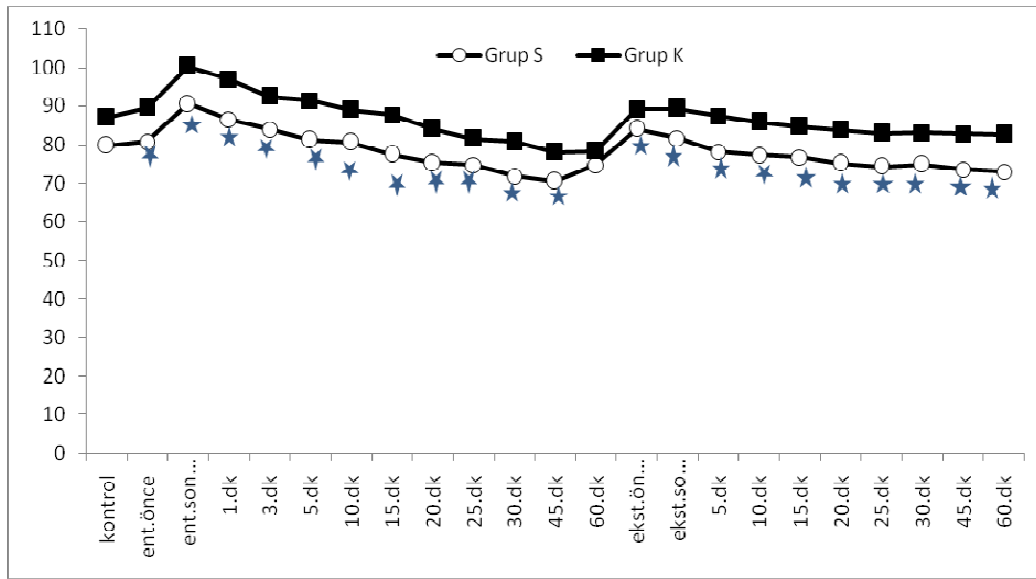
Gruplar arasında total kas gevşetici kullanımı; Grup S'de 63 $\pm$ 3,6 mg, Grup K'da 63,5 $\pm$ 2,8 mg olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,910$).

Postoperatif Aldret skorunun 9 olma zamanları; Grup S’de $11,7 \pm 1,7$ dk ve Grup K’da $13,7 \pm 1,4$ dk olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,289$).

Kurtarıcı analjezik gereksinimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Gruplar arası ortalama KAH karşılaştırıldığında Grup S ile Grup K arasında kontrol KAH açısından anlamlı fark yokken ($p=0,081$) entübasyondan önce ve sonra, operasyon süresince (60. dk hariç) ve operasyondan sonra ölçülen KAH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

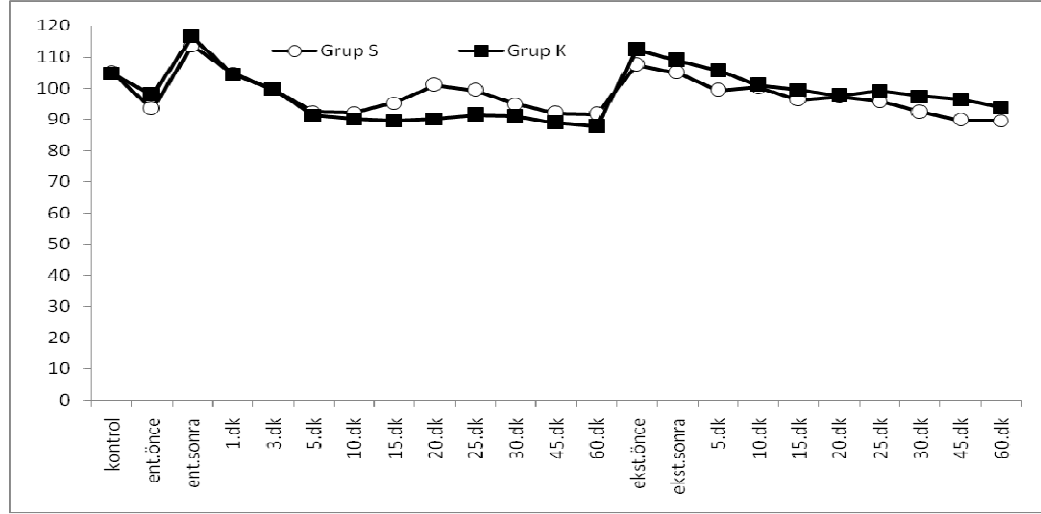
Her grup kendi içinde incelendiğinde kontrol değerine göre anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 11).



* $p<0,001$: Gruplar karşılaştırıldığında

Şekil 11. Grupların kalp hızı açısından karşılaştırılması

Grupların OAB değerleri karşılaştırıldığında Grup S ile Grup K arasında hiçbir ölçüm zamanında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,974$) (Şekil 12).



Şekil 12. Grupların ortalama arteriyel kan basıncı değerleri açısından karşılaştırılması

Grupların postoperatif Aldrete skorları, VAS değerleri ve Ramsey sedasyon skorları arasında da anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,781$, $p=0,683$, $p=0,113$).

5. TARTIŞMA

Propofol enjeksiyonu sırasında meydana gelen ağrının mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte enjeksiyonun el dorsalindeki venlerden yapılması, propofolün ısı, ilacın verilme hızı, aköz faz propofol konsantrasyonu, kanın tamponlama etkisi, opioid ve lokal anestezi gibi ajanlarla birlikte verilmesi gibi birçok faktörden etkilendiği öne sürülmektedir (136).

Propofol enjeksiyon ağrısının kimyasal mekanizması, damar endotelinin (özellikle tunica media ve intima) propofolle direkt irritasyonu sonucu kininlerin serbestleşmesidir (137). Propofolün; kinin-kallikrein sistemini aktive ederek bradikinin serbestleştirilmesi sonucu ortaya çıkan venöz dilatasyon ve hiperpermeabilitenin propofolün serbest sinir uçlarıyla daha fazla temas etmesini sağlayarak ağrı oluşturduğu düşünülmektedir. Enjeksiyonun yavaş yapılması da endotel ile propofolün aktif komponentinin etkileşimini uzatarak daha fazla ağrı oluşturmaktadır (138).

İntratekal uygulandığında analjezik özellik gösteren ketaminin aynı zamanda lokal anestezi özelliklerinin de olduğu gösterilmiştir (139). Saadawy ve ark. (140) $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ ketaminin yanı sıra tiyopental, meperidin ve lidokain kullanarak propofol enjeksiyon ağrısını değerlendirdikleri bir çalışmada tüm ilaçları enjeksiyon ağrısının kontrolünde etkin bulmakla birlikte venöz oklüzyon ile uyguladıkları ketaminin özellikle etkin olduğunu bulmuşlardır. Tan ve ark. (141) propofol enjeksiyonundan önce 10 mg ketamin kullanılması ile propofol enjeksiyon ağrısının %84'den %26'ya düştüğünü göstermişlerdir. Kaya ve ark. (142) çeşitli ajanlar kullanarak ve 15 sn süreyle turnike uyguladıkları çalışmalarında 10 mg ketamin uygulanması sonrasında ağrısız propofol enjeksiyon insidansını % 60 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda turnike sonrası $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ketamin uygulanan grupta total propofol dozunun %25' i yapıldıktan sonra olguların %70,4'ünde, tamamının enjeksiyonu sonrasında ise %81,5'inde ağrısız enjeksiyon saptandı. Çalışmamızda ağrısız enjeksiyon oranının Kaya ve ark. (142) çalışmasına göre daha yüksek olmasını daha yüksek doz ketamin kullanmamıza bağlayabiliriz. Çalışmamızda ketaminin turnike nedeniyle santral mekanizmaları aktive ederek analjezi oluşturması beklenmeyeceğinden ketaminin lokal bir etkiyle enjeksiyon ağrısını azalttığı kanısındayız.

Non-depolarizan bir kas gevşetici olan rokuronyumun priming veya prekürarizasyon dozlarında i.v. enjeksiyonuna bağlı olarak gelişen, yanma tarzındaki ağrının şiddetli ve

rahatsızlık verici olduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır (4,143,144). Rokuronyuma bağlı bu enjeksiyon ağrısının, %50-80 olguda geliştiği bildirilmektedir (5,6,144).

Rokuronyum enjeksiyonuna bağlı gelişen ağrının mekanizması, günümüzde halen bir açıklık kazanmamıştır. Olası açıklamalar; periferik venlerde ağrıyı algılayan nosiseptörlerin, solüsyonun fizyolojik olmayan osmolalite ve pH değeri ile veya histamin, bradikinin gibi endojen algojenik mediyatörlerin salınımıyla (mast hücre degranülasyonu ve protein ekstrasvazasyonu) aktive olması şeklindedir (7). Rokuronyum; pH değeri 4 olan, izotonik bir solüsyondur. Osmolalitesi yüksek, asidik ($\text{pH} \leq 4$) ve alkali solüsyonların ($\text{pH} \geq 11$) enjeksiyon ağrısına neden olduğu bilinmektedir (8).

Rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde, i.v. lokal anestezikler (lidokain), opioidler (fentanil, alfentanil), ondansetron, tramadol, deksmedetomidin, magnezyum sülfat, tiyopental, ketamin, sodyum bikarbonat ve %0,9 NaCl ile dilüsyon gibi birçok ilaç ve yöntemin etkinlikleri araştırılmıştır (4-18). Ketaminin düşük dozlarıyla yapılan ön tedavinin, herhangi bir yan etki göstermeden hem propofol enjeksiyon ağrısını hem de inflamasyona bağlı iskemik ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (140,145).

Çalışmamızda Grup K'da rokuronyum enjeksiyon ağrısı olguların %51,9'unda saptanmadı. Grup S'de ise enjeksiyon ağrısı rastlanma sıklığı % 85,1 olarak bulundu. Liou JT ve ark. (146) pediatrik hastalarda yaptıkları bir çalışmada 0,2 mg.kg⁻¹ ketamin vererek rokuronyuma bağlı kol çekme hareketlerini 4 noktalı ölçek üzerinden değerlendirmişler. Ketamin uygulanan grupta rokuronyum enjeksiyon ağrısı olguların %73'ünde saptanmamıştır. Çalışmamızda ise bu oran %51,9 bulunmuştur. Bu farklılık ketamin dozları arasındaki farklılığa ve denek yaş grubu farklılığına bağlanabilir.

NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile hücre içine giren kalsiyum iyonları NO sentazın aktivasyonuna neden olur ve bu olaya sekonder olarak NO üretimi artmış olur. İnsanlardaki venöz nosisepsiyonda NO önemli bir rol oynamaktadır. Bu bradikinin gibi noksiyöz kimyasal iritanlar sonucunda meydana gelmektedir. Sadece fiziksel stimülasyon değil, soğuk, sıcak ve mekaniksel uyarılar da buna neden olmaktadır (147). Nonkompetitif NMDA reseptör antagonisti olarak ketamin belki de hem vasküler endotelyumda hem de santral sinir sisteminde NMDA reseptörlerini çeşitli kimyasal irritasyonlar sayesinde bloke ederek geri çekilme hareketlerini veya ağrıyı azaltmaktadır (96).

Çalışmamızda kas gevşetici etki başlama zamanı Grup S'de 165,4 sn ve Grup K'da 120,1 sn bulunmuş, ancak entübasyon kalitesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık

bulunmamıştır. Ketamin tam blok oluşma süresini 45 sn kısaltırken, kan basıncını korumuştur. Ancak kalp hızını artırmış ve entübasyon kalitesinde olumlu yönde bir değişiklik yaratmamıştır. Bu değerlendirmelere göre 0,6 mg.kg⁻¹ rokuronyum ile propofol indüksiyonuna eklenen düşük doz (0,5 mg.kg⁻¹) ketamin entübasyon kalitesini arttırmamakla birlikte entübasyon süresini kısaltabilmektedir.

Kas gevşeticilerin etki başlama süresi; hızlı entübasyonun gerektiği hallerde, entübasyonun hızı ve kolaylığını belirler. Bu süre ilacın nöromusküler kavşağa ulaşım hızıyla ve kas kan akımı ile ilişkilidir. Donati ve ark. (148), kas gevşeticilerin etki başlama süresini, nöromusküler kavşağa ve nikotinik reseptörlere ulaşım hızının etkilediğini ve bunun kardiyak output ile doğrudan ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Ketamin semptomimetik etkisiyle rokuronyumun etki başlama süresini kısaltabilir. Baraka ve ark. (92) ile Hans ve ark. (149) ketaminin tiyopentalle karşılaştırıldığında daha iyi entübasyon koşulları sağladığını göstermişlerdir.

Ledowski ve ark.'nın (91) yaptığı bir çalışmada 0,6 mg.kg⁻¹ rokuronyum verildikten 60 sn sonraki entübasyon koşulları, indüksiyonda ketamin-etomidat, fentanil-etomidat veya plasebo-etomidat kombinasyonları ile karşılaştırılmıştır. S-ketamin grubunda daha iyi entübasyon koşulları sağlandığı gösterilmiş ancak kontrol grubunun birçok hastasında da entübasyon başarı ile tamamlanmıştır. Bu çalışmada entübasyon öncesi kalp hızı kontrol ve fentanil grubunda aynı kalmış fakat ketamin grubunda artmıştır. Ayrıca sistolik ve diyastolik kan basıncı da ketamin grubunda artmıştır. Nöromusküler bloker ajanın hızlı dağılımı, ketaminin hemodinamik stimülasyonuna bağlanmıştır. Buna karşılık efedrinle yapılan bir çalışmada, gruplar arası kalp hızı veya kan basıncında önemli bir fark bulunmamıştır (150). Etomidat ve ketamin gibi indüksiyon ajanları kardiyak output ve kan basıncını koruyarak rokuronyumun blok başlama süresini hızlandırıp entübasyon koşullarını iyileştirmiştir (149,151). Ledowski ve ark.'nın (91) yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde 0,5 mg.kg⁻¹ S-ketamin kullanılmıştır. Çalışmamızda da Grup S'ye göre Grup K'da arteryal kan basıncı sabit fakat kalp hızı artmıştır. Entübasyon sırasında kan basıncının sabit kalması, ketaminin anestezinin derinliğine katkıda bulunarak entübasyon koşullarını iyileştirebileceğini düşündürülebilir.

Ketaminin bazı nöromusküler bloker ajanların etkisini arttırdığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (19-24, 152). İn vitro ortamda ketaminin nöromusküler etkisinin ana mekanizması için önerilen teori, motor son plaklardaki Ach bağımlı iyon kanallarının açık

konformasyonlarının blokajıdır. Bununla birlikte ketaminin nöromusküler bileşikteki farklı etkileri invivo olarak henüz aydınlatılamamıştır (25,26). Tsai ve ark. (19) primatlarda yaptıkları bir çalışmada ketaminin d-tubokurarin, pankuronyum, atrakuryum ve vekuronyumun etkisini doza bağımlı olarak potansiyelize ettiği kanısına varmışlardır. Ayrıca, Tsai ve ark. (153) ketaminin postjunctional asetilkolin reseptörlerine etki etmediğini ileri sürmektedirler, çünkü bu çalışmalarında magnezyumun indüklediği nöromusküler bloğun ketamin tarafından artırılması prejunctional bir etki mekanizmasının olduğunu göstermektedir. Amaki ve ark. da (154) yüksek dozlardaki ketaminin, ratlarda izole frenik sinir-hemidiafram preparatlarında presinaptik olarak Ach salınımını azalttığını rapor etmiştir.

Çeşitli çalışmalarda, ketaminin insanlarda özellikle Faz II blokta süksinilkolinin etkisini uzattığını gözlenmiştir (20, 23, 24, 155, 156). Bunun aksine, ketaminin süksinilkolinin doz-cevap ilişkisinde etkisi olmadığını ileri söyleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, bu çalışmalarda Faz II nöromusküler blok üzerine etkisi dikkate alınmamış ve düzelme-iyileşme indeksi ölçülmemiştir (22,157).

Maleque ve ark. (25) kurbağalarda nöromusküler bileşkede elektrofizyolojik teknikler kullanarak yaptıkları çalışmada, asetilkolinle aktive olan iyonik kanalların açık formlarıyla ketaminin etkileşime girdiği ve nöromusküler transmisyonu blokladığı sonucuna varmışlardır. Daha sonra, Wachtel (26) ketaminin Ach ile aktive olabilen tek kanalın açılma zamanını azalttığını rapor etmiştir. Bu yüzden görülmektedir ki, ketamin invivo olarak primatlarda son plaktaki iyon kanallarını bloke etmektedir. Lee ve ark. (158) ise ketaminin nöromusküler transmisyonun dayanıklılığını uzattığını ve ketaminin muhtemelen prejunctional Ach salınımını azaltmaktan ziyade postjunctional membran eksitabilitesini deprese ettiğini ileri sürmektedirler. Buna göre ketaminin nöromusküler etkisi; postjunctional kanal blok etkisi ve buna ek olarak prejunctional Ach salınımı şeklindedir.

Ketamin grubunda rokuronyumun ilk doz klinik etki süresinin 15-40 dk. olarak belirtilen (55) süreden uzun bulunması (54,8 dk) oldukça önemlidir. Rokuronyumun tekrarlayan dozlarında etki süresinin uzamamasını subanestezik doz ketaminin etkisinin sona ermesine bağladık.

Çalışmamızın başında total kas gevşetici kullanımı açısından karşılaştırıldığında ketamin grubunda daha az miktarda kas gevşetici kullanılacağını ön görülmüştü. Ancak

total kas gevşetici miktarları arasında hem klinik hem de istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadı. Bunu istatistiksel olarak farklı olmasa da ketamin grubunda ameliyat sürelerinin biraz daha uzun olmasına ve bu grupta hastaların vücut ağırlıklarının daha fazla olmasına bağladık.

Aydın ve ark. (159) indüksiyonda propofol öncesi subanestezik dozda uygulanan ketaminin anestezi süresi, ekstübasyon süresi ve uyanma odasına alış sürelerini etkilemezken, uyanma odasından taburcu olma süresini (Aldrete skoru>8) uzattığını saptamışlardır. Guit ve ark.'nın (160) yaptığı çalışmada indüksiyonda ketamin/propofol kullanılan olgularda anesteziiden uyanma süresi 22 dk, propofol/fentanil kullanılan olgularda ise sadece 9 dk. dır. Ostreikov ve ark. (161) çalışmalarında propofol ile olan uyanmanın ketamin ve midazolamdan erken olduğunu bildirmişlerdir. Ketaminin bu özelliği premedikasyon amacıyla rektal yolla kullanılması halinde de görülmekte ve doz arttıkça genel anesteziiden uyanma süresinin uzadığı belirtilmektedir (162). Anesteziiden uyanma süresi ketaminin dozu ile orantılı olup, ketamin dozu arttıkça hareket kabiliyetinin kazanılması, taburcu olmaya hazırlık ve gerçek taburcu olma süresi uzamaktadır (163,164). Çalışmamızda 0,5 mg.kg⁻¹ tek doz ketamin kullandığımızdan Aldrete skorunun 9 olma süresi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (Grup S:11,7 dk ve Grup K:13,7 dk).

Yan etkilerinin çokluğu ketamin kullanımını kısıtlamaktadır. Başlıca yan etkileri santral sinir sisteminin uyanılmasına bağlıdır. Olgularda postoperatif ayılma sürecinde hipertansiyon, delirium, kabus ve hallüsinasyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Propofol ile ketamin birlikte kullanıldığında, propofolün ketaminin yan etkilerini kaldırmada etkili olduğu, stabil arteryal kan basıncı ve KAH sağlandığı bildirilmektedir (160). Çalışmamızda da ketamini subanestezik dozda ve propofolle birlikte kullanmamız yan etkileri önlemiş olabilir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, çalışmamızda subhipnotik dozda ketaminin anestezi indüksiyonunda sık kullanılan propofol ve rokuronyumun enjeksiyon ağrısını büyük oranda azaltabildiği bulunmuştur. Bu dozda ketaminin postoperatif derlenmeyi uzatmadığı da belirlenmiştir. Ayrıca subhipnotik dozda ketamin, rokuronyumun etki başlama süresini kısaltmakta ve klinik etki süresini uzatabilmektedir. Bu nedenle subhipnotik dozda ketaminin hızlı entübasyon ve hemodinamik stabilite gerektiren vakalarda postoperatif derlenmede gecikme korkusu olmadan indüksiyona eklenmesinin yararlı olabileceği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53: 468-76.
2. Kobayashi Y, Naganuma R, Seki S, et al. Reduction of pain on injection of propofol: a comparison of fentanyl with lidocaine. *Masui* 1998; 47: 963-7.
3. Ho CM, Tsou MY, Sun MS, et al. The optimal effective concentration of lidocaine to reduce pain on injection of propofol. *J Clin Anesth* 1999; 11: 296-300.
4. Moorthy SS, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1995; 80(5): 1067.
5. Cheong KF, Wong WH. Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* 2000; 84(1): 106-7.
6. Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, et al. The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg* 1999; 88(4): 746-8.
7. Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, et al. Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20(3): 245-53.
8. Klement W, Arndt JO. Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991; 66(2): 189-95.
9. Ahmad N, Choy CY, Aris EA, et al. Preventing the withdrawal response associated with rocuronium injection: a comparison of fentanyl with lidocaine. *Anesth Analg* 2005; 100(4): 987-90.
10. Borgeat A, Kwiatkowski D, Ruetsch YA. Spontaneous movements associated with rocuronium injection: the effects of prior administration of fentanyl. *J Clin Anesth* 1997; 9(8): 650-2.

11. Chiarella AB, Jolly DT, Huston CM, et al. Comparison of four strategies to reduce the pain associated with intravenous administration of rocuronium. *Br J Anaesth* 2003; 90(3): 377-9.
12. Joshi GP, Whitten CW. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1997; 84(1): 228.
13. Mahajan R, Batra YK, Kumar S. Pain on injection of rocuronium: influence of ketamine pretreatment. *Can J Anaesth* 2005; 52(1): 111-2.
14. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, et al. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg* 2002; 94(6): 1517-20.
15. Memis D, Turan A, Kaya G, et al. Preventing pain on injection of rocuronium: two doses of dexmedetomidine. *Can J Anaesth* 2005; 52(4): 437-8.
16. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after with lidocaine. *Anaesthesia* 2001; 56(9): 902-5.
17. Tuncali B, Karci A, Tuncali BE, et al. Dilution of rocuronium to 0.5 mg/mL with 0.9% NaCl eliminates the pain during intravenous injection in awake patients. *Anesth Analg* 2004; 99(3): 740-3.
18. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, et al. The prevention of pain from injection of rocuronium by magnesium sulphate, lignocaine, sodium bicarbonate and alfentanil. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31(3): 277-81.
19. Tsai SK, Let C. Ketamine potentiates nondepolarizing neuromuscular relaxants in a primate. *Anesth Analg* 1989; 68: 5-8.
20. Bovill JG, Coppel DL, Dundee JW, et al. Current status of ketamine anesthesia. *Lancet* 1971; 19: 1285-8.
21. Wilson A. Ketamine and muscle relaxants. *Br J Anaesth* 1973; 45: 115-6.
22. Johnston RR, Miller RD, Way WL. The interaction of ketamine with d-tubocurarine, pancuronium and succinylcholine in man. *Anesth Analg* 1974; 53: 496-501.

23. Bogdan LG, Glisson SN, El-Etr AA. The effect of ketamine upon depolarizing and nondepolarizing neuromuscular blockade in rabbit. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1974; 285(3): 223-31.
24. Tsai SK, Lee C, Tran B. Ketamine enhances phase I and phase II neuromuscular block of succinylcholine. *Can J Anaesth* 1989; 36: 120-3.
25. Maleque MA, Warnick JE, Albuquerque EX. The mechanism and site of action of ketamine on skeletal muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 219: 638-45.
26. Wachtel RE. Ketamine decreases the open time of single channel currents activated by acetylcholine. *Anesthesiology* 1988; 68: 563-70.
27. Kayhan Z. Sinir-Kas İletimi ve Kas gevşeticiler. *Klinik Anestezi*. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004; p.151-80.
28. Kaymak Ç, Başar H. Sinir kas kavşağının anatomi ve fizyolojisi. *Anesteziyoloji Reanimasyon* 2005; 3(3): 109-15.
29. Alver F, Evren Ç. Nöromusküler monitörizasyon. *Anesteziye Güncel Konular*. Nobel Tıp Kitapevleri 2002; p.105-25.
30. Demirel E, Ünal N. Kas gevşeticiler ve klinik kullanımları. *Anesteziye Güncel Konular*. Nobel Tıp Kitapevleri 2002; p.125-58.
31. Mogensen JV. Neuromuscular Monitoring. In: Miller RD ed. *Anaesthesia*, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 1351-66.
32. Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980; 59: 935-43.
33. Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. 2003; 998: 1-10.
34. Morgan G, Edvard Jr, Michail MS. Kas gevşeticiler. *Klinik Anesteziyoloji (Clinical Anesthesiology)*. Lüleci N (çev). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002; 149-52.
35. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular Blocking Agents. In *Clinical Anesthesiology: Third ed*. McGraw-Hill 2002; 179-98.

36. Morgan GE, Mikhail MS. Muscle Relaxants. In: Clinical Anesthesiology. Second Edition. Appleton&Lange. 1996; 149-64.
37. Jones RM. The priming principle: how does it work and should we be using it? Br J Anaesth. 1989; 63: 1-3.
38. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular Blocking Agents. In: Clinical Anesthesiology: Third ed. McGraw-Hill 2002; 192-7.
39. Özcengiz D. Kas Gevşeticiler. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon 2005; 3(3): 116-30.
40. Brull S.J. Indicators of recovery of neuromuscular function: Time for change? Anesthesiology 1997; 86: 755-7.
41. Karşlı B, Bigat Z. Sinir kas blok çeşitleri. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon 2005; 3(3): 131-5.
42. Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. Anesthesiology 1976; 45: 216-49.
43. Brian J, Pollard S. Interactions involving relaxants. Baillière's Clinical Anaesthesiology 1998; 12(2): 283-300.
44. Bevan DR, Donati F. Neuromuscular Blocking Agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK ed(s). Clinical Anesthesia. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006: 421-52.
45. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. Miller RD eds. Miller's Anesthesia. 6th ed Philadelphia: Elsevier 2005; 481-572.
46. Hemmerling T.M. Neuromuscular monitoring. Anesthesiology 2004; 3: 4.
47. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 4th Edition; The McGraw-Hill&Lange 2008; 802-16.
48. Padjama D, Mantha S. Monitoring of neuromuscular junction. Indian J. Anaest. 2002; 46: 179-288.
49. Alver FA, Demiralp S. Sinir-Kas Kavşağı Monitorizasyonu ve Uyarılmış Yanıtlar. Anesteziyoloji Reanimasyon 2005; 3(3): 136-47.

50. Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. In: Miller R.D. (Ed), Anaesthesia. 4th ed. Churchill Livingstone Inc., New York, Edinburgh, London, Melbourne 1994; 1345-61.
51. Goldhill DR, Whitehead JP, Emmott RS, et al. Neuromuscular and clinical effects of mivacurium chloride in healthy adult patients during nitrous oxide-enflurane anaesthesia. Br J Anaesth 1991; 67(3): 289-95.
52. Diefenbach C. Anestezi ve Cerrahi Girişim Sırasında Nöromusküler Monitörizasyon. 2. Baskı. İstanbul, Turgut yayıncılık 1999; 68-69.
53. Huizinga AC, Vandenbrom RH, Wierda JM, et al. Intubating conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium (Org 9426); a comparison with suxamethonium. Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36(5): 463-8.
54. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, et al. Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (rocuronium) and suxamethonium. Br J Anaesth 1992; 69(3): 269-73.
55. Karin S, Khuenl-Brady, Sparr H. Clinical Pharmacokinetics of Rocuronium Bromide. Clin Pharmacokinet. 1996; 31(3): 174-83.
56. McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P, et al. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. Can J Anaesth 1993; 40(8): 703-8.
57. Shiraishi H, Suzuki H, Suzuki T, et al. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. Can J Anaesth 1992; 39(10): 216-22.
58. Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük DY. Anesteziye güncel konular. Nobel Tıp Kitapevi 2002; 105-23.
59. Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Can J Anaesth 1992; 39(7): 665-8.

60. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995; 75(1): 37-42.
61. Atherton PL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 169-89.
62. Crul J.F. Clinical aspects of rocuronium bromide. Data on file, Organon Teknika 1998; page I-II, 1-6, 19-26, 29-34, 37-42.
63. Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth* 1994; 72(1): 214-23.
64. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, et al. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1993; 71(2): 222-6.
65. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, et al. Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *Br J Anaesth* 1993; 70(4): 482-6.
66. Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, et al. Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol. *Can J Anaesth* 2001; 48(4): 351-5.
67. Esmeron Prospektüs Bilgisi. 21 Kasım 2001.
68. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer Neuromuscular Blocking Agents: How do They Compare with Established Agents? *Drugs* 2001; 61(7): 919-42.
69. Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T, et al. Rocuronium (Org 9426) for caesarean section. *Br J Anaesth* 1994; 73(3): 336-41.

70. Naguib M. Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. *Anesthesiology* 1994; 81(2): 388-95.
71. Vuksanaj D, Fisher DM. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology* 1995; 82(5): 1104-10.
72. Hull JM, Robertson EN. Effect of rocuronium and vecuronium on intraocular pressure. *Br J Anaesth* 1992; 69(5): 534-6.
73. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1994; 80(6): 1241-7.
74. Szenohradszky J, Caldwell JE, Sharma ML, et al. Interaction of rocuronium (ORG 9426) and phenytoin in a patient undergoing cadaver renal transplantation: a possible pharmacokinetic mechanism? *Anesthesiology* 1994; 80(5): 1167-70.
75. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77(5): 899-904.
76. Miller RD. Pharmacokinetics of competitive muscle relaxants. *Br J Anaesth* 1982; 54: 161-7.
77. Magorian T, Wood P, Caldwell J, et al. The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 1995; 80(4): 754-9.
78. Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, et al. Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20(3): 245-53.
79. Doğru K, Tosun Z, Yıldız K, Güler G, Sırrıkotanoglu M, Boyacı A. Rokuronyum Enjeksiyon Ağrısında %2'lik Lidokainin Etkisi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 2002; 30.350-2.

80. Moorthy S, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1996; 83(1): 203.
81. Reves JG, Glass PS, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (Ed.). *Anesthesia*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 228-73.
82. Başgöl E, Çeliker V. Yeniden güncellenen bir ilaç: Ketamin. *Anestezi Dergisi* 2004; 12 (1): 7-15.
83. Atkinson RS, Rushman GB, Lee JA. Synopsis of anesthesiology. 10th. Edition, IOP Pub Ltd Bristol, Chapter 4, 84-85.
84. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSS. *Drugs in Anaesthetic Practice*. Butterworth-Heinemann Ltd, 1991; 169-70.
85. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. Second Edition, Appleton and Lange, Los Angeles, 1996; 128-48.
86. Reynolds JEF. General Anaesthetics. Ketamine Hydrochloride. Martindale-The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition, London, The Pharmaceutical Press 1993; 915-6.
87. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical anesthesiology*. 3th ed. New York: McGraw Hill Co 2002; 86-126, 151-77, 212-23, 771-81, 882-98.
88. Aun CST. New iv agents. *Br J Anesth* 1999; 83(1): 29-41.
89. Öztekin S, Gökpınar B, Katırcıoğlu K, Erhan E, Uğur G. Çocuklarda premedikasyon için oral ketamin kullanımı. *Anestezi Dergisi* 1995; 3(1): 37-41.
90. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile Anesthetic Agents. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds) *Clinical Anesthesiology*. 3th ed. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002; 151-77.
91. Ledowski T, Wulf H. The influence of fentanyl vs. s-ketamine on intubating conditions during induction of anaesthesia with etomidate and rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(8): 519-23.

92. Baraka AS, Sayyid SS, Assaf BA. Thiopental-rocuronium versus ketamine-rocuronium for rapid sequence intubation in parturients undergoing cesarean section. *Anesth Analg* 1997; 84(5): 1104-7.
93. Eroğlu F, Baran Ö, Top G, Ertunç N. Midazolam-ketamin kombinasyonunun nöromusküler ve kardiyovasküler etkilerinin incelenmesi. *Anestezi Dergisi* 1997; 5(1): 28-32.
94. Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M, et al. Ketamin attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002; 95(3): 531-6.
95. Wong BS, Martin CD. Ketamine inhibition of cytoplasmic calcium signalling in rat pheochromocytoma (PC-12) cells. *Life Sci* 1993; 53(22): 359-64.
96. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87(5): 1186-93.
97. Brockmeyer DM, Kendig JJ. Selective effects of ketamine on amino acid-mediated pathways in neonatal rat spinal cord. *Br J Anaesth* 1995; 74(1): 79-84.
98. MacDonald JF, Nowak LM. Mechanisms of blockade of excitatory amino acid receptor channels. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11(4): 167-72.
99. Yamamura T, Harada K, Okamura A, et al. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? *Anesthesiology* 1990; 72(4): 704-10.
100. MacDonald JF, Miljkovic Z, Pennefather P. Use-dependent block of excitatory amino acid currents in cultured neurons by ketamine. *J Neurophysiol* 1987; 58(2): 251-66.
101. White PF, Ham J, Way WL, et al. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52(3): 231-9.
102. White PF, Schüttler J, Shafer A, et al. Comparative pharmacology of the ketamine isomers: Studies in volunteers. *Br J Anaesth* 1985; 57(2): 197-203.
103. Irifune M, Shimizu T, Nomoto M, et al. Ketamine-induced anesthesia involves the N-methyl-D-aspartate receptor-channel complex in mice. *Brain Res* 1992; 596(1-2): 1-9.

104. Nasström J, Karlsson U, Post C. Anti-nociceptive actions of different classes of excitatory amino acid receptor antagonists in mice. *Eur J Pharmacol* 1992; 212(1): 21-9.
105. Oye I, Paulsen O, Maurset A. Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(3): 1209-13.
106. Gonzales JM, Loeb AL, Reichard PS, et al. Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate- and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology* 1995; 82(1): 205-13.
107. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci* 1991; 14(2): 60-7.
108. Marin P, Quignard JF, Lafon-Cazal M, et al. Non-classical glutamate receptors, blocked by both NMDA and non-NMDA antagonists, stimulate nitric oxide production in neurones. *Neuropharmacology* 1993; 32(1): 29-36.
109. Wood PL, Emmett MR, Rao TS, et al. Inhibition of nitric oxide synthase blocks N-methyl-D-aspartate-, quisqualate-, kainate-, harmaline-, and pentylenetetrazole-dependent increases in cerebellar cyclic GMP in vivo. *J of Neurochem* 1990; 55(1): 346-8.
110. Gordh T, Karlsten R, Kristensen J. Intervention with spinal NMDA, adenosine and NO systems for pain modulation. *Ann Med* 1995; 27: 229-34.
111. Björkman R, Hallman KM, Hedner J, et al. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994; 57(3): 259-64.
112. Morgan GE, Mikhail MS (eds). *Nonvolatil Anestezik Ajanlar. Klinik Anesteziyoloji*. Lüleci N (çev ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. Lange. 2002; 128-47.
113. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260-77.
114. Collins VJ. Intravenous anesthesia; nonbarbiturates nonnarcotics. In: *Principles of Anesthesiology*. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia 1983; 734-86.

115. Servin F, Desmonds JM, Haberer JM. Pharmacodynamics and protein binding of propofol in patients with Cirrhosis. *Anesthesiology* 1988; 69: 887-91.
116. Kay B. Recovery from diprivan (propofol). European experience seminars in anesthesia 1988; 7: 1,91: 127-130.
117. White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics seminars in anesthesia 1988; 7: 1,91:4-20.
118. Vree TB, Baars AM. High performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine chromatorg. *Biomed Appl.* 1987; 417: 458-64.
119. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, et al. Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* 1987; 66(11): 1115-20.
120. Thomson SJ, Yale P. Bradicardia after propofol infusion. *Anesthesia* 1987; 42: 430.
121. Foex P, Sear JW. Cardiovascular effect of propofol. Focus on infusion, intravenous anesthesia. Prys-Roberts(ed). *Current Medical Literature*, London. 1991; 1- 9.
122. Skues MA, Richards MJ, Jarvis AP, et al. Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanyl. *Anesth Analg* 1989; 69(3): 386-90.
123. Harrie CE, Murray AN. Effect of thiopenthone, etomidate and propofol on the hemodynamic response of tracheal intubation. *Anesthesia* 1985; 43: 32-6.
124. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, et al. Effect of Disoprivan(propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO₂ reactivity of brain vessels in the human. *Anaesthesist* 1987; 36(2): 60-5.
125. Shearer ES. Convulsion and propofol. *Anaesthesia* 1990; 45(3): 255-6.
126. Watkins J, Milford WA, Appleyard N. Adverse reaction to intravenous anesthetic induction agents. *Br Med J* 1977; 2: 1084-5.
127. Servin F, Haberer JP, Cockshott ID et al. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis (abstract). *Anesthesiology* 1986; 65: A555.

128. Mitterschiffthaler G, Theiner A, Hetzel H, et al. Safe use of propofol, a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1988; 60(1): 109-11.
129. Gallens JS. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anaesth Analg* 1991; 72(3): 413-4.
130. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrom: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003; 29(9): 1417-25.
131. Pitt-Miller PL, Elcock BJ, Maharaj M. The management of status epilepticus with a continuous propofol infusion. *Anesth Analg* 1994; 78(6): 1193-4.
132. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI et al. Good Clinical Research Practice (CGRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(1): 59-74.
133. Technical Manuel TOF-Watch, TOF-Watch S, TOF-Watch SX. June, 2009. USA p 9-18.
134. Diefenbach C. Anestezi ve Cerrahi Girişim Sırasında Nöromusküler Monitörizasyon. 2. Baskı. İstanbul, Turgut yayıncılık 1999; 118-22.
135. Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79(5): 913-8.
136. Aşık İ, Yörükoğlu D, Gülay I, et al. Pain on injection of propofol: comparison of metoprolol with lidocaine. *Eur J Anaesth* 2003; 20(6): 487- 9.
137. Ozkoçak I, Altunkaya H, Ozer Y, et al. Comparison of ephedrine and ketamine in prevention of injection pain and hypotension due to propofol induction. *Eur J Anaesth* 2005; 22(1): 44- 8.
138. Borazan H, Erdem TB, Reisli R. Esmolol ve lidokainin propofol enjeksiyon ağrısı üzerine etkisinin karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Der* 2006; 22: 167-72.
139. Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK, et al. Ketamine for Intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68: 328-32.

140. Saadawy I, Ertok E, Boker A. Painless injection of propofol: pretreatment with ketamine vs thiopental, meperidine, and lidocaine. *Middle East J Anesthesiol.* 2007; 19(3): 631-44.
141. Tan CH, Onsiong MK, Kua SW. The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women. *Anaesthesia* 1998; 53(3): 302-5.
142. Kaya NF, Yavaşcağlu B, Özcan B, Tokat O. Propofolün enjeksiyon ağrısının önlenmesi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2000; 28: 297-302.
143. Lockey D, Coleman P. Pain during injection of rocuronium bromide. *Anaesthesia* 1995; 50(5): 474.
144. Steegers MA, Robertson EN. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1996; 83(1): 203.
145. Satsumae T, Yamaguchi H, Sakaguchi M, et al. Preoperative small-dose ketamine prevented tourniquet-induced arterial pressure increase in orthopedic patients under general anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 92(5): 1286-9.
146. Liou JT, Hsu JC, Liu FC, et al. Pretreatment with small-dose ketamine reduces withdrawal movements associated with injection of rocuronium in pediatric patients. *Anesth Analg* 2003; 97(5): 1294-7.
147. Holthusen H. Involvement of the NO/cyclic GMP pathway in bradykinin-evoked pain from veins in humans. *Pain* 1997; 69(1-2): 87-92.
148. Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth* 1988; 35: 52-8.
149. Hans P, Brichant JF, Hubert B, et al. Influence of induction of anaesthesia on intubating conditions one minute after rocuronium administration: comparison of ketamine and thiopentone. *Anaesthesia* 1999; 54(3): 276-9.
150. Munoz HR, Gonzalez AG, Dagnino JA, et al. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg* 1997; 85(2): 437-40.
151. Fuchs-Buder T, Sparr HJ, Zeigenfuss T. Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium? *Br J Anaesth* 1998; 80(4): 504-6.
152. Muir AW, Anderson KA, Pow E. Interaction between rocuronium bromide and some drugs used during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1994; 9: 93-8.

153. Tsai SK, Liao KT, Lee C. Modification by ketamine on the neuromuscular actions of magnesium, vecuronium, pancuronium and alpha-bungarotoxin in the primate. *Can J Anaesth* 1992; 39(1): 79-82.
154. Amaki Y, Nagashima H, Radnay PA et al. Ketamine interaction with neuromuscular blocking agents in the phrenic nerve-hemidiaphragm preparation of the rat. *Anesth Analg* 1978; 57(2): 238-43.
155. Tsai SK, Mok MS, Lee C, et al. Ketamine enhanced vecuronium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 1986; 66: 179
156. Tsai SK, Mok MS, Lee C. Ketamine potentiates pancuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 1987; 66: 179.
157. Helbo-Hansen HS, Toft P, Nielsen HK. Ketamine does not affect suxamethonium-induced neuromuscular blockade in man. *Eur J Anaesthesiol.* 1989; 6(6): 419-23.
158. Lee C, Kwan WF, Tsai SK. Ketamine prolongs the refractoriness of neuromuscular transmission in the primate. In: Domino EF (Ed.). *Status of Ketamine in Anesthesiology*, Ann Arbor, MI: NPP Books, 1990; 147-52.
159. Aydın ON, Uğur B, Erpek G, Özgün S. İndüksiyonda subanestezi dozda uygulanan ketaminin anesteziden uyanma üzerine etkisi (Ketaminin anesteziden uyanmaya etkisi). *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 3(1): 19-24.
160. Guit JB, Koning HM, Coster ML, et al. Ketamine as analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1991; 46(1): 24-7.
161. Ostreikov IF, Vasil'ev IaI, Milenin VV, et al. Clinical picture of awakening after general anesthesia with midazolam, propofol, ketamine and fluothane in children treated at one-day ambulatory facility. *Anesteziol Reanimatol* 2001; 1: 36-8 (Abstract).
162. Tanaka M, Sato M, Saito A, et al. Revaluation of rectal ketamine premedication in children: comparison with rectal midazolam. *Anesthesiology* 2000; 93: 1217-24.

163. Badrinath S, Avramov MN, Shadrick M, et al. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000; 90(4): 858-62.
164. Kabutan K, Doi Y, Takehisa S, et al. Evaluation of the ketamine maintenance dose in anesthesia using propofol, ketamine and nitrous oxide. *Masui* 1999; 48(5): 534-6 (Abstract).

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

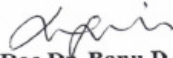
TOPLANTI TARİHİ : 16.04.2009
TOPLANTI NO : 2009/05

KARARLAR :

15- Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığının “ Ketaminin Propofol ve Rokuronyuma Bağlı Enjeksiyon Ağrısı ve Kas Gevşeticisi Tüketimine Etkisi” konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı