

1179600

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I. ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
ŞEF: DOÇ.DR.NERMIN GÖĞÜŞ

2014 BD 23948

**REMİFENTANİL VEYA SUKSİNİLKOLİNLE BERABER ETOMİDATE
İNDİKSİYONUNUN LARİNGEAL MASK AIRWAY
YERLEŞTİRİLMESİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NAİM EDİZ

ANKARA 2006

DN 801248

Refik Saydam Koleksiyonu
DVN 2014/5 -6726



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitiminde anlayışlı ve destekleyici tavırları ile yetişmemde katkı ve emeği bulunan değerli hocalarım Doç. Dr Nermin Göğüş ve Uzm. Dr. Bayazıt Dikmen'e,
Kendilerinden pek çok şey öğrendiğim ve karşılaştığım problemlerde beni yalnız bırakmayan Şef yardımcılarım Uzm. Dr. Dr Cüneyt Aksu ve Uzm. Dr. Mustafa Baydar'a,
Tezimin hazırlanmasındaki her aşamada,yardımlarını ve desteğini yanımda bulduğum Başasistanımız Uzm. Dr. Nevzat Mehmet Mutlu'ya,
Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Deniz Erdem'e
Tez çalışmalarım boyunca bana yardımcı olan asistan arkadaşlarım ,Dr. Erbu Efetürk , Dr. Yeliz İrem Ataman ,Dr. Veli Fahri Pehlivan ,Dr. Bora Bilal ,Dr. Özgür Yağan ve Dr. İnan Kılıç'a
Çalışma ortamını paylaştığım ve beraber çalışmaktan sevk aldığım değerli uzman doktor, asistan arkadaşlarım ve tüm anestezi kliniğine,
Bana daima sevgi ve hoşgörü ile yaklaşarak, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen ,her zaman yanımda olan eşim,Dr. Selen Ediz'e
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	22
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ.....	35
ÖZET.....	36
KAYNAKLAR.....	38

GİRİŞ

Laringeal maske; endotrakeal tüpe benzeyen kısa bir silikon kauçuk tüp ve bunun ucuna bağlı, çevresinde şişirilebilir elips şeklinde bir balonu bulunan yassı bir maskeden meydana gelir(1,2). Trakeal entübasyonla yüz maskesi arasında yer alan çok değerli bir seçenektir. Kullanılması kolay ve atravmatik olup hasta tarafından minimal somatik ve otonomik yanıtlar oluşturur(14,16). Laringeal maske takılması kas gevşeticiler kullanılarak veya kullanılmayarak gerçekleştirilebilir(10,11). Anestezi hava yolu reflekslerini duyarısızlaştıracak kadar derin olmalıdır. Laringeal maske uygulaması için çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. İdeal indüksiyon ajanı; havayolu reflekslerini ortadan kaldırmalı ve 30-60 saniyelik bilinç kaybı yapmalıdır. Propofol hızlı derlenme özelliği, psikomotor fonksiyonların çabuk geri dönüşü, postoperatif bulantı ve kusma insidansı düşük olması gibi nedenlerden dolayı laringeal maske takılması için sıklıkla kullanılan indüksiyon ajanıdır. Ancak enjeksiyon ağrısı, hipotansiyon, apne gibi yan etkileri düşünüldüğünde ideal bir ajan olduğu söylenemez.

Etomidatın kardiyovasküler sisteme etkileri minimaldir(97,99,100,101,102). Solunum; barbitüratlar, benzodiazepinler ve propofolde olduğundan daha az etkilenir. Minimal kardiyovasküler etkilerinden dolayı serebral pefüzyon basıncı iyi korunur(88).

Bizde çalışmamızda indüksiyon ajanı olarak etomidat ile birlikte süksinilkolin veya remifentanil kullanımının havayolu reflekslerini azaltarak laringeal maske takılmasını kolaylaştıracağını düşündük. Bu çalışmada etomidatla birlikte remifentanilin farklı dozlarının veya süksinilkolinin laringeal maske takılması başarısına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

LARYNGEAL MASKE HAVAYOLU

Laringeal maske, kadavralardan alınan alçı kalıplarda hipofarenks incelemeleri sonucunda 1981 yılında Dr. Archie Brain tarafından Londra'da tasarlanmış ve 1988 yılında ticari ürün olarak kullanıma sunulmuştur (1,2).

Laringeal maskede temel amaç; hastanın doğal havayolu ile doğrudan bir bağlantı oluşturmak ve bir yandan trakeal entrübasyonun birtakım olumsuzluklarından kaçınırken, diğer yandan da yüz maskesine göre daha kolay ve güvenilir bir havayolu sağlamaktadır.

LARİNGEAL MASKENİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Laringeal maske, hipofaranksin şekline uygun ve larinksi bir conta gibi kapatan minyatür bir silikon maske ve buna 30 derecelik açı ile birleşmiş silikon bir tüpten oluşur. Maskenin çevresinde şişirilebilir eliptik bir hava yastığı vardır. Maskenin tabanında bulunan tüp açıklığının girişindeki longitudinal uzantılar epiglotun obstrüksiyonunu önler. Ayrıca trakeal tüplerdekine benzer şekilde hava yastığını şişirmek için bir pilot tüpü ve hava yastığındaki basıncı kontrol edebilmek için küçük bir balonu vardır. Maske ile tüp arasında 30 derece açı olması hem maskenin larinkse tam oturmasına hem de gereğinde laringeal maske içinden trakeal entübasyona olanak sağlamaktadır. Laringeal maskenin gövdesini oluşturan tüp arka duvarı boyuncu siyah renkli radyo opak bir çizgi vardır ve oryantasyonda yararlı olan bu çizgi radyolojik kontrol amacıyla da kullanılabilir. (4,12)

Laringeal maskenin farklı vücut ağırlıkları için önerilen 6 ayrı boyu vardır.

Çocuklarda ve özellikle bebeklerde larinks erişkine göre daha yüksekte ve önde yer aldığı için erişkin modelin küçültülmüş şekil olan laringeal maskelerin pediyatrik olgular için uygun olamayacağı ileri sürülmüşse de (5,6) bebek kadavralarındaki çalışmalarla laringeal maskenin hipofarenksin şekline uyduğu, önemli olanın bu olduğu ve larinks anotomisindeki farklılığın önem taşımadığı ortaya konmuştur. (7)

Laringeal Maske Modelleri

Standart laringeal maske

Reinforced laringeal maske

Fast track laringeal maske

Reinforced laringeal maske, spiralli trakeal tüplere benzer şekilde kink yapmayı önlemek üzere standart laringeal maskeye esnek metalik tüp eklenmesiyle oluşturulmuş bir modifikasyondur. Baş-boyun, nörojiyurji ve ağır cerrahisine yönelik anesteziye kullanılabilir. Reinforced laringeal maske boyları 2 ile 4 numara arasında değişmektedir (8,9). Fast track modeli ise laringeal maske içinden trakeal tüp yerleştirilebilmesi için geliştirilmiştir.

KULLANIM ÖNCESİ HAZIRLIK

Sterilizasyon: LM steril değildir. 134 C'yi geçmeyen ısıda sterilize edilmektedir. Sterilizasyondan önce kafın 20 ml hava verilerek şişirilmesi ve daha sonra havasının tamamen boşaltılması önemlidir. Kafın içinde hava kaldığı takdirde, otoklavda ısı ile genleşme sonucu kafın yırtılması ya da plastik valvin fırlaması olasılığı vardır. Sterilizasyondan sonra kafın şekli değişebilir. Bu nedenle her kullanımdan önce kaf, önerilen hacimden % 50 fazla hava ile şişirilerek sağlam ve düzgün şekilde olduğu görülmeli, sonra yeniden söndürülmelidir. Kafın tamamen söndüğüne ve distal kenarında herhangi bir kıvrım oluşmadığına dikkat edilmelidir. Temiz ve düzgün bir yere koyarak parmakla ucuna bastırarak düzgün söndürmeye yardımcı olabilir. Maskede herhangi bir hasar, tüp renginde değişim ya da tüp 180 derece kıvrıldığında katlanma olduğunun saptanması halinde, o laringeal maske kullanılmamalı ve atılmalıdır. Sterilizasyon ve kullanım önerilerine uyulduğu takdirde bir laringeal maske 40 kez yeniden kullanılabilir. (3)

Anestezi indüksiyonu : Temel ilke, havayolu reflekslerini baskılayan yeterli anestezi derinliğinin sağlanmasıdır. Havayolu reflekslerinin önlenmesi için sedasyon amaçlı premedikasyon, opioidler, benzodiazepinler ve sistemik ya da topikal lidokain kullanımı da önerilmiştir (10,11). İnhalasyonel indüksiyon uygulandığında anestezinin yeterince derinleşmesi sağlanmalıdır. Kas gevşetici kullanımı zorunlu değildir. Uyanık hastalarda topikal anestezi ile de yerleştirilebilir. Deneyim kazanma sürecinde pre-oksijenasyon yapılması önerilmektedir. (3)

YERLEŞTİRME TEKNİĞİ

Tekniğin zor olmadığı ve deneyimsiz kişilerce bile yüksek başarı oranıyla uygulanabildiği kabul edilmekteyse de gerçekte uzun bir öğrenme aşaması vardır ve deneyimli kişiler bile bazen hata yapabilir. (3)

Standart Teknik

1. Hastanın vücut ağırlığı için önerilen boydaki laringeal maskenin uygun olarak hazırlandığı, kafın tam ve düzgün olarak boşaltılmış olduğu kontrol edilir.

2. Laringeal maskenin arka yüzüne kayganlaştırıcı jel sürülür. Ön yüze kayganlaştırıcı özellikle sürülmemelidir; çünkü maske açıklığını daraltma, inhale edilme ve buna bağlı olarak öksürük gibi komplikasyonlara yol açabilir.

3. Nondominant el ile hastanın kafası arkadan tutularak baş ekstansiyona boynu ise fleksiyona getirilir. Bu sırada bir yardımcı alt çeneyi aşağı çekerek ağzı açmalıdır. Deneyimli olanlar dominant elin 3. parmağıyla ağz açma işlemini kendileri de yapabilirler. İşlem tamamlanana kadar bu pozisyon korunur. Teknik başarısızlığın en önemli nedeni hastanın baş ve boynuna doğru pozisyon verilmemesidir.

4. Laringeal maske açıklığı öne bakacak şekilde, tüp ve maskenin birleşim yerine en yakın kısmından, baş ve işaret parmaklarıyla kalem tutar şekilde tutulur. Yerleştirme sırasında işaret parmağı ağzın içine sokulacağından eldiven giyilmesi önerilir.

5. Maske açıklığı alt-çene ve dile bakacak şekilde, sivri-uç kısmı hastanın üst-kesici dişlerinin iç yüzeyi karşısındaki sert damağa doğru bastırılır ve maskenin yassılaştığı izlenir. İşaret parmağı yardımıyla oral kaviteye doğru itmeye ve sert damağa doğru bastırmaya eş zamanlı olarak devam edilir. İlerletme sırasında maske yassılığında bozulma, kafın kendi üzerinde yuvarlanma ya da katlanma görülürse geri çekip yeniden uygulamak gerekir.

6. İşaret parmağı ile sert ve yumuşak damak üzerinden kaydırarak hipofarenkse doğru direnç hissedilene kadar itilir. Direnç hissedildiğinde işaret parmağı içerde ve diğer parmaklar dışarıdayken önkolun hafif pronasyonu ile maskeyi tam pozisyona yerleştirme genellikle mümkündür.

7. İşaret parmağı dikkatlici ağzın içinden çekilir, bu sırada maskenin pozisyonunun bozulmaması için nondominant elle tüpü ağz dışında kalan bölümü tutulur ve hafifçe aşağıya doğru bastırılır.

8. Kaf, nerilen miktarda hava ile tam olarak şişirilir. şişirme sırasında 1.5 cm'e kadar küçük miktarda dışa doğru bir kayma hareketi normaldir.

9. Laringeal maske solunum devresine bağlanıp ventilasyona bağlanır. Yeterli ventilasyon sağlanamadığı zaman maske geri çekilir ve yerleştirme yeniden denenir.

10. Bir ısırma bloğu ya da 2,5-3 cm kalınlığında bir spanç ya da kumaş tomarı katlanarak dişlerin 2 cm gerisine uzanacak şekilde yerleştirilir ve flaster ya da sargı bezi yardımıyla laringeal maskenin ağz dışında kalan tp kısmı tespit edilir.

Modifiye Teknikler :

1. Lateral uygulama
2. Rotasyon
3. Portex kılavuz kullanımı
4. Kafın parsiyel şişirilerek ilerletilmesi
5. Kafın tam şişirilerek ilerletilmesi
6. Çene hamlesi
7. Laringoskop kullanımı

Damağı yüksek olan hastalarda maskenin ucunu yandan ya da airway gibi rotasyonla yerleştirme daha kolay olabilir (3). Portex kılavuz laringeal maskenin daha kolay yerleştirilmesini sağlamak için geliştirilen ve yapay sert damak görevi yapan bir apareydir. Standart teknik halen en yaygın kullanılan teknik olmakla birlikte, özellikle kafın şişirildiği modifiye tekniklerle ilgili giderek artmaktadır. (12)

YERLEşTİRMEDE SORUNLAR

Laringeal maske yerleştirmede çeşitli sorunlarla karşılaşılabılır. Örneğin şiş olmayan maskeyi sert damağa doğru itmedeki başarısızlık veya yetersiz labrikasyon veya deflesyon hepsi maske ucunun kendi üstünde katlanmasına neden olur. Bu onun posterior farinks duvarına yapışmasına yol açabilir.

Bir kere maske katlanırsa bu epiglottisi aşağı itmeye ve obstrüksiyona neden olabilir. Ya da maskenin şişi indiğinde veya yeterli şişme sağlanamamışsa bu ya epiglottisi aşağı iter veya glottisi penetre eder. Doğru yerleştirmede hipofarinksin tabanına ulaşan maske, ucuyla epiglottise temas etmez.

1. Havayolu reaksiyonu: Anestesi yüzeysel ise ya da yanlış yerleştirme sonucu maskenin ucu vokal kordların üzerine gelmişse, ıkınma, öğürme ya da öksürük gelişebilir. Laringeal maske hemen çıkarılmalı ve anestezi derinleştirilmelidir.

2. Maskenin dilin gerisinden aşağı doğru kaymaması : Boyun fleksiyonunda yetersizlik, kayganlaştırıcı yetersizliği, maske ucunun sert damak üzerine doğru yerleştirilmemesi ve pasajı daraltan hipertrofik tonsil, nedbe dokusu ya da tümör gibi nedenlerden kaynaklanabilir.

3. Kafın şişirilmesinden sonra ventilasyon yapılamaması ya da inspiratuvar wheezing oluşması : Başlıca nedenleri ; anestezinin yüzeysel olması, maskenin lateral ya da posterior rotasyonu, küçük numaralı maske kullanımına bağlı olarak maskenin farinkste çok ileri gitmesidir.

4. Ventilasyon yeterliyken kaçak sesi duyulması : Genellikle ventilasyonun yüksek volüm ya da yüksek basınçla yapılmasına bağlıdır. Göğüs hareketi görülebildiği sürece hava kaçağı işitilmeyene kadar ventilasyon volümünü ve basıncını azaltmak gerekir.

5. Laringeal spazm: Sekresyon, kayganlaştırıcı ya da mide içeriği aspirasyonunun larinksi irrite etmesinden kaynaklanabilir. Midesi dolu olan hastalarda laringeal maske kullanılmamalıdır.

6. Yerinin değişmesi : Anestezi hortumlarının ağırlığı, büyük boyda laringeal maske kullanımı, hastanın pozisyonunun değiştirilmesi ya da yetersiz anestezi sonucu ortaya çıkabilir.

Yerleştirmede başarısızlık oranı % 5, yanlış yerleştirme oranı ise % 20-35'tir. (13) Genel ilke olarak ; laringeal maskenin yerleşiminden kuşku duyuluyorsa yeniden yerleştirme ve sorunlu bir laringeal maske ile devam etmektense trakeal entübasyona geçmek daha doğrudur.

LARİNGEAL MASKENİN ÇIKARILMASI

Laringeal maskenin çıkarılması önemlidir ve yalnızca laringeal maske kullanımını iyi bilen kişilerce yapılmalıdır. Ancak eğitimi çok kolaydır ve kısa sürede uyum sağlanabilir. Dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır.

1. Genelde cerrahi girişiminin sonuna doğru anesteziyi yüzeyelleştirme alışkanlığından laringeal maske kullanıldığında kaçınılmalıdır. Çünkü yetersiz anestezi altında oluşabilecek güçlü bir cerrahi uyarı havayolu spazmına yol açabilir ve havayolunun manuel olarak sağlama gereğini ortaya çıkabilir.

2. Laringeal maske varken, havayolunu açmada sık kullanılan alt çeneyi, öne doğru çekme hareketi kesinlikle yapılmamalıdır. Çünkü maskenin malpozisyonuna ya da spazma yol açabilir.

3. Hasta komut üzerine ağzını açmadıkça kaf asla söndürülmemelidir. Aksi takdirde üst farinksteki sekresyonlar larinkse akarak spazma neden olabilir.

4. Hasta komut üzerine ağzını açabilir durumdayken bile öksürmek laringeal maske çıkarılma gerekçesi değildir ve bu özellik trakeal entübasyona üstünlük olarak kabul edilmektedir. Öksürük laringeal maskenin komplikasyonu değil sekresyon varlığının belirtisidir. Larinks spazmı oluşursa anestezi derinleştirilmelidir.

5. Anestezi derinliğinin yeterli olması koşuluyla laringeal maske içinden kör aspirasyon yapılabilir. Ancak genel kural olarak spazm olasılığı nedeniyle laringeal maske çıkarılmadıkça aspirasyon yapılmamalıdır. Gerekirse laringeal maske çıkarıldıktan sonra aspirasyon uygulanabilir.

6. Laringeal maske çıkarılmadan önce ısırma bloğu çıkarılmamalıdır.

7. Hasta komut üzerine ağzını açabildiği zaman laringeal maskenin kafi söndürülerek çıkarılması en doğru zamanlamadır.

FİZYOLOJİK ETKİLERİ

1. Anatomik ölü boşluğu ortadan kaldırır.

2. Havayolu direncinde küçük de olsa bir artışa neden olur.

3. Yerleştirme ve çıkarılma sırasında kalp hızı ve kan basıncı artar, ancak bu değişikliğin boyutu ve süresi trakeal entübasyona göre anlamlı düzeyde düşüktür (14,16)

4. Tiyopental, etomidat ya da halotan ile indüksiyon yapıldığında göz içi basınç artışı trakeal entübasyona göre daha azdır (15, 17, 18)

5. Laringeal maskenin kafı önerilen maksimum volümde hava ile doldurulduğunda farinks mukozasına uygulanan basınç kapiller perfüzyon basıncından fazladır ve kaf basıncına bağlı mukoza iskemisi riski vardır (19) N2O ve CO2'in kaf içine diffüzyonu da kaf basıncının süreç içinde daha da artmasına neden olur. Bir saati aşan uzun süreli uygulamalarda kaf basıncının izlenmesi önerilmektedir.

VENTİLASYON

Laringeal maske ile spontan, asitse ya da kontrollü solunum uygulanabilir. Spontan soluyan hastalarda yeterli deneyim kazanmadıkça kontrollü solunum amacıyla kullanılması önerilmez kontrollü solunum sırasında havayolu basınçları monitörize edilmeli ve yeterli ventilasyonu sağlamaya yeten en düşük basınç ve hacimler tercih edilmelidir (3). Düşük akım ya da kapalı devre anesteziinde laringeal maskenin kafsız endotrakeal tüple benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (20)

KOMPLİKASYONLAR

1. Regürjitasyon
2. Mukoza hasarı,
3. Boğaz kuruluğu ve yanma hissi,
4. Ses kısıklığı,
5. Yutma güçlüğü
6. Tad duyusu kaybı
7. Kaf basısı ile karotis çapında daralma

Laringeal maskenin en önemli komplikasyonu regürjitasyondur. Regürjitasyona predispozan risk faktörleri dolu mide, travma, laparotomi, kolesistektomi, 14-16 haftadan büyük gebelikler, ösefageal dilatasyon, üst gastrointestinal cerrahi öyküsü, nazogastrik tüp varlığı ve morbid obesite olarak sıralanmakta ve bu olgularda laringeal maske kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Laringeal maskenin yanlış yerleştirilmesine bağlı mide dilatasyonu oluşması da regürjitasyon riskini arttırmaktadır. Regürjitasyon riski premedikasyon ve indüksiyonda

kullanılan ajanlar, anestezi kalitesi ve laringeal maskenin yerleştirilme ve çıkarılma zamanlaması ile de ilişkilidir. Olası bir regürjitasyonun çok daha erken fark edilebilmesi, laringeal maskenin yüz maskesine göre bir üstünlüğü olarak kabul edilmektedir. regürjitasyon görüldüğünde hasta hemen trandelenburg pozisyonuna alınmalı, drenaj için geçiçi olarak solunum devresi laringeal maskeden ayrılmalı, % 100 O2 ile yumuşak bir ventilasyon uygulanmalı ve gereğinde fiberoptik bronkoskopa temizliği kolaylaştırmak için propofol verilmelidir (3). Mukoza hasarı ve minör kanamaların yerleştirme sırasında, kafın tam olarak söndürüldüğü standart teknikte daha fazla görüldüğü, kafın parsiyel ya da tam olarak şişirildiği modifiye tekniklerde ise bu komplikasyonun önemli düzeyde azaldığı bildirilmektedir. Postoperatif boğazda kuruluk ve yanma hissi ile ses kısıklığı oranları yüz maskesi kullanımı ile benzer trakeal entübasyona göre ise belirgin şekilde düşüktür (9, 21, 22) Yutma gücüğü oranı ise trakeal entübasyona göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur(23). 73 yaşında ve TUR-prostatektomi için 2 saat 20 dk süreyle laringeal maske kullanılan bir olguda, 1 hafta sonra tek taraflı lingual sinir paralizisine bağlı tad duyusu azalması ortaya çıktığı ve 6 ay sonra durumun değişmediği bildirilmiştir (24)

Doppler ultrasonografi ile karotis çapı ve kan akım hızı ile miktarının değerlendirildiği bir çalışmada; her iki karotiste de damar çapının daraldığı ancak kan akım hızı ve miktarlarının artışı gösterilmiş ve karotis arterlerinde ateromatöz hastalık olan popülasyonda laringeal maske kullanımının uygun olmayabileceğine dikkat çekilmiştir (25)

LARİNGEAL MASKENİN AVANTAJLARI

Trakeal entübasyona göre:

1. Yerleştirmesi kolaydır
2. Kas gevşetici ve laringoskop zorunlu değildir
3. Diş hasarı ve havayolu hasarı minimaldir.
4. Hemodinamik ve intraoküler basınç değişiklikleri daha azdır.
5. Endotrakeal entübasyonun zor veya imkansız olduğu hallerde çözüm teşkil eder.
6. Vokal kordlara zarar vermez.

KONTRENDİKASYONLAR

1. Mide içeriği aspirasyon riski yüksek hastalar
2. Anesteziyoloğun havayolundan uzak kaldığı operasyonlar
3. Akciğer kompliyansı çok düşük ya da havayolu direnci çok yüksek hastalar
4. Orofarinks ya da epiglot lezyonu olan hastalar

DEZAVANTAJLARI :

1. Regürjitasyonu ve aspirasyonu engellemez, yalnızca midesi boşaltılmış hastalarda kullanılmalıdır.
2. Laringeal spazm; yüzeysel anestezi sonucu, cerrahi stimülasyona bağlı olarak gelişebilir.
3. Bronşial sekresyonlar vokal kordları uyarabilir ve anesteziden derlenmede, laringospazm oluşturabilir.

SONUÇ

Laringeal maske, trakeal entübasyonla yüz maskesi arasında yer alan çok değerli bir seçenektir. Kullanılması kolay ve atravmatik olup hasta tarafından minimal somatik ve otonomik yanıtlar oluşturulur.

REMİFENTANİL

Günümüzde hala devam etmekte olan ideal bir opioid arayışı sonucunda çok kısa etkili opioid olan remifentanil geliştirilmiş ve ABD’de 1996 yılında klinik kullanım için onay almıştır.

İnsanlarda remifentanilin temel farmakolojik özellikleri, daha önceki fentanil türevlerinde kullanılmayan karmaşık farmakokinetik-farmakodinamik model oluşturma teknikleri ile belirlenmiştir (32). Faz I ve Faz II denemeler, remifentanilin analjezi gücü, yan etkileri ve farmakokinetik özelliklerine ait bilgiler sağlarken, Faz III denemeler ilacın perioperatif koşullarda yararlı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Remifentanil, doku esterazları tarafından hidroliz edilen ve metil ester zinciri içeren tek opioiddir.

Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Remifentanil bir piperidin derivativesidir. Kimyasal yapısı, 3-(4-Metoksikarbonil-4-(L-Oksopropil)fenilamino)-L- Piperidin) propanoik asit metil esterin hidroklorid tuzudur. Kimyasal yapı olarak fentanil, alfentanil ve sufentanil ile benzerdir(33).

Remifentanil hidroklorid, liyofilize beyaz bir tozudur. Şimdiki formülasyonu glisin içerdiğinden intratekal ve epidural uygulaması kontrendikedir(34). 1,2 ve 5 mg'lık flakonlar(ULTİVA-Glaxo wellcome) halindedir. Kullanmadan önce 25 veya 50 mg/ml'ye sulandırılmalıdır. Sulandırılmış formunda pKa değeri 7.07'dir. ilacın sulandırılması sırasında hata yapılması, fazla veya eksik doz verilmesine neden olacaktır. Remifentanilin infüzyonla uygulanması önerilmektedir ve basit bir infüzyon pompası ile güvenle kullanılabilir.(32,35)

Spontan degradasyona uğrar, fakat pH 4'ün altında 24 saat stabildir. Su içinde eriyebilir ve distile su veya % 5 dekstroz ile sulandırılabilir(33). Lipidde çözünür, oktanol/su partiyon katsayısı pH 7.4'de 17.9'dur. Remifentanil plazmada % 92 oranında proteinlere bağlanır.

Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin (mü) reseptörlerine afinitesinin güçlü, (delta) ve (kappa) reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir(36,37). Remifentanil, opioid reseptörü olmayan yapılara çok az bağlanmaktadır. Nalokson, remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antogonize eder(38). Remifentanilin major metaboliti, karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir(31,39,40). Remifentanil asit de aynı şekilde mü, delta ve kappa reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Remifentanil ve remifentanil asitle köpekler üzerinde yapılan elektroensefalogram (EEG) baskılanmasını araştıran bir çalışmada, metabolit ana bileşikten 4600 kat daha zayıf bulunmuştur(41).

Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin diğer piperidin türevlerine benzeyen yapısı, ester bağı ile farklılık gösterir ve bu şekilde yaygın ekstrahepatik hidrolize uğrar.

Remifentanilin bu yıkılımı in vivo ve in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur(42,43).

Yapılan in vitro testlerde, yıkılma sürecinin, plazma kolinesterazının inhibe edilmesiyle değişikliğe uğramadığı bildirilmiştir (30). Aynı şekilde remifentanil de, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer ilaçların yıkılma süresini değiştirmemektedir(44)

Remifentanilin primer metabolik yolu de-esterifikasyonla karboksilik asit metabolitinin oluşmasıdır (GI-90291). N-dealkilasyonla remifentanil asite (GI-94219) yıkımı minör metabolik yoldur. İlacın % 90'dan fazlası idrarla asit metabolit formunda atılır(31).

Remifentanilin, plazma ile etkide bulunduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrünün kısalığı ($t_{1/2\text{ keo}}=1-1.5$ dakika), etkisinin hızlı başladığının göstergesidir. Bu dengelenme yarı ömrü, hızlı yeniden dağılımla birlikte bolus uygulamadan sonra etkinin pik değere ulaşma süresinin 1.5 dakika gibi kısa bir süre olmasına neden olmaktadır.

Koşullara duyarlı yarılanma ömrü, bir ilacın belirli bir süre intravenöz infüzyonunun sonlandırılmasının ardından, plazma ilaç konsantrasyonunun % 50 oranında azalması için geçen süreyi tanımlar. Bu değer, multikompartmantal farmakokinetik modeller kullanılarak bilgisayar simülasyonları ile hesaplanabilir(29). Koşullara duyarlı yarılanma ömründe, hem eliminasyonun, hem de yeniden dağılımın, ilaç konsantrasyonunun azalma hızı üzerine etkileri hesaba katılmaktadır. Yeniden dağılımın azalma hızına etkisi infüzyon süresine bağlıdır. Bu nedenle % 50'lik bir azalma koşullara duyarlı, yani infüzyon süresine bağlıdır.

Remifentanilin terminal yarılanma ömrü konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir(31,45). Ancak remifentanil uygulamasının sonlandırılması ile birlikte konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğu konusunda görüş birliği vardır. Konsantrasyondaki bu hızlı azalma, koşullara duyarlı yarılanma ömrünün (context sensitive half time) çok kısa olması ile açıklanır. Bu değer hastalarda 3.65 dakika, gönüllülerde 3 dakika olarak bulunmuştur(31,39,40).

Diğer mü reseptör agonistlerinde koşullara duyarlı yarılanma ömrü infüzyon süresine göre değişirken remifentanilde bu değer infüzyon süresinden bağımsızdır. Bu; remifentanilin etki süresinin çok kısa olmasına ve kümülatif etkisinin olmamasına bağlıdır(38).

Remifentanilin farmakokinetiği lineer bir özellik gösterir. 5-30 g/kg aralığında bolus uygulandığında total klirensinde önemli bir farklılık gözlenmez(40). 1-8 mg/kg/dk'lık infüzyon aralığında da bu özelliğinin aynı olduğu gösterilmiştir(39). Bu da yüksek doz aralıklarında bile remifentanilin farmakokinetiğinin lineer ve dozdan bağımsız olduğunun göstergesidir.

Hipotermik kardiyopulmoner by-pass sırasında remifentanilin eliminasyon yarı ömrü hipotermi süresince uzayabilir(33)

İn vitro çalışmalar, remifentanilin pseudokolinesteraz için iyi bir substrat olmadığını göstermektedir. Bu çalışmalarda homozigot pseudokolinesteraz eksikliği olan hastalarda doz değiştirilmesine gerek olmadığı bildirilmektedir(33).

Obez hastalar ile normal kilolu hastalar karşılaştırıldığında farmakokinetik parametrelerde anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Obez hastalarda remifentanil kullanırken toplam vücut ağırlığı yerine ideal vücut ağırlığına göre doz hesaplamak daha doğrudur(46).

Karaciğer ve kalp problemleri nedeni ile acil operasyona alınan üç yenidoğan üzerinde yapılan bir çalışmada önemli bir yan etkiyle karşılaşılmamıştır(47). Yaşları 2 ile 12 arasında değişen bir grup çocukta da remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkine benzer bulunmuştur(48).

Yaşlılarda ilacın etkisinin daha yavaş başladığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir. EEG spektrumunun sınırını % 50 azaltmak için gerekli remifentanil konsantrasyonunun daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca yaşlılarda daha düşük bir dağılım hacmi ve daha düşük renal klirens vardır. Bu fizyolojik farklılıklar, yaş ilerledikçe dozun azaltılmasını gerektirmektedir. Altmışbeş yaşın üzerindeki hastalarda, başlangıçtaki yükleme dozu % 50 daha düşük tutulmalıdır. İdamede infüzyon dozu ise hastanın durumuna göre titre edilmelidir(49).

Remifentanilin plasentayı hızla geçtiği gösterilmiştir. Ancak, etkisinin hızlı sonlanması nedeni ile diğer opioidler ile görülen uzamış solunum depresyonu ve sedasyon anne ve bebekte gözlenmemiştir(50).

Farmakodinamik Özellikleri

Temel olarak bütün mü opioid reseptör agonistleri birbirine benzer etki özelliklerine sahiptir. Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek

bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Bu ilaçlar sadece bolus şeklinde değil, plazmada veya etki yerinde hedeflenen konsantrasyonlara ulaşmak için infüzyon şeklinde de kullanılmaktadır. Opioidlerin eliminasyonundaki farklılıklar nedeni ile uygulama yöntemlerine göre etkinlikleri de önemli farklılıklar gösterebilir(42,51.52.53).

Bir opioidin gücü, ağrıyı giderme yeteneği ile belirlenir. Ağrının geçmesi subjektif bir değerlendirme olduğundan, opioid etkisini değerlendirmede başka ölçütler de kullanılmaktadır. Bunlar; bilinç kaybı oluşturabilmesi, EEG'nin spektrum sınırını baskılama yeteneği, cilt insizyonuna yanıtı bakılması, cilt insizyonuna yanıtı önlemek için gereken volatil anesteziğin en düşük alveolar konsantrasyon (MAC, minimum alveolar anesthetic concentration) değerini azaltma yeteneği ya da önceden belirlenmiş bir solunum depresyonu oluşturma derecesidir(42,52,54).

Çalışmalar, remifentanilin alfentanilden daha potent, fakat fentanilden daha az potent olduğunu göstermektedir(33). Remifentanil de alfentanil gibi doza bağımlı olarak analjezik etkide artış sağlar(45). Gönüllülerde yapılan bir çalışmada remifentanilin tek bir bolus doz uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğinin alfentanilden 20-30 kat daha güçlü bulunmuştur(31).

Anestezi uygulaması sırasında opioid olarak remifentanil kullanılıyor ise, operasyondan kısa bir süre sonra analjezik etki ortadan kalkacaktır. Bu nedenle postoperatif ağrı beklenen hastalarda, tedavinin önceden planlanması gerekmektedir(31,34,45).

Remifentanilin 1 g/kg'lık bolus dozunu takiben kısa bir apne dönemi oluşabileceğinden oksijen desatürasyonunu önlemek için preoksijenizasyon uygulaması önerilmektedir(42)

Kardiyovasküler Sistemi Üzerine Etkileri

Remifentanilin hemodinamik etkileri diğer fentanil türevleri ile benzerlik gösterir. Doza bağımlı olarak kalp hızı, arteriyel kan basıncı ve kardiyak outputta azalma yapar(31). Bu kardiyovasküler etkilerin santral vagal aktivasyon artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(55). Remifentanil ile görülen arteriyel kan basıncındaki azalma, morfinde olduğu gibi histamin serbestleşmesine bağlı değildir(56). Hemodinamik değişiklikler, intravenöz atropin premedikasyonu (0,01mg/kg) veya intavenöz adrenerjik ajanlarla düzeltilebilir(32.57).

Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Beyin kan akımı, kafa içi basıncı, beyin metabolizma hızı üzerine etkileri diğer opioidlere benzer. Kafa içi basıncı artmış hastaların operasyonlarında başarı ile kullanılmıştır. İnsanlarda remefentanil kullanımı sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir(58).

Remifentanil de diğer mü agonistleri gibi bulantı, kusma, kaşıntı ve kas rijiditesine neden olabilir. Remifentanile bağlı oluşan kas rijiditesinin insidansı ve şiddeti doza bağlıdır. Etki başlangıcı çok hızlı olduğu için kas rijiditesi gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilden daha yüksektir. Bu nedenle başlangıç dozunun 1 mcg/kg'ı aşmaması önerilmektedir(42).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Diğer mü agonistleri gibi remifentanil de doza bağımlı solunum depresyonu yapmaktadır. İnspiryum havasında % 8 CO₂ varlığında 0.05-0.1mcg/kg/dk infüzyon hızında remifentanil verilen gönüllülerde, dış uyaran olmadığında dakika ventilasyonunun % 50 baskılandığı gösterilmiştir. Solunum depresyonunun derecesi yalnızca doza değil, yaş, genel durum ve ağrı varlığı gibi etkenlere bağımlıdır. Anestezi sırasında belirgin derecede solunum depresyonu yapacak dozlarda kullanıldığında bile infüzyon kesildikten sonra 10 dakika içinde yeterli spontan solunum sağlanabilir. Bu özelliği ile remifentanil diğer mü agonistlerinden üstündür. Aynı şekilde, spontan solunumu olan bir hastada remifentanil kullanımı sırasında solunum depresyonu fark edilirse, infüzyonun yavaşlatılması ya da kesilmesi ile yeterli ventilasyonun hızla geri gelmesi sağlanabilmektedir. Nalokson uygulayarak remifentanilin solunum depresyonu yaratan etkisi antagonize edilebilir(38,42)

ETOMİDAT

Tarihçe :

Etomidat, 1964 yılında sentez edilmiş ve 1972 yılında klinik uygulamaya girmiştir (59,60). Tek doz ya da sürekli infüzyon şeklinde uygulandığında hemodinamik stabilite, minimal respiratuar depresyon, serebral koruma ve farmakokinetik olarak kabul edilebilir bir hızda derlenme göstermesi özellikleri arasındadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, güvenlik marjı (ED₅₀/LD₅₀) tiyopentalden daha geniş bulunmuştur(61). Bu yararlı özellikleri etomidatın, anestezi indüksiyonunda, anestezinin devamının

sağlanmasında ve kritik hastalarda uzamış sedasyon sağlanmasında yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Anestezistlerin etomidat kullanma hevesleri, tek doz ya da sürekli infüzyon uygulamalarının ardından steroid sentezini geçici olarak inhibe ettiğinin bildirilmesi ile azalmıştır. (62,63,64). Bu etki, diğer minör dezavantajlarının da kombine olmasıyla (ağrılı enjeksiyon, yüzeysel tromboflebitis, myoklonus ve relatif olarak yüksek bulantı ve kusma yapması gibi) etomidatın modern anestezi pratiğindeki rolünü sorgulamıştır (65,66,67). Bu makaleler nedeniyle etomidat kullanımı belirgin bir şekilde azalmıştır. Ancak etomidatın faydalı fizyolojik profilini ve adrenokortikal supresyon yapıcı etkisi üzerinde yapılan yeni çalışmalarla kullanımı tekrar yaygınlaşmaya başlamıştır.

Fizkokimyasal Özellikleri

Etomidat, bir imidazol derivesidir (R-(+)- Pentylethyl-1 H- imidazole-5 carboxylate sulfate) (61).

Etomidatın iki tane izomeri vardır. Ancak sadece (+)izomer hipnotik aktiviteye sahiptir (68). Moleküler ağırlığı 342.36 dır (68) Etomidat suda çözünmez ve nötral solüsyonlar içerisinde stabil değildir. O yüzden çok sayıda solvent formülasyonları araştırılmıştır. (69). Günümüzde hala kullanılan formülasyon 2 mg/ml propylen glycol (volümün % 35'i) solüsyonudur. Solüsyonun pH değeri 6.9 olup osmolaritesi 4.640 mOsm/L 'dir. Diğer formü ise steril su içindeki yağ emülsiyonudur.

Metabolizma, İndüksiyon ve Anestezinin Sürdürülmesi

Etomidat, primer olarak karaciğerde esterleşerek ve hidrolize olarak major metaboliti olan karboksilik aside dönüşür ya da N- Dealkalizasyona uğrar (68). Ana metaboliti inaktiftir (69). İlacın sadece % 2'si değişime uğramadan atılır. Metabolitlerin % 85'i böbreklerden, % 13'ü safrayla atılır (69). Etomidat, hem indüksiyonda, hem de anestezinin sürdürülmesinde kullanılmaktadır.

Etomidatın indüksiyon dozu 0.2 ile 0.6 mg/kg arasında değişiklikler göstermektedir(60,69,70,71). Premedikasyonun bir narkotik ajanla, benzodiyazepinle ya da barbitüratla yapılması ile etomidatın daha düşük dozlarda kullanılması sağlanır(60). Anestezi başlangıcını takiben rutin indüksiyon dozu olarak 0.3mg/kg etomidat kullanımı hızlı ve indüksiyonda tiyopental ya da metoheksital kullanımına eşdeğer bir etki sağlar(60,69,72). Etomidatın tekrarlayan dozlarının bolus ya da infüzyon şeklinde

verilmesi hipnoz süresini uzatır. Etomidatın derlenme süreci genellikle hızlıdır (60,70,73-77). Kısa cerrahi işlemlerde etomidata ek olarak düşük doz fentanil eklenmesi daha erken uyanma sağlarken, etomidatın daha düşük dozlarda kullanılmasında izin verir.

Çocuklarda rektal yol ile 6.5 mg/kg etomidat indüksiyon sağlar. Hipnoz 4 dakika içinde meydana gelir. Bu doz, hemodinamik değişikliklere yol açmazken; hızlı bir derlenme sağlar (78).

Farmakokinetik

Etomidatın, farmakokinetiği en iyi olarak açık üç kompartman modeli ile tanımlanmıştır(82,83,84). İlacın başlangıç dağılım yarılanma ömrü 2.7 dakika, redistribüsyon yarılanma ömrü 29 dakika, eliminasyon yarılanma ömrü ise 2.9- 5.3 saat arasındadır (79,82,83,84). Yüksek oranda karaciğerde klirens uğrar (18-25 ml/kg/dk) hepatik atım oranı ise 0.5-0.9,dur(69,79,82,83,84). Hepatik kan akımı değişiklikleri eliminasyon yarılanma ömrünün değişmesine neden olur. Redistribüsyon, etomidatın bolüs olarak uygulanması ile dağılımından sonra başlar. Hepatik disfonksiyon hipnotik etkisinin üzerine anlamlı derecede bir etki oluşturmaz. Etomidat % 75 oranında proteinlere bağlanır(85). Serum protein seviyelerinde değişikliklere neden olan patolojik durumlarda (örneğin, hepatik ya da renal hastalıklar) etomidatın serbest fraksiyonu da değişir ve verilen doz farmakokinetik etkilerinin daha abartılı bir şekilde oluşmasına neden olabilir(85).

Etomidatın rölatif kısa yarılanma ömrü ve hızlı klirensinin olması nedeniyle bu preparat tek doz , çoklu doz ya da sürekli infüzyon şeklinde kullanımında rahat uygulanabilirlik sağlar.

Farmakoloji

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Etomidatın, santral sinir sistemi üzerine primer etkisi hipnosedir. 0.3mg/kg dozunda verildiğinde, tek kol- beyin sirkülasyonunu takiben hipnotik etkisi gerçekleşir(69,86). Etomidatın anajetik aktivitesi yoktur, anestetik etki için plazmada 300-500 ng/ml, sedatif etki için 150-300 ng/ml ve uyanmanın gerçekleşebilmesi için 150-250 ng/ml seviyelerinde olması gerekir(79,80,81,86). Etomidatın hipnotik etkisini hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği çok kesin olarak bilinmemekle birlikte, GABA

adrenerjik sistem üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. Etkileri GABA antagonistleri tarafından antağonize edilebilir(89). 0.2-0.3 mg/kg dozunda uygulandıktan sonra beyin kan akımında (CBF) % 34, CMRO2 % 45 azalırken, ortalama arteryel basınçta değişiklik olmaz (88). Böylece serebral perfüzyon basıncı korunmuş ya da artmış olup net fayda açısından bakıldığında serebral oksijen sağlama/ talep oranı artar(88).

0.3 mg/kg etomidat uygulanmasından sonra, göz içi basıncında % 30-60 oranlarında hızlı bir düşüşe neden olur(89). İntraoküler basınçta düşme tek doz uygulamasından 5 dk sonra oluşur ama, bu basınç düşüklüğünün devamlılığının sağlanabilmesi için 20 g/kg/dk dozunda sürekli infüzyon gerekir(89).

Etomidatın, EEG üzerinde yaptığı değişiklikler barbitüratların yaptığı değişikliklere benzerdir. 97

Etomidat ile tiyopentalin yaptığı EEG değişiklikleri arasındaki majör farklılıklar, indüksiyon döneminin insial fazıda b dalgalarının kaybıdır(90). Etomidatın grand mal epileptik nöbetlerle birlikteliği bilinmektedir(91,92). Epileptojenik odağı olan hastalarda EEG kaydı yapılırsa etomidat verilmesinden sonra bu odaklarda aktivite artışı izlenir. Bu özelliği sayesinde etomidat, epilepsi cerrahisinde kullanılır. İntraoperatif olarak beyinin epileptojenik odaklarının haritasının yapılması ve bu haritaya göre de cerrahi olarak bu odakların ablasyonu işlemlerinde etomidat son derece kullanışlı ve yararlıdır (92,93). Etomidat aynı şekilde myoklonik aktivitenin de artışına sebep olurken, bu aktivite artışı EEG,de konvülziyon benzeri aktiviteler ile birliktelik göstermez (66,74,90). Myoklonik aktivite artışının, beyin kökü ya da derin serebral yapılardan orijin aldığı düşünülmektedir (60).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Ventilasyon üzerine minimal etkisi vardır. Gerek hava yolu hastalığı olmayan ve gerekse reaktif hava yolu hastalığı olan vakalarla yapılan çalışmalarda histamin salınımına neden olmadığı gösterilmiştir (94).

Karbondioksite ventilatuar cevap etomidat ile deprese olur, fakat, ventilasyon takiplerinde CO₂ tansiyonu eşdeğer dozlarda verilen metoheksitalin oluşturduğu cevaptan yüksektir(95). Benzer olarak eşit dozda verilen metoheksitalden daha düşük oranda oklüzyon basıncını deprese eder(96). Etomidat ile yapılan indüksiyonda kısa süreli bir hiperventilasyon gelişir, bazen kısa süreli apne periodu izlenir. pCO₂ de hafif

bir yükselme (+ % 15) oluşurken pO₂ değişmez(97,98,98). Apne gelişim insidansı yapılan premedikasyonla değişiklik gösterir(75,100). İndüksiyonda hıçkırık ve öksürük gelişebilir, ancak insidansı metoheksital ile yapılan indüksiyonla aynıdır (69).

Kardiyovasküler Sistemi Etkileri :

Etomidatın kardiyovasküler stabiliteyi koruma etkisini sempatik sinir sistemi ve baroreseptör fonksiyonları üzerinden çift etki ile sağladığı düşünülmektedir(105). Ancak etomidatın analjezik etkisinin olmaması nedeniyle tek başına kullanıldığında laringoskopi ve entübasyon işlemleri sırasında sempatik sinir sistemi cevabını tam olarak baskılayamaz(72,74). Böylece, indüksiyon ve entübasyon aşamalarının hemodinamik açıdan stabil aşılabilmesi için düşük doz (1.5-5.0 mg/kg) fentanil ile kombine edilmesi uygundur (104,106).

Endokrin Sistemi Etkileri

Etomidatın endokrin sistem üzerine olan etkileri 1983 yılında Ledingham ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitelerinde 5 gün ya da daha uzun süreli etomidat infüzyonu ile sedasyon sağlanan mekanik ventilatöre bağlı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmanın yayınlanması ile dikkat çekici olmuştur (107). Bu çalışmada iki hasta grubu üzerinde araştırma yapılmıştır. Her iki grup da multiple travma nedeniyle mekanik ventilatöre bağlı hastalardan oluşuyordu. Birinci grup 1979-1980 yılları arasında etomidat ile sedasyon sağlanan hasta grubuydu. İkinci grup ise 1981- 1982 yılları arasında morfin ve benzodiyazepinler ile sedasyon sağlanan hastalardı. Çalışmanın sonunda etomidat kullanılan grupta mortalite oranları daha yüksek olarak bulunmuştu. Ledingham ve arkadaşları etomidatın adrenokortikal supresyon yapması nedeniyle daha fazla mortaliteye sebep olduğu tezini ileri sürdüler (58). Yine yoğun bakımda takip edilen benzer patolojileri olan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada travmalı hastaların tedavi protoküllerine yüksek doz steroid eklenmiş ve sedasyon amaçlı etomidat kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonunda etomidatın mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir (107). Böylece Ledingham ve arkadaşlarının tezi desteklenmiştir.

Etomidatın endokrin sistemi üzerine olan spesifik etkisi doza bağımlı olarak 11-b hidroksilaz enzimini reversibl olarak inhibe etmesidir. Bu enzim 11-deoksikortizolün kortizole dönüşümünü sağlayan reaksiyonu katalize eder.

Yine etomidat, rölatif olarak 17-a hidroksilaz üzerinde minimal etkiye sahiptir (108,109). Böylece sonuçta; kortizolün prekürsörü olan 11- deoksikortizol, 17- hidroksiprogesteron ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyeleri artar. 11-b hidroksilaz blokajının (ve daha düşük şiddette gerçekleşen 17-a hidroksilaz inhibisyonunun) serbest imidazol radikallerinin etomidat bağlı sitokrom P₄₅₀'yi etkilemesi ile oluştuğu düşünülmektedir(109,110,111). Sonuçta insanlarda steroid üretimi için gerekli olan askorbik asidin resentezi inhibe olur(110,111). Stokrom P₄₅₀ bağımlı 11-b hidroksilaz inhibisyonu minerelokortikoid üretimini baskılamakta 11-deoksikortikosteron gibi ara ürünlerin artışına neden olur (63,64,66).

Etomidat kullanımından sonra kortizol seviyelerinin normale getirilmesi için vitamin C verilmesi uygundur (110). Etomidatın tek doz bolüs uygulanmasının indüksiyon amaçlı klinik kullanıma girdiği zamandan itibaren minör adrenokortikal baskılayıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir(63,65,108,112). İndüksiyon dozunda minimal adrenokortikal supresyon yapıcı etkisini gösteren geniş çaplı prospektif çalışmalar olmamasına rağmen, daha küçük çaplı yapılan bir çok çalışmada bu etkisinin varlığı ispatlanmıştır.

Etomidatın Diğer Etkileri :

Etomidat respiratuar sistemde minimal depresyon ve hemodinamik parametrelerde stabilite sağlamakla birlikte indüksiyonda kullanıldığında şiddetli yan etkileri olabilir. Bunlar, bulantı, kusma, enjeksiyon bölgesinde ağrı, myoklonus ve hıçkıraktır (60,69,70,73,74,75,76). Etomidat % 30-40 sıklığında bulantı ve kusma oluşturur (70,74,75,76,77).

Bulantı ve kusma, etomidatın kullanımını ensık kısıtlayan yan etkileridir (76).

Etomidat enjeksiyonundan 48-72 saat sonra yüzeysel tromoflebit gelişebilir(113). Yüzeysel tromoflebit gelişim sıklığı 21 gauge gibi küçük çaplı enjektör iğnelerinin kullanılması ile % 20 sıklığına ulaşabilir. Etomidatın intraarteryel enjeksiyonundan sonra vasküler komplikasyon gelişim sıklığında bir artış olmaz(60). Etomidatın enjeksiyon bölgesinde ağrı oluşturma sıklığı propofol ile aynıdır(114). Ağrının önlenmesi için etomidat enjeksiyonundan önce çok düşük dozlarda lidokain kullanılabilir (115). Enjeksiyon bölgesinde ağrı oluşumu sıklığı geniş venlerin kullanılması ile azaltılabilir(60,73). Ağrının önlenmesinde düşük bir etkiye sahip

olmakla birlikte premedikasyonda benzodiazepin ve narkotik kombinasyonu kullanılabilir (74,77). Ağrı görülme sıklığı % 0-50 arasında değişiklik gösterir. Aynı şekilde myoklonus ve hıçkırık oluşturma sıklığı da % 0-70 arasında değişiklik gösterir, ama premedikasyonda bir narkotik ya da benzodiazepin kullanılması ile myoklonus oluşturma potansiyeli önemli ölçüde azaltılabilir (77). Etomidatın yavaş bir şekilde enjekte edilmesi de myoklonus sıklığını azaltabilir (74,77).

Etomidat, karaciğer fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik oluşturmaz (69,82).

İn vitro olarak etomidatın, aminolevülinik asit sentetazı inhibe ettiği, ancak, porfiryalı hastalarda akut atak oluşturmadığı gösterilmiştir(116).

Sedasyon ve diğer amaçlı kullanımı :

Kardiyoversiyon gibi işlemlerde kısa dönemli sedatif olarak kullanılabilir (114). Yine sedatif amaçlı olarak; akut myokard enfarktüsünde, unstable angina pectoriste, entübasyonda, minör girişimlerde acil servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilir. Ek olarak etomidat, retrobulber blok yapılacak hastalarda kısa süreli sedasyon amacıyla, psikiyatri kliniklerinde elektrokonvülsif tedavi sırasında güvenli kullanılabilir.

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların uzun dönemli sedasyonları için etomidat kontrendikedir. Çünkü, mineralokortikoid ve kortikosteroid sentezlerini baskılayarak mortaliteyi artırır (62,65,107).

MATERYAL METOD

Hastanemiz etik kurul izni ve bilgilendirilmiş oluru alındıktan sonra, kısa süreli minör üroloji veya ortopedi cerrahi işlemi planlanan, 18-60 yaş arası, ASA I-II yüzyirmi hasta çalışmaya dahil edildi. Gastrik reflü, alleji öyküsü, zor entübasyon beklenen, opioid veya benzodiazepin kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız, randomize, prospektif ve tek kör olarak yapıldı. Hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı;

Grup I : 0.3 mg/kg Etomidat (15 sn'den uzun sürede) -1mcg/kg Süksinilkolin

Grup II: 0.3.mg/kg Etomidat (15 sn'den uzun sürede) - 1 mcg/kg Remifentanil (90 sn'den uzun sürede)

Grup III: 0.3mg/kg Etomidat (15 sn'den uzun sürede) - 0.75mcg/kg Remifentanil (90 sn'de uzun sürede)

Grup IV : 0.3mg/kg Etomidat (15 sn'den uzun sürede) - 0.5mcg/kg Remifentanil (90sn'den uzun sürede)

Hastaların tamamına el üstünden 20G intraket ile i.v. damar yolu açılarak, %0.09 NaCl infüzyonu ve premedikasyon amaçlı 0.01 mg.kg Atropin ve 0.03 mg/kg Midazolam verildi. Anestezi cihazı ve monitorizasyon olarak Datex ohmeda S/5 (Kalp atım hızı, noninvaziv kan basıncı ölçümü, end tidal CO₂, periferik oksijen saturasyonu ölçümü ve 3 lead EKG takibi) kullanıldı. Premdikasyonu takiben preoksijenizasyona başlandı ve indüksiyon süresince devam edildi. Sözlü uyarana yanıtın kaybolmasını takiben 1-2 dk maske ile ventile edilen hastalara modifiye Brain tekniği kullanılarak LMA yerleştirildi. LMA yerleştirilmesini engelleyecek veya LMA sonrası ilk 10 dk LMA uygulamasına engel; ağız açılması yeterli olmaması, öksürük, öğürme vb LMA durumlar oluştuğunda maksimum 2 kez ek doz 20mg süksinilkolin, yeterli olmazsa gene maksimum 2 kez 0.2mcg/kg ek doz Remifentanil uygulandı. LMA yerleştirme kalitesi, süresi, deneme sayısı, takılma sırası ve sonrasındaki istenmeyen etkiler ve ek doz süksinilkolin ve remifentanil miktarları kaydedildi. LMA değerlendirmesi 4'lü skala ile değerlendirildi.

LMA yerleştime değerlendirmesi
Kolay : 10sn'den kısa tek seferde
Ne kolay ne zor : 10sn'den uzun tek seferde
Zor : 10 sn'den uzun tek seferden fazla denemede
İmkansız : Takılamayan

LMA sonrası tüm hastalarda idamede % 2-2.5 konsantrasyonda Sevofluran ve taze gaz akımı 4 lt/dk (% 50 N₂O ve % 50 O₂) uygulandı.

Tüm hastaların preoperatif bazal, premedikasyon sonrası, indüksiyon sonrası, LMA takılması sonrası 1, 2, 3, 4, 5, ve 10. dakikalardaki hemodinamik parametreleri (KAH, SAB, DAB, OAB), SpO₂ ve ETCO₂ değerleri kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme; Sayısal olmayan veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler tek yönlü Varyans Analizi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler Kruskall-Wallis testi ile değerlendirildi. Fark bulunursa ikili düzeltmeler Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra Mann Whitney U testi ile yapıldı. Grup içi SAB ve KAH değişimi tekrarlayan ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi ile yapıldı. Grupta zaman etkileşimi önemli bulunduğu tüm zamanlarda gruplar arası fark olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi ve her bir grubun zaman içindeki değişimi tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi ile incelendi.

BULGULAR

Demografik Özellikler

Gruplar demografik veriler açısından benzerdi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	Grup L (n=40)	Grup R ₁ (n=40)	Grup R _{0.75} (n=40)	Grup R _{0.5} (n=40)	p
Yaş (yıl) *	40.8 ± 13.7	40.3 ± 14.3	39.3 ± 12.7	37.9 ± 13.9	0.831
Boy (cm) *	169.1 ± 9	170.8 ± 9	169.3 ± 10.4	170.8 ± 8.2	0.759
Ağırlık (kg) *	73,9 ± 13,2	72,4 ± 10,1	73,7 ± 12,8	74,1 ± 10,9	0.918
BMI * (kg/m ²)	25,8 ± 4,3	24,8 ± 3,6	25,6 ± 3,9	25,4 ± 3,8	0.706
Cinsiyet (E/K) #	28/12	31/9	28/12	32/8	0.643
ASA (I/II) #	32/8	32/8	26/14	32/8	0.292

* Değerler; ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel analizinde tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizinde ki kare testi kullanıldı

LMA Takılmasına Hasta Cevabı

LMA takılmasına hasta cevabı 6 farklı parametre ile değerlendirildi;

Ağız açılması; en iyi L grubunda, en kötü R_{0.5} grubunda temin edilebildi (p<0.05). Ağız açıklığının en iyi olduğu grup sıralaması iyi den kötüye doğru sırasıyla L, R₁, R_{0.75} ve R_{0.5} olarak tespit edildi (Tablo 2).

Öksürük; R₁ grubunda hiç öksürük cevabı oluşmazken diğer gruplarda birer hastada öksürük görüldü. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (p>0.05). (Tablo 2).

Öğürme; gruplar arasında öğürme cevabı açısından istatistiksel fark görülmemekle (p>0.05) birlikte en çok R_{0.5} grubunda en az da R₁ ve R_{0.75} gruplarında görüldü (Tablo 2).

Baş veya kol, bacak hareketi; farklılığı yaratan grup R_{0.5} olup en çok baş veya kol, bacak hareketi bu grupta görüldü. En az hareket ise R₁ ve R_{0.75} gruplarında görüldü (p<0.05), (Tablo 2).

Hıçkırık; en çok R_{0.5} grubunda görülürken en az L ve R₁ gruplarında görüldü (p<0.05), (Tablo 2).

Yutkunma; gruplar arasında istatistiksel fark görülmemekle beraber yutkunma cevabı, en çok R_{0.5} en az R₁ grubunda görüldü (p>0.05), (Tablo 2).

Tablo 2: LMA takılmasına hasta cevabı

	Grup L (n=40)	Grup R ₁ (n=40)	Grup R _{0.75} (n=40)	Grup R _{0.5} (n=40)	p
Ağız açılması tam	37	25	20	13	0.000*
Öksürük	1	0	1	1	1.000
Öğürme	2	1	1	4	0.530
Baş veya kol bacak hareketi	4	3	3	12	0.007*
Hıçkırık	3	3	5	12	0.011*
Yutkunma	3	2	3	6	0.545

* p < 0.05

İstatistiksel analizde ki kare testi kullanıldı.

LMA Takılmasına Bağlı Gelişebilecek Tehlikeli Olaylar

LMA takılmasına bağlı görülebilecek tehlikeli olaylar havayolu nedenli; regürjitasyon, kusma, gastrik içeriğin aspirasyonu, bronkospazm, laringospazm, gastrik dilatasyon, kardiyovasküler nedenli; hipotansiyon, aritmi, arrest veya yoğun bakım gerektiren durumlar olarak takip edildi.

Regürjitasyon; gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmedi (p>0.05) ve sadece grup L'de tek hastada görüldü (Tablo 3).

Bronkospazm; gruplar arasında istatistiksel fark olmamakla beraber en az R₁, en çok R_{0.5}'de görüldü (p>0.05), (Tablo 3).

Laringospazm; grup L ve grup R₁'de hiç görülmezken grup R_{0.5} ve grup R_{0.75}'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görüldü (p<0.05), (Tablo 3).

Gastrik dilatasyon; gruplar arasında fark olmamakla beraber grup R_{0.5}'de en fazla görüldü.

Hipotansiyon; gruplar arasında istatistiksel fark olmamakla beraber grup R₁'de en fazla görüldü.

Kusma, gastrik içeriğin aspirasyonu, aritmi, arrest ve yoğun bakım gerektiren durum hiçbir hastada görülmedi.

Tablo 3: LMA takılmasına bağlı gelişebilecek tehlikeli olaylar

	Grup L (n=40)	Grup R ₁ (n=40)	Grup R _{0.75} (n=40)	Grup R _{0.5} (n=40)	p
Havayolu					
<i>Regürjitasyon</i>	1	0	0	0	1.000
<i>Bronkospazm</i>	7	5	10	12	0.228
<i>Laringospazm</i>	0	0	3	6	0.007*
<i>Gastrik diltasyon</i>	0	1	1	2	0.903
Kardiyovasküler					
<i>Hipotansiyon</i>	0	3	2	0	0.169

* p < 0.05

İstatistiksel analizde ki kare testi kullanıldı.

LMA Değerlendirmesi

LMA takılmasının değerlendirilmesinde gruplar arasında fark görülmemekle ($p>0.05$) beraber grup R₁ ve R_{0.75}'de LMA takılmayan hasta olmadı. Grup R_{0.5}'de iki ve L'de dört hastaya LMA hiç takılmadı. Grup R₁ ve R_{0.75}'de toplamda 36'şar, grup L'de 31 ve R_{0.5}'te ise 33 hastaya LMA kolaylıkla takılabildi (Tablo 7).

Tablo 4 LMA Değerlendirmesi

	Grup L (n=40)	Grup R ₁ (n=40)	Grup R _{0.75} (n=40)	Grup R _{0.5} (n=40)	p
Kolay	31	36	36	33	0.065
Ne kolay ne zor	4	2	2	0	
Zor	1	2	2	5	
İmkansız	4	0	0	2	

İstatistiksel analizde ki kare testi kullanıldı.

İlaç İhtiyacı

Hastaların hiçbirinde ek atropin ihtiyacı olmadı.

LMA uygulaması ve LMA sonrası ilk 10 dk içinde gerekli ek lystenon ihtiyacı karşılaştırıldığında en çok ihtiyaç grup R_{0.5}'de, en az R₁'de oldu. Grup R₁ ile L arasında fark görülmezken ($p>0.05$), grup R_{0.75} ve R_{0.5}'te grup L ve R₁'e göre anlamlı derecede fazla lystenon ihtiyacı görüldü ($p<0.05$), (Tablo 8).

LMA uygulaması ve LMA sonrası ilk 10 dk içinde gerekli efedrin ihtiyacı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmezken ($p>0.05$), en az grup L'de en çok grup R₁'de efedrin ihtiyacı oldu.

LMA uygulaması ve LMA sonrası ilk 10 dk içinde gerekli 0.2 µg/kg'dan ek remifentanil doz adedi karşılaştırıldığında grup R₁'de ek ihtiyaç olmazken, en çok ihtiyaç grup R_{0.5}'te, sonra grup L ve en az da grup R_{0.75}'te oldu. Grup L ile R_{0.5} ve R_{0.75} arasında fark görülmezken (p>0.05), R₁ arasında fark tespit edildi (p<0.05). Gene grup R_{0.5}'de, R_{0.75}'e göre daha fazla ek remifentanil ihtiyacı oldu (p<0.05), (Tablo 8).

Tablo 5 İlaç İhtiyacı

	Grup L (n=40)	Grup R ₁ (n=40)	Grup R _{0.75} (n=40)	Grup R _{0.5} (n=40)	p
Lystenon (mg)	2.5 ± 8.08	2 ± 6.07	10.5 ± 14.31	21 ± 20.73	0.000*
Efedrin (mg)	0 ± 0	0.75 ± 2.13	0.50 ± 2.48	0.13 ± 0.79	0.064
Remifentanil (0.2µg/kg) adedi	0.32 ± 0.65	0 ± 0	0.18 ± 0.44	0.6 ± 0.77	0.000*

* p<0.05

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

İstatistiksel değerlendirmede Kruskal-Wallis testi ve fark anlamlı olduğunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

LMA Uygulama Süresi Ve Deneme Sayısı

Gruplar arasında LMA takılma süresi ve deneme sayıları arasında fark bulunmadı (p>0.05), (Tablo 9).

Tablo 6 LMA Uygulama Süresi Ve Deneme Sayısı

	Grup L (n=40)	Grup R ₁ (n=40)	Grup R _{0.75} (n=40)	Grup R _{0.5} (n=40)	p
LMA süresi (sn)	11.4 ± 16.11	8.53 ± 2.52	7.9 ± 1.87	9.4 ± 4.99	0.259
LMA deneme sayısı	1.15 ± 0.66	1.05 ± 0.22	1.13 ± 0.51	1.20 ± 0.56	0.334

* p<0.05 ,

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

İstatistiksel değerlendirmede Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Hemodinamik Değerlendirmeler

Bazal SAB, DAB, OAB, KAH, en düşük nabız değerleri, SAB'nın 90 mmHg altındaki değer sayıları ve hipotansiyon süreleri açısından gruplar arasında fark görülmedi (p>0.05), (Tablo 10). Grup L'de en düşük SAB değeri, diğer gruplara göre

daha yüksek bulunmakla ($p<0.05$), (Tablo 10) beraber bu değerlerin hepsi 100 mmHg'nın üzerinde olduğundan klinik olarak önemli değildir.

Tablo 7 Hemodinamik Değerlendirmeler

	Grup L (n=40)	Grup R₁ (n=40)	Grup R_{0.75} (n=40)	Grup R_{0.5} (n=40)	p
Bazal SAB (mmHg)	143 ± 16	137 ± 13	137 ± 16	136 ± 13	0.136
Bazal DAB (mmHg)	84 ± 11	81 ± 10	81 ± 9	86 ± 10	0.113
Bazal OAB (mmHg)	104 ± 14	99 ± 11	101 ± 11	103 ± 13	0.242
Bazal KAH (atım/dk)	80 ± 12	80 ± 14	81 ± 13	84 ± 14	0.448
En düşük nabız değeri (atım/dk)	77 ± 11	75 ± 12	77 ± 12	79 ± 14	0.443
SAB < 90 mmHg değer sayısı	0	2.5 ± 1.3	3 ± 2.1	3.6 ± 1.5	0.136
Hipotansiyon süresi (dk)	0	2.1 ± 1.1	3.5 ± 3.1	4.6 ± 0.5	0.214
En düşük SAB (mmHg)	117 ± 12	102 ± 15	103 ± 14	108 ± 13	0.000*

* $p<0.05$,

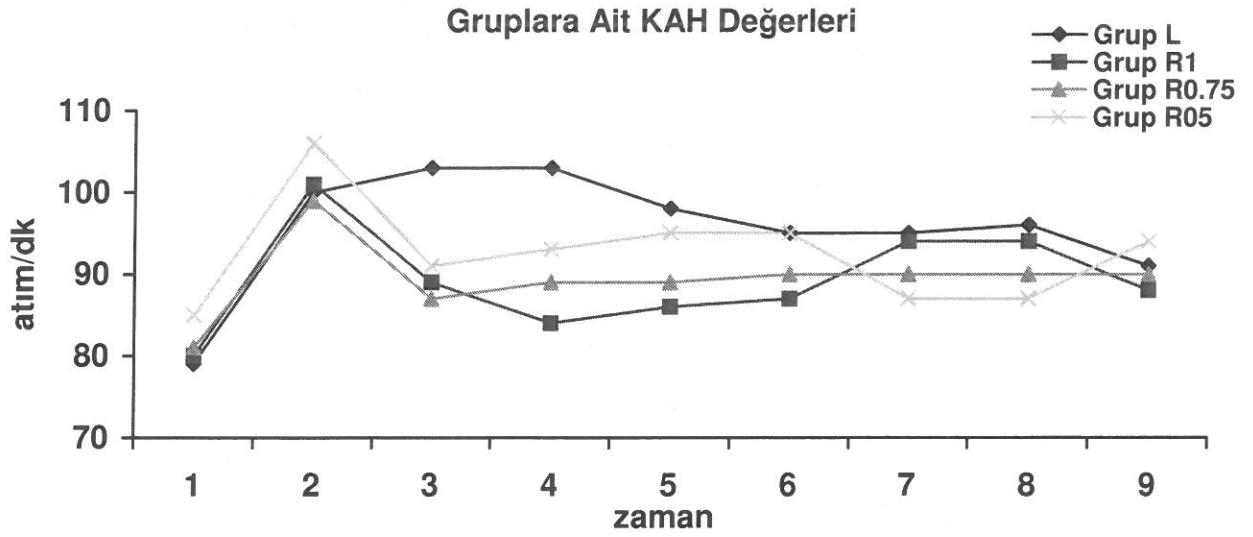
Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

KAH ve SAB'in Grup İçi ve Gruplar Arası Zaman İçi Değişimi

Grup içi KAH değerlerinde zamana bağlı anlamlı bir değişim söz konusudur ($p<0.05$). Tüm grupların KAH değerlerinde premedikasyon sonrasında, başlangıç değerine göre artış söz konudur. Grup L dışındaki gruplarda indüksiyon sonrası, bir önceki değere göre azalma olup, 10.dk sonuna kadar bazal değer üstünde ama stabil bir görünüm göstermiştir. Grup L'de ise premedikasyon sonrası KAH değeri, LMA sonrası 1. dk'ya kadar hafif artma göstermiş, daha sonraki zaman dilimlerinde azalarak diğer gruplarla eş değerlere ulaştı (Grafik 1).

Gruplar arası değerlendirmede de; zamana bağlı değişim söz konusudur ($p<0.05$). Preoperatif ve premedikasyon sonrası değerler tüm gruplarda benzerken, indüksiyon sonrası L grubu hariç diğer gruplarda KAH değerlerinde paralellik söz konusu. L grubu KAH değerleri ise LMA sonrası 2. dk'ya kadar diğer gruplara göre daha yüksek seyretti, bu değerden sonra diğer grupların KAH değerleri ile yakın seyretti (Grafik 1).

Grafik 1 Gruplara ait KAH Değerleri



1; Preoperatif,

4; LMA sonrası 1. dk,

7; LMA sonrası 4.dk,

2; Premedikasyon sonrası,

5; LMA sonrası 2.dk,

8; LMA sonrası 5.dk,

3; İndüksiyon sonrası,

6; LMA sonrası 3.dk,

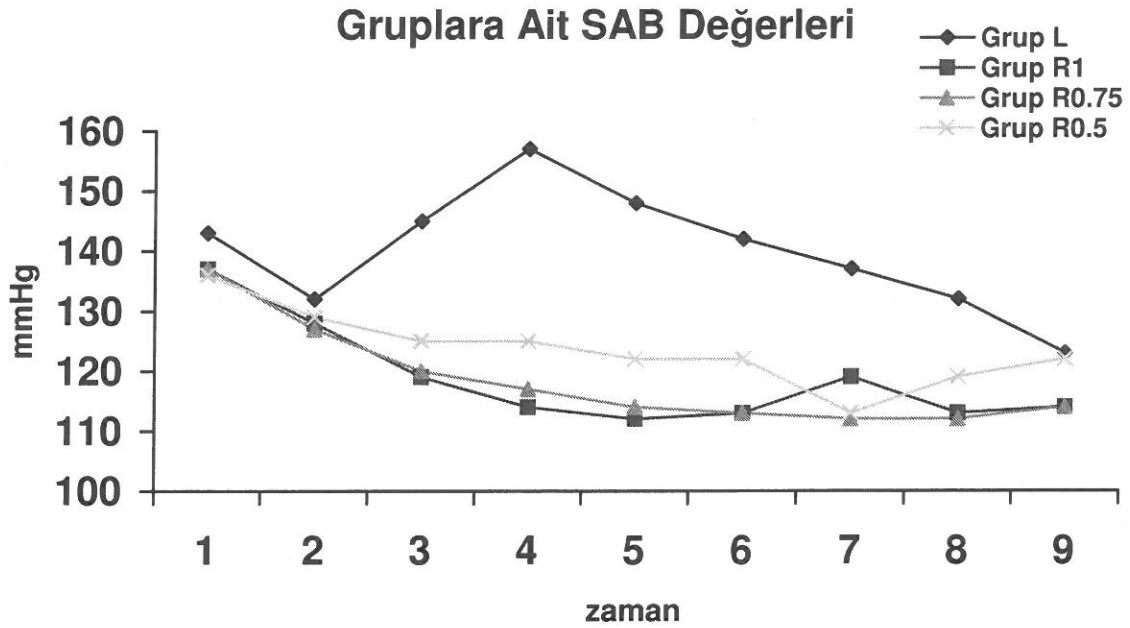
9; LMA sonrası 10.dk

Grup içi SAB değerlerinde zamana bağlı anlamlı bir değişim söz konusudur ($p < 0.05$). Tüm grupların SAB değerlerinde premedikasyon sonrasında, başlangıç değerine göre azalma söz konudur. Grup L dışındaki gruplarda indüksiyon sonrası, bir önceki değere göre azalma devam ederken, grup L'de SAB değerlerinde LMA sonrası 1. dk'ya kadar artma devam etti. Grup L dışındaki gruplarda LMA sonrası 2. dk'ya kadar azalma devam etmekle birlikte ortalama değer 110 mmHg üzerinde seyretti. Bu zaman aralığından sonra da SAB değerleri Grup L dışında 10.dk sonuna kadar bazal değerinin altında ama ortalama 110 mmHg civarında stabil bir görünüm gösterdi. Grup L'de ise LMA sonrası 1. dk'ya kadar artış gösteren SAB değerleri, bu zaman aralığından sonra azalarak 10. dk'da diğer gruplara ait SAB değerleri ile ortalama aynı değerlere ulaştı (Grafik 2).

Gruplar arası değerlendirmede de; zamana bağlı değişim söz konusudur ($p < 0.05$). Preoperatif ve premedikasyon sonrası değerler tüm gruplarda benzerken, indüksiyon sonrası L grubu hariç diğer gruplarda SAB değerlerinde paralellik söz konusudur. L grubu SAB değerleri ise LMA sonrası 1. dk'ya kadar diğer gruplara göre

istatistiksel olarak daha yüksek seyretti ($p<0.05$), bu değerden sonra azalarak LMA sonrası 10. dk'da diğer grupların SAB değerlerine ulaştı (Grafik 2).

Grafik 2 Gruplara ait SAB Değerleri



1; Preoperatif,

4; LMA sonrası 1. dk,

7; LMA sonrası 4.dk,

2; Premedikasyon sonrası,

5; LMA sonrası 2.dk,

8; LMA sonrası 5.dk,

3; İndüksiyon sonrası,

6; LMA sonrası 3.dk,

9; LMA sonrası 10.dk

TARTIŞMA

Literatürde Etomidatla - Remifentanil kullanılarak LMA uygulamasının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Etomidatla indüksiyonda LMA uygulaması başarılı ve yumuşak bir uygulama yapılması; yeterli ağız açıklığının sağlanması ve hıçkırma, öksürme, laringospazm gibi havayolu reflekslerinin minimize edilmesi ile olur.

Çalışmamızda Etomidatla birlikte Süksinilkolin veya Remifentanilin farklı dozlarının LMA takılması başarısına etkilerini inceledik.

LMA değerlendirmesi

Pramod B. ve arkadaşları 150 hastada 2.5 mg/kg Propofol ile 5mg/kg Thiopental - 0.1 mg/kg Midazolam ve 5mg/kg Thiopental - 1.5 mg/kg Lidokain kullanımının LMA uygulama kolaylığı ve maliyet açısından karşılaştırmışlar. LMA uygulaması yaptıktan sonra uygulama kolaylığı bakımından derecelendirmişler. Çalışmada kullanılan dozlarda Propofol – Fentanil, Midazolam - Fentanil - Thiopental kombinasyonu ile LMA uygulama kolaylığı bakımından eşit şartlar sağladığını görmüşler(117).

H. Yazıcıoğlu ve arkadaşları Remifentanilin iki farklı dozuna (0.25mcg/kg Remifentanil, 0.5 mcg/kg Remifentanil) 2 mg/kg Propofol ekleyerek ve 2.5 mg/kg Propofolü tek başına kullanarak LMA uygulama kolaylığını değerlendirmişler. Propofolün tek başına 2.5mg/kg verildiğinde LMA takılması için iyi bir ajan olmadığını, Remifentanilin Propofolle kombine edildiğinde her iki dozda da LMA takılması için iyi ve mükemmel koşullar sağladığını saptamışlar. Ancak 0.25mcg/kg Remifentanil verilen grupta ek propofol ihtiyacı olmasına karşın 0.50mcg/kg Remifentanil verilen grupta ek propofol ihtiyacı olmamış(118).

Liou CM ve arkadaşları 0.3 mg/kg Etomidat, 0.3 mg/kg Etomidat - 2mcg/kg Fentanil, 0.3mg/kg Etomidat - 1mg/kg Süksinilkolinin LMA uygulama başarısını karşılaştırmışlar. Fentanil veya Süksinilkolinin indüksiyonda Etomidatla birlikte kullanılması LMA uygulamasının başarısını yalnızca Etomidat kullanılarak yapılanı göre arttırdığını görmüşler. 1mg/kg Süksinilkolinin, Etomidatla birlikte kullanılmasının LMA takılma zamanını kısalttığı Fentanil - Etomidata nazaran daha iyi çene gevşemesi ve LMA takılma başarısını arttırdığını tespit etmişler(119).

Kwong Fah Koh ve arkadaşları 120 hastada 1mcg/kg Fentanyl – 2.5mg/kg Propofol (grup I) ile 1mcg/kg Fentanyl – 5mg/kg Thiopental (Grup II), 1mcg/kg

Fentanyl – 5mg/kg Thiopental - 0.05 mg/kg Atrakuryum (Grup III), 1mcg/kg Fentanyl – 5mg/kg Thiopental – 0.1mg/kg Atrakuryum (Grup IV) kullanarak LMA uygulamalarını karşılaştırmışlar. Grup II’de 6, grup III’de 3 hastaya LMA takılamamış. Gruplar arasında LMA takılması konusunda istatistiksel olarak fark bulunamamakla beraber grup I ve IV’de LMA takılamayan hasta olmamış(120)

Monica P. L. Lee ve arkadaşları yaptığı çalışmada 120 hastayı üç gruba ayırmışlar; i.v. Propofol indüksiyonundan önce 1. gruba normal Salin (Grup P), 2. gruba 0.25 mcg/kg Remifentanil Grup (R1), 3. gruba 0.5 mcg/kg Remifentanil (Grup R2) verilmiş. Remifentanil eklenmesi anlamlı olarak LMA takılmasını iyileştirdiğini belirtmişler. R1 grubunun %82.5’inde, R2 Grubunun %85’inde LMA takılması için mükemmel durum sağlanmıştır. Kontrol grubu P de ise sadece %32.5’inde sağlanmıştır(121)

Biz çalışmamızda LMA takılmasının değerlendirilmesinde gruplar arasında fark görülmemekle ($p>0.05$) beraber grup R₁ ve R_{0.75}’de LMA takılamayan hasta olmadı. Grup R_{0.5}’de iki ve L’de dört hastaya LMA hiç takılamadı. Grup R₁ ve R_{0.75}’de toplamda 36’şar (%90’ar), grup L’de 31 (%77.5) ve R_{0.5}’te ise 33 (%82.5) hastaya LMA kolaylıkla takılabildi.

LMA uygulaması ve LMA sonrası ilk 10 dk içinde gerekli ek lystenon ihtiyacı en az grup R₁’de oldu. Gene grup R₁’de aynı zaman dilimi içerisinde ek remifentanil ihtiyacı hiç olmadı. Efedrin ihtiyacı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

LMA Takılmasına Hasta Cevabı ve Tehlikeli Olaylar

Kwong Fah Koh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda öksürme, hıçkırma, ısırma, laringospazm havayolu yeterliliği, deneme sayısı yönünden gruplar arasında fark bulunmamış. Ancak grup II, diğer gruplarla karşılaştırıldığında öksürme, hıçkırma, ısırma, laringospazm havayolu yeterliliği, deneme sayısı yönünden en kötü şartlar gözlenmiş(120).

Patrick Scanlon ve arkadaşları 72 hastada 2.5 mg/kg Propofol (n=35) veya 5 mg/kg Thiopental (n=37) verilen 2 grup hastada LMA takılmasına yanıtı araştırmışlar. Her iki grupta indüksiyonu takiben LMA yerleştirme öncesi 2 dakika boyunca % 50 O₂, %50 azot ve %2 sevofluranla ventile edilerek desteklenmiş. Hıçkırık, öksürme,

laringospazm ve hareket gözlenmiş ve değerlendirilmiş. Thiopental grubu hastaların %76'sında yanıt (öksürük, hıçkırık vs.) gözlenmiştir. Propofol grubu hastaların sadece %26'sında yanıt (öksürük, hıçkırık vs) gözlenmiştir. Hıçkırma, kas hareketi Thiopentalde daha sık gözlenmiştir. Thiopental grubunun % 11'inde yetersiz relaksasyon nedeni ile LMA yerleştirilememiştir(122).

Pramod B. ve arkadaşları Propofol ile Thiopental – Midazolam ve Propofol - Lidokaini uygulama sırasında gelişen yan etkileri (yetersiz çene gevşemesi, hıçkırık öksürük, omuz ve kafayı oynatma, laringospazm gibi) açısından karşılaştırmışlar. Thiopental - Lidokain grubunda Thiopental - Midazolam ve Propofol grubuna göre hıçkırık omuz hareketi ve laringospazm daha fazla bulmuşlar(117).

A. Yoshino ve arkadaşları Thiopental indüksiyonu ile birlikte; Salin (Grup 1), 0.25mg/kg Süksinilkolin (Grup 2), 0.5mg/kg Süksinilkolin (Grup 3) uygulamışlar. LMA takılması sırasında çene relaksasyonu, öksürme, öğürme, hareket açısından derecelendirmişler. Grup 1 ve grup 2'de grup 3'e göre öksürme, öğürme ve hareketlerini daha fazla olup sonuçta grup 3'te LMA yerleştirme şartları diğer gruplara göre daha iyi bulunmuş(123).

Çalışmamızda indüksiyon sonrası ağız açıklığı en iyi grup R₁ ve L'de, baş kol hareketi, yutkunma en çok grup R_{0.5}'te en az R₁'de görüldü (p<0.05).

Öğürme, yutkunma, öksürük açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Gruplar arasında bronkospazm en çok R_{0.5}'te, en az R₁ grubunda görüldü fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Hemodinamik Değerlendirmeler

H. Yazıcıoğlu ve arkadaşlarının Remifentalinin (R1 - 0.25mcg/kg ve R2 - 0.50mcg/kg) 2 farklı dozunun propofol eklenmesiyle ve propofolün (P) tek başına uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmada; SAB ve DAB değerlerindeki indüksiyonu takiben 2. dk.'da olan düşme, P grubuyla karşılaştırıldığında R1 ve R2 grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. P grubuyla karşılaştırıldığında R2 grubundaki indüksiyonu takiben 2. ve 3. dakikalardaki kalp hızındaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Sadece 2 hastada atropin ihtiyacı olmuş(118).

Monica P. L. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 grup arasında hemodinamik yönden farklılık oluşmadığı belirtilmiş. Ortalama kan basıncındaki azalmalar klinik olarak kabul edilebilir sınırlarda olup; grup P'de %12, grup R1'de %19

ve grup R2'de %25 olarak bulunmuş. Grup P ile grup R arasında farklılık tespit edilmiş. Ancak grup R1 ve R2 arasında farklılık gözlenmemiş. İndüksiyon sonrası kalp hızındaki azalma gruplararası arasında anlamlı farklılık göstermiş. Grup P'de kalp hızında artış olurken grup R1 ve R2 de azalma gözlenmiş. Hiç bir hastada atropin ihtiyacı olmamış(121).

Bizim çalışmamızda da KAH ve SAB değerlerinde bütün gruplarda kendi içinde zamana bağlı olarak değişim söz konusu idi. Tüm grupların KAH değerlerinde premedikasyon sonrasında, başlangıç değerine göre artış söz konudur. Grup L dışındaki gruplarda indüksiyon sonrası, bir önceki değere göre azalma olup, 10.dk sonuna kadar bazal değer üstünde ama stabil bir görünüm göstermiştir. Grup L'de ise premedikasyon sonrası KAH değeri, LMA sonrası 1. dk'ya kadar hafif artma göstermiş, daha sonraki zaman dilimlerinde azalarak diğer gruplarla eş değerlere ulaştı.

Gruplar arası değerlendirmede de KAH ve SAB değerlerinde zamana bağlı değişim söz konusudur ($p<0.05$). Preoperatif ve premedikasyon sonrası değerler tüm gruplarda benzerken, indüksiyon sonrası L grubu hariç diğer gruplarda SAB değerlerinde paralellik söz konusudur. L grubu SAB değerleri ise LMA sonrası 1. dk'ya kadar diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek seyretti ($p<0.05$), bu değerden sonra azalarak LMA sonrası 10. dk'da diğer grupların SAB değerlerine ulaştı.

Grup L'de en düşük SAB değeri, diğer gruplara göre daha yüksek bulunmakla ($p<0.05$), beraber klinik olarak önemli düzeyde değildir.

SONUÇ:

Sonuç olarak Remifentanil veya Süksinilkolinin indüksiyonda Etomidatla birlikte kullanılmalarının havayolu reflekslerinin oluşumunu azalttığı söylenebilir. Etomidatla birlikte 0.1mcg/kg Remifentanil kullanımı daha az ek doz lystenon gerektirmesi ve ek doz remifentanil gereksiniminin olmaması nedeniyle başarılı LMA yerleştirilmesinde uygun bir alternatif olabileceği düşüncesindeyiz.

ÖZET:

Laringeal maske uygulaması için çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. İdeal indüksiyon ajanı; havayolu reflekslerini ortadan kaldırmalı ve 30-60 saniyelik bilinç kaybı yapmalıdır. Propofol hızlı derlenme özelliği, psikomotor fonksiyonların çabuk geri dönüşü, postoperatif bulantı ve kusma insidansı düşük olması gibi nedenlerden dolayı laringeal maske takılması için sıklıkla kullanılan indüksiyon ajanıdır.

Etomidatın kardiyovasküler sisteme etkileri minimaldir. Solunum; barbitüratlar, benzodiazepinler ve propofolde olduğundan daha az etkilenir. Minimal kardiyovasküler etkilerinden dolayı serebral pefüzyon basıncı iyi korunur.

Bizde çalışmamızda indüksiyon ajanı olarak etomidat ile birlikte süksinilkolin veya remifentanil kullanımının havayolu reflekslerini azaltarak laringeal maske takılmasını kolaylaştıracağını düşündük. Bu çalışmada etomidatla birlikte remifentanilin farklı dozlarının veya süksinilkolinin laringeal maske takılması başarısına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık

Çalışmamız, randomize, prospektif ve tek kör olarak yapıldı. Hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı;

Grup I : 0.3 mg/kg Etomidat -1mcg/kg Süksinilkolin

Grup II: 0.3.mg/kg Etomidat - 1 mcg/kg Remifentanil

Grup III: 0.3mg/kg Etomidat - 0.75mcg/kg Remifentanil

Grup IV : 0.3mg/kg Etomidat - 0.5mcg/kg Remifentanil

İstatistiksel değerlendirmede; Sayısal olmayan veriler Ki-kare testi, normal dağılım gösteren sayısal veriler tek yönlü Varyans Analizi, Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler Kruskal-Wallis testi ile ve fark bulunursa Mann Whitney U testi ile, hemodinamik parametreler İki Yönlü Varyans Analizi ve Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık derecesi $P<0.05$ olarak kabul edildi.

LMA takılmasının değerlendirmesinde gruplar arasında fark görülmemekle ($p>0.05$) beraber grup R_1 ve $R_{0.75}$ 'de LMA takılamayan hasta olmadı. İndüksiyon sonrası ağız açıklığı en iyi grup R_1 ve L 'de, baş kol hareketi, yutkunma en en çok grup $R_{0.5}$ 'te en az R_1 'de görüldü ($p<0.05$). Öğürme, yutkunma, öksürük açısından gruplar

arasında anlamlı fark bulunamadı. KAH ve SAB değerlerinde bütün gruplarda kendi içinde ve gruplar arasında zamana bağı olarak değişim söz konusu idi.

Sonuç olarak; Etomidatla birlikte 0.1mcg/kg Remifentanil kullanımı daha az ek doz lystenon gerektirmesi ve ek doz remifentanil gereksiniminin olmaması nedeniyle başarılı LMA yerleştirilmesinde uygun bir alternatif olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Wilkins CJ, Cramp PGW, et Al : Comparison of the anesthetic requirement for tolerance of laryngeal mask airway and endotracheal tube. *Anesthesia and Analgesia* 1992 ,75:794, 2. Brain AIJ : The laryngeal mask. A new concept in airway management. *Br J. Anesth* 1983, 55: 801
3. Brain AIJ : Intavent Larinks maskesi (çev. Şirin Parkan) ikinci baskı, Türe Madikal Ltd, İstanbul. 1993, s 1-53,
4. Jones JR: Laryngeal mask airway : an alternative for the difficult airway. *Amer Assn of Nurse Anesth* 1995 ,63: 444-9
5. Rowbottom SJ, simpson DL; Grubb D: The laryngeal mask airway. A Fiberoptik assessment of positioning. *Anaesthesia*1991, 46: 489-91
6. Samarkandi AH, Ali MS, Elgammal, M, Bakhamees HS : Airway protection by the laryngeal mask airway in children, *Middle East Anesthesiol* 1995, 13:107- 13
7. Brain AIJ: The development of the laryngeal mask-a brief history of the invention, early clinical studies and experimental work from which the laryngeal mask evolved. *Eur J Anesthesiol* 1991 ,46 : 489-91
8. Asai T, Morris S: THE laryngeal mask airway: its' features, effects and role. *Can J Anaesth* 1994 , 41: 930-60 .
9. Özgen S. Dal D: Laringeal Maske. *Anestezi Dergisi* 1996, 4:7-13.
10. Stoneham MA, Bree MB : Facilitation of laryngeal mask insertion. *Anaesthesia* 1995 ,50: 464-6.
11. Dal D, Kahraman S, Göl A, Altunkaya H, Özgen S: Laringeal maske yerleştirilmesinin kolaylaştırılmasında lidokainin yeri. *Anestesi Dergisi* 1996 ,4 : 172-175.
12. Dingley J, Asai T : Insertion methods of the laryngeal mask airway. A survey of current practice in Wales. *Anaesthesia* 1996, 51 : 596-9
13. Matta BF, Marsh DS, Nevin M : Laryngeal mask airway : a more succesful method of insertion. *J Clin Anesth* 1995 ,7: 132-5.

14. FUji Y, Tanaka H, Toyooka H : Circulatory responses to laryngeal mask airway insertiön or tracheal intubation in normotensive and hipartensive patients. *Can J Anaesth* 1995, 42:32-6.
15. Meric L, Bayram H, Erianlı, D, Özkan, S, Gökben M. Pediyatrik olgularda lareneal mask ve endotrakeal tüpün hemodinami, göziçi basıncı, ses kısıklığı ve boğaz ağrısı üzerine etkileri, *Türk anes ve rean mecmuası* 1997 ,25: 327-331
16. Fuji Y, Toyooka H, Tanaka H : Cardiovascular responses to tracheal extubation or LMA removal in normotensive and hypertensive patients. *Can J Anaesth* 1997 ,44 : 1082-6.
17. Lam. K, James MFM, Janicki PK : The laryngea mask airway for intraocular surgery : effects on intraocular pressure and stress responses. *Br J Anaesth* 1992 ,69: 143-7.
18. Holden R. Morsman CDG, Butler J, Clark GS, Hughes DS: intraocular pressure changes using the laryngeal mask airway and tracheal tube. *Anaesthesia* 1991 , 46: 123-6.
19. Marjot R. Pressure exerted by the laryngeal mask airway cuff upon the pharynegeal mucosa. *Br J Anaesth* 1993, 70:25-9.
20. Frohlich D, Schwall B, Funk W, Hobbhahn J: Laryngeal mask airway and uncuffed tracheal tubes are egually effective for low flow or closed system anaesthesia in children. *Br Anaesth* 1997, 79 : 289-92.
21. Joshi GP Inagaki Y, White PF et al : Use of the laryngeal mask airway as an alternative to the tracheal tube during ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 1997 , 85 : 573-7.
22. Gürsel S, Bağgül E, Çelebioğlu B, Aypar Ü: Lareneal maske ve endotrakeal tüpün çıkarılması sırasında ve erken postoperatif dönemde görülen komplikasyonlar. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1997, 25: 273- 6.
23. Rieger A, Brunne B, Hass I, Brummer G, Spies C, Striebel HW, Eyrich K : Laryngo – phryngeal complaints following laryngeal mask airway and endotracheal intubation. *J Clin Anesth* 1997, 42-7 .

24. Ostergaard M, Kristensen BB, Mogensen TS : Reduced sense of taste as a complication of the laryngeal mask use. *Ugeskr Laeger* 1997 ,159: 6835-6.
25. Colbert S, O'Hanlon DM; Page R, Flanagan F, Moriarty D: Haemodynamic changes with the laryngeal mask airway. *Eur jAnaesthesiol* 1997, 14:514-7.
26. Aye T; Milne B : Use of the laryngeal mask prior to definitive intubation in a difficult airway : a case report. *J Emerg Med* 1995 ,13: 711-4.
27. Lukianov MV, Zolicheva Nlu : The use of the laryngeal mask in a female patient with an unpredictable difficult intubation. *Anesteziol Reanimatol* 1997, 4: 69-71.
28. American Society of Anesthesiologists:task force on management of difficult airway. *Anesthesiology* 1993, 78:597-60.
29. Saitoh N, Mikawa K, Kitamura S et al. Effects of terimetaphan on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1991,66:340-4
30. Mikawa K, Obara H, Kusunoki M. Effect Of nicardipine on the cardiovascular responses to tracheal intubation *Br J Anaesth* 1990, 64: 240-2
31. Glass PSA, Hardman, D, Kamiyama Y et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short acting opioid : Remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993, 77: 1031-40
32. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Is an infusion pump necessary to safely administer remifentanil? *Anesth Analg* 2000,90:713-6.
33. Egan TD: Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin pharmacokinetics* 1995,29:80-94
34. Thompson JP ,Rowbotham. Remifentanil an opioid for the 21 century. *Br J Anaesth* 1996; 76:341-3
35. Reves JG. Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. *Anesth Analg* 1999, 89:54-56.
36. James MK, Vuong, A, Grizzle MK et al. Hemodynamic effects of G187084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs .*j pharmacol Exp Ther* 1992;263:84-91

37. James MK, Felman PI, Schuster SV et al. Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultra short acting analgesic, in isolated tissues. *J pharmacol Exp Ther* 1991;259:712-8.
38. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF et al. Naloxeone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. *J Pharmacol exp ther* 1995;274:34-9.
39. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P et al. The pharmacokinetics of the new short- acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79:881-92.
40. Westmoreland CL, Hoke Jf, Sebel PS et al. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291)in patients.undergoing elective in patient surgery.*anesthesiology* 1993;79:893-903.
41. Hoffman WE, Cunningham F, James MK et al. Effects of remifentanil, a new short-acting opioid,on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous owide. *Anesthesiology* 1993; 79:107-13.
42. Glass PSA, Gan TJ, Howell SA. Rewiev of the parmocokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999;89 (4suppl):S7-14.
43. Feldman PL, James Mk, Brackeen MF et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort to long acting opioid analgesics. *J Med Chem* 1991;34:2202-28.
44. Hoke JF, Cunningham F, James MK et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Ewp Ther.* 1997;281:226-32.
45. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996,52:417-27
46. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK et al. Remifentanil pharmacokinetics in obese vursus lean patients. *Anesthesiology* 1998;89:562-73.
47. Eck JB, Lynn MA. Use of remifentanil in infants (case report). *Paediatric Anaesthesia* 1998;8:437-9

48. Davis PJ, Ross A, Sitiller R et al. Pharmacokinetic of remifentanil in anesthetized children 2-12 years of age (abstract). *Anesth Analg* 1995;80:893
49. Minto CF, Schmider TW Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997, 86:10-23.
50. Kan RE, Hughes SC, Rosn MA, et al. Intravenous remifentanil (placental transfer, maternal and neonatal effects). *Anesthesiology* 1998; 88:1467-74)
51. Fragen RJ. Total intravenous anesthesia. In : Fragen RJ, Drug Infusions in *Anesthesiology* (2.ed) Philadelphia, lippincot-Raven Publishers 1996; 149-171.
52. Bailey PL; Egan TD, Stanley H. Intravenous opioid anesthetics. In : Miller RD, anesthesia 5 ed, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 273-376.
53. Barash PG, Gullen BS, Stoelting RK. Handbook of Clinical Anaesthesia (3.ed) Philadelphia, Lippincot-Raven Publishers 1997;311-383.
54. Henthorn KT: opiate infusions. In: Fragen RJ, Drug Infusions in *Anesthesiology* (2.ed) Philadelphia, Lippincot-Raven Publishers 1996;103-125.
55. Reitan JA, Stengert KB, Wymore ML et al. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anest Analg* 1978; 57: 31-7
56. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995; 80:990-3.
57. Stiller R, Davis PJ, McGowen FX et al. In vitro metabolism of remifentanil : the effects of pseudocholinesterase deficiency (abstract) *Anesthesiology* 1995,88 A381.
58. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:348-53.
59. Godefroi EF, Jansen PAJ, Van der Eycken CAM et al: DL-1- (1-arylalkyl) imidazole-5 carboxylate ester. A novel type of hypnotic agent. *J MedChem* 1965;8:222
60. Doenicke A: Etomidate, a new intravenous hypnotic. *Acta Anaesthesiol Belg* 1974;25:307.

61. Janssen PAJ Niemegeers CJE, Schellekens KHL, Lenaerts FM Etomidate, R-(+)- ethyl (a-methyl-benzyl) imidazole-5- carboxylate (R16659) a potent, short acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. *Arzneimittelforschung* 1971, 21:1234 .
62. Ledingham IM, Watt I : Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients , letter. *Lancet* 1983 ,1:1270 .
63. Wagner RL, White PF: Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 1984 , 60:647.
64. Fragen RJ, Shanks CA:Molteni A, Avram MJ: Effects of etomidate on hormonal response to surgical stress. *Anesthesiology* 1984, 60:652 .
65. Lonckecker D: Stres free: to be or not to be? Editorial. *Anesthesiology* 1984 ,61:643 .
66. Owen H, Spence AA: Etomidate, Editorial. *Br J Anaesth* 1984, 56:555 1
67. Anonymous : Etomidate, editorial *Lancet* 24 1983
68. Corssen G, Revers JG, Stanley TH : Etomidate. P. 285. in: *intravenous Anesthesia and Analgesia*. Lea & Febiger, Philadelphia 1988
69. Nimmo WS, miller M:pharmacology of etomidate.*Contemp Anesth Pract* 1983 ,7:83 .
70. Fragen RJ, Caldwell N. Comparison of a new formulation of etomidate with tiyopental : side effects and avvakening times. *Anesthesiology* 1979, 50:242 .
71. Carli F, Stribley GC, Clark MM : Forum: etomidate infusion in thoraci anaesthesia. *Anaesthesia* 1983 ,38:784 .
72. Nauta J, Stanley TH,De Lange S et al : Aneesthetic in duction with alfentanil : comparison with tiyopental, midazolam and etomidate. *Can J Anaesth* 1983, 30:53 .
73. Famewo CE, Adugbesan CO: Further experience with etomidate. *Can J Anaesth* 1978 ,25:131.
74. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH et al : Etomidate versus tiyopental for induction of anesthesia. *Anesth Anag* 1985, 64:871.

75. Craig J, Cooper GM, Sear JW: Recovery from day-case anaesthesia. Comparison between methohexitone, althesin and etomidate. *Br J Anaesth* 1982, 54:447
76. Wells JKG : Comparison of ICI 35868, etomidate and methohexitone for day-case anesthesia. *Br J Anaesth* 1985, 57:732
77. Zacharias M, Dundee JW, Clark RS, Hegarty JE: Effect of preanesthetic medication on etomidate. *Br J Anaesth* 1979, 51:127
78. Linton DM, Thornington RE: Etomidate as a rectal induction agent. part 2. A Clinical study in children. *S Afr Med J* 1983, 64: 309
79. Fragen RJ, Avram MJ, Henthorn TK; Caldwell NJ, Pharmacokinetically designed etomidate infusion regimen for hypnosis. *Anesth Analg* 1983 ,d2:654
80. Schuttler J, Schwilden H, Stoekel H : Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. *Anaesthesia* 1983, 38:53
81. Sear JW, Walters FJM, Wilkins DG, Willatts SM: Etomidate by infusion for neuroanaesthesia. Kinetic and dynamic interactions with nitrous oxide. *Anaesthesia* 1984 ,39: 12
82. Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Amber JJ: Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1978 ,49: 274
83. Hebron BS, Edbrooke DL, Newby DM Mather SJ Pharmacokinetics of etomidate associated with prolonged I.V. infusion. *Br J Anaesth* 1983, 58:281
84. De Ruitter G, Popescu Dt,de Boer AG et al : Pharmacokinetics of etomidate in surgical patients. *Arch int pharmacodyn Ther* 1981, 249: 180
85. Meuldermans WEG, Heykants JJP The plasma protein binding and distribution of etomidate in dog, rat and human blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976 221:150
86. Doenicke A, Loffler B, Kugler J et al : plasma concentrations and EEG after various regimens of etomidate. *Br J Anaesth* 1982, 54:393
87. Evans RH, Hill RG: GABA- mimetic action of etomidate. *Br J Pharmacol* 1977 ,61:484

88. Cold GE, Eskesen V, Eriksen H et al: CBF and CMRO₂ during continuous etomidate infusion supplemented with N₂O and fentanyl in patients with supratentorial cerebral tumor. A dose response study. *Acta anaesthesiol Scand* 1985, 29:490
89. Thomson MF, Brock- Utne JG, Bean P et al : Anesthesia and intraocular pressure: A comparative of total intravenous anesthesia using etomidate with conventional inhalational anaesthesia. *Anaesthesia* 1982, 37:758
90. Choneim MM; Yamada T: Etomidate : A clinical and electrographic comparison with tiyopental. *Anesth Analg* 1977, 56: 479
91. Lees NW Hendry JGB: Etomidate in urological outpatient anaesthesia. *Anaesthesia* 1977, 32:592
92. Ebrahim ZY; Deboer GE, Luders H et al: Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth analg* 1986 ,65: 1004
93. Ganchar S. Laer KD Krieger W: Activation of epilptogenic activity by etomidate. *Anesthesiology* 1984 ,61:616
94. Guldager H, Sodergaard I, Jensen FM, Cold G: Basophil histamine release in asthma patients after in vitro provocation with althesin and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985 ,29:352
95. Choi SD, Spaulding BC, Gross JB, Apfelbaum JL Comparison of the ventilatory effects of etomidate and metoheksital. *Anesthesiology* 1985, 62: 442
96. Kay B: The measurement of occlusion pressure during anaesthesia. A comparison of the depression of respiratory drive by methohexitone and etomidate. *Anaesthesia* 1979, 34: 543
97. Colvin MP, Savege TM, Nevvland PE et al: Cardiorespiratory changes following induction of anaesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. *Br J Anaesth* 1979, 51:551
98. Morgan, M, Lumley J, Whitwan JG: Respiratory effects of etomidate. *Br J Anaesth* 1977 ,49: 233

99. Gooding JM; Weng J, Smith RA et al: Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesth Analg* 1979 ,58: 40

100. Criado A, Maseda J, Navarro E et al: induction of anaesthesia with etomidate: haemodynamic study of 36 patents. *Br J Anaesth* 1980, 52: 803

101. Gooding J, Corssen G: Effect of etomidate on the cardiovascular system. *Anesth Analg* 1977, 56: 717

102. Lindeburg T, Spotoft H, Sorensen MB, Skovsted P: Cardiovascular effects of etomidate used for induction and in combination with fentanil pancuronium for maintenance of anaesthesia in patients with valvular heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;26:205

103. Ketler D, Sonntag H, Donath U et al: Hemodynamics, Myocardial mechanics, oxygen requirements and oxygen consumption of the human heart during etomidate induction into anaesthesia. *Anaesthesist* 1974, 23: 116

104. Haessler R, Madler C, Klasing S et al: Propofol/fentanil versus etomidate/fentanil for the induction of anesthesia in patients with aortic insufficiency and coronary artery disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6: 173

105. Ebert TJ, Muzi M, Berens R et al: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992, 7:725

106. DeBruijn NP, Hlatky MA, Jacobs JR et al: General anesthesia during percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction: results of a randomized controlled clinical trial. *Anesth analg* 1989, 68:201

107. Ledingham IM, Finlay WEI, Watt I, Mc Kee J: Etomidate and adrenocortical function, letter. *Lancet* 1:1434 1983

108. Allolio BDH, Stutmann R, Knorr D et al: Effect of a single bolus dose of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol* 1985; 22:281

109. Lamberts SWJ, Bons, EG, Bruining HA, De Jong FH: Differential effects of the imidazole derivatives etomidate, ketoconazole and miconazole and of metyrapone

on the secretion of cortisol and its precursors by human adrenocortical cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 259

110. Boidin MP, Erdman WE, Faithfull NS: The role of ascorbic acid in etomidate toxicity. *Eur J Anaesthesiol* 1986; 3: 417

111. Boidin MP: Steroid response to ACTH and to ascorbic acid during infusion of etomidate for general surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1985, 36: 15

112. Wagner RL, White PF, Kan PM, et al: inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984, 310: 1415

113. Kortilla K, Aroma U: Venous Complications after intravenous injection of diazepam, thiopentone and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980, 24: 227

114. Canessa R, Lema G, Urzua J et al: Anesthesia for elective cardioversion: a comparison of four anesthetic agents. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991, 5: 566

115. Galloway PA, Nicoll JM, Leiman BC: Pain reduction with etomidate injection, letter. *Anaesthesia* 1982, 37: 352

116. Famewo CE: induction of anaesthesia with etomidate in a patient with acute intermittent porphyria. *Can J Anaesth* 1985, 32: 171

117. Pramod B, Ravindra N, Edward Y: Comparison of propofol versus thiopentone with midazolam or lidocaine to facilitate laryngeal mask insertion. *Can J Anaesth* 1996;43:564-8

118. H. Yazıcıoğlu, S. Muslu, B Yamak: Laryngeal mask airway insertion with remifentanyl. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 2005;56: 171-176

119. Liou CM, Hung WT, Chen CC: Improving the success rate of laryngeal mask airway insertion during etomidate induction by using fentanyl or succinylcholine. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2004 Dec;42(4): 209-13

120. Kwong FK, Fun GC, Keng FC: Laryngeal mask insertion using thiopental and low dose atracurium: a comparison with propofol. *Can J Anesth* 1999; 46(7): 670 -674

121. Monica P. L. Lee, Fanzca, Jeffrey S. W. Kua: The Use of remifentanyl to facilitate the insertion of the laryngeal mask airway. *Anesth Analg* 2001; 93: 359-62

122. Patrick S, Michael C, Michael P: Patient response to laryngeal mask insertion after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone. *Can J Anaesth* 1993;40(9):816-8

123. A. Yoshino, Y. Hashimoto, J. Hirashima: Low-dose succinylcholine facilitates laryngeal mask airway insertion during thiopental anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83: 279-83