

**T.C**  
**Sağlık Bakanlığı**  
**Haydarpaşa Numune Eğitim ve**  
**Araştırma Hastanesi**  
**Anestezi ve Reanimasyon**  
**Kliniği**  
**şef: Dr. Neşe AYDIN**

**ETOMİDATIN PROPİLEN GLİKOL VE LİPİD EMÜLSİYONU İÇİNDE**  
**ÇÖZÜNMÜş FORMLARI İLE FENTANİL EKLENMİş KOMBİNASYONLARININ**  
**ENTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANIT, VENÖZ İRRİTABİLİTE VE**  
**MİYOKLONİK AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**( Uzmanlık Tezi )**

**Dr. Abdullah KERETLİ**

**İstanbul - 2005**

## İÇİNDEKİLER

<b>A.</b>	<b>GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>B.</b>	<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>C.</b>	<b>MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>13</b>
<b>D.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>19</b>
<b>E.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
<b>F.</b>	<b>SONUÇ.....</b>	<b>42</b>
<b>G.</b>	<b>ÖZET.....</b>	<b>43</b>
<b>H.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>45</b>

## A-GİRİŞ

Anestezi indüksiyonu ve idamesinde birçok ilaç tek başına veya kombine olarak intravenöz yoldan kullanılmaktadır.

Intravenöz anesteziklerin öncelikli kullanım amacı diğer anesteziklerden daha hızlı bir indüksiyon sağlamasıdır.

Ayrıca kısa süreli ve gevşeme gerektirmeyen girişimler için anestezi sağlamak veya total intravenöz anestezi vermek amacı ile de oldukça sık kullanılmaktadırlar.

İdeal bir intravenöz anestezik ajandan; hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlaması, vital fonksiyonlar üzerine etkisinin minimal olması, kümülatif etki göstermemesi, inaktif metabolitlere yıkılması, hipersensitivite, enjeksiyon yerinde reaksiyon, ağrı, bulantı, kusma gibi etkilerinin olmaması, stabil bir solüsyon halinde olması, tercihen sudaki solüsyonunun bulunması beklenir(1).

Henüz tüm bu özellikleri içeren bir ilaç bulunmamakla birlikte yapılan araştırmalar ile ideal bir intravenöz anesteziğin elde edilmesine çalışılmaktadır.

Yaygın olarak kullanılan bir intravenöz anestezik olan etomidat da iki farklı solüsyon içerisindeki formülasyonları ile iddialı bir intravenöz ajandır.

Çalışmamızın amacı etomidatın propilen glikol ve lipid emülsiyonu içinde çözünmüş formları ile bunların fentanil eklenmiş kombinasyonlarının entübasyona hemodinamik yanıt, venöz irritabilite ve miyoklonik aktivite üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.



## **FARMAKOKİNETİK**

### **EMİLİM**

Etomidatın sadece intravenöz (iv) uygulanan formu mevcuttur ve genel anestezi indüksiyonunda kullanılır.

### **DAĞILIM**

Etomidatın yaklaşık %76,5'i başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanmasına rağmen yağdaki çözünürlüğü ve fizyolojik pH'daki yüksek non-iyonize fraksiyonu nedeniyle etki başlangıcı çok hızlıdır(2). Beyin-omurilik sıvısındaki etomidat konsantrasyonları plazmadaki serbest, proteine bağlanmamış konsantrasyon ile benzer olup, total plazma etomidat konsantrasyonunun yaklaşık %25'idir. 0,3 mg/kg dozda iv etomidat uygulanmasından yaklaşık 36 sn. süren bir ortalama latent dönemden sonra elektroensefalogram (EEG) aktivitesindeki ilk değişiklikler ortaya çıkar.Beyinden eliminasyon hızı da aynı şekilde oldukça hızlıdır(5).

Etomidat iv enjeksiyondan 2 dakika sonra, akciğer, böbrek, kas, kalp ve dalak gibi yüksek oranda kanlanan organlara ulaşır(6).

Etomidatın plazma konsantrasyonunun uyanmayı sağlayacak derecede düşüşünden ise redistribüsyon sorumludur(7).

### **METABOLİZMA**

Biotransformasyondaki ilk adım, etil-ester bağının karaciğerde hepatik mikrozomal enzimler ve plazma esterazları tarafından hidrolizidir.

Ayrıca etomidatın daha küçük bir oranı oksidatif N-dealkilasyona girer.

Etomidatın tüm metabolitleri inaktiftir(8).

### **ATILIM**

Hidrolizin son ürünleri esas olarak idrarla atılır. İntravenöz bir uygulamadan 24 saat sonra % 75'i idrar ile % 13'ü feçes ile atılır(9).

## **SİSTEMLERE ETKİSİ**

### **KARDİOVASKÜLER SİSTEM**

Kardiovasküler sisteme etkileri minimaldir. Kardiyak kontraktilite değişmemekte veya çok az miktarda azalmakta, kalp hızı, kardiyak output ve stroke volüm genelde sabit kalmaktadır.

Santral venöz basınç ve miyokardial O<sub>2</sub> alımı değişmemekte, pulmoner arter ve sol ventrikül end-diastolik basınçları ise geçici olarak artmaktadır.

Kardiopulmoner hastalığı olmayan hastalarda 0,3 mg/kg dozda iv etomidat uygulaması ile kalp atım hızı, stroke volüm ve santral venöz basınçta (CVP) belirgin bir değişim olmamaktadır. Ancak ortalama arter basıncı %15 oranında, periferik vasküler rezistans %17 oranında, miyokardial O<sub>2</sub> tüketimi % 14 oranında azalmaktadır(10).

Bariz kardiovasküler hastalığı olanlarda da benzer sonuçlar bulunmuştur(11).

Tüm bunlar etomidatın kardiyak rezervi düşük hastalarda , uygun bir intravenöz ajan olduğunu ortaya koymaktadır(11).

### **RESPIRATUAR SİSTEM**

0,3 mg/kg iv etomidat uygulaması ile tidal volüm %26 oranında, minute volüm %21 oranında azalmakta, solunum sayısı ise %13 oranında artmaktadır(12).

Özellikle geriatrik hastalarda 15-30 sn. süreli geçici bir apne periyoduna yol açtığı bilinmektedir(13).

Ayrıca opioidlerle birlikte uygulanması da apne görülme insidansını artırmaktadır(14).

Sürekli etomidat infüzyonu ile postoperatif solunum yetmezliğinin görülebildiği belirtilmiştir(15).

### **SEREBROVASKÜLER SİSTEM**

Etomidat serebral metabolik hız , serebral kan akımı ve intrakranial basıncı tiopental ile aynı oranda azaltır(16).

Kardiovasküler sisteme etkisinin minimal olması nedeni ile serebral perfüzyon basıncı korunur(17).

EEG değişiklikleri barbitüratlar ile olan değişikliklere benzese de, etomidatın somatosensörial uyarılmış potansiyelleri artırdığı bilinmektedir.

Miyokloni ve diskinezi iv etomidat uygulaması sonrası görülebilmektedir ancak bunlar epileptik veya konvülzan EEG değişiklikleri ile bağlantılı değildir

Etomidat %10-60 arasında miyoklonusa yol açabilmektedir. Bu etki hastaların %6-12 arasında çok şiddetli olabilmektedir(18).

### **ENDOKRİN SİSTEM**

Etomidatın indüksiyon dozları kortizol ve aldosteron sentezinde görev alan enzimleri geçici olarak inhibe eder. Uzun süreli infüzyonları adrenokortikal supresyona yol açabilir(19).

### **UYGULAMA VE DOZAJ**

İndüksiyon dozu 0,3 mg/kg'dir.

İndüksiyon dozunun etkisi 6-8 dk. sürer.

İnfüzyon dozu 0,6-2,4 mg/kg/sa'dir.

Kümülatif etkisinin olabileceği ve ayılma hızının doza bağımlı olduğu dikkate alınmalıdır.(20)

### **SIK GÖRÜLEN YAN ETKİLERİ**

Etomidatın en önemli yan etkilerden bir tanesi enjeksiyon ağrısıdır. % 30-80 arasında değişen oranlarda görülebilmektedir(21).

İndüksiyon esnasında %10 oranında öksürük ve postoperatif olarak da %30 oranında bulantı ve kusma görülebilmektedir(22).

Etomidat psödokolinesterazı inhibe ettiği için bu enzim düzeyi düşük hastalarda süksinilkolinin etkisi uzayabilmektedir(23).

Etomidata karşı hipersensitiviteye oldukça az rastlanmaktadır. Etomidat uygulamasından sonra nadir olarak histamin salımı gözlenebilmektedir(23).

## SOLVENTLER ( ÇÖZÜCÜLER )

Çeşitli ilaçların intravenöz enjeksiyonu sonrası ağrı ve tromboflebit gibi istenmeyen yan etkilerle karşılaşılabilir. Bu yan etkilerin oluşumundan iv verilen ilaçların fizyolojik olmayan osmolalite ve pH düzeyine bağlı olarak damarlarda yol açtığı histolojik değişimler ve inflamasyon sorumludur(24).

Örnek olarak etomidat, suda az çözünen, enjeksiyonda yoğun ağrı ve sonrasında tromboflebite yol açabilen bir ajandır(25). Suda iyi çözünmemesinden dolayı önceleri fosfat ile tamponize edilmiş çözücü solüsyonlarla kullanılmış, düşük pH ve osmolaliteye rağmen uzun süreli depolanma sırasında stabil kalamaması nedeniyle %35 propilen glikol içerisinde çözülmüş 8,1 pH'lık formları kullanılmaya başlanmıştır. Bu formun enjeksiyon ağrısını kısmen azalttığı ancak miyoklonik aktiviteyi azaltmadığı bulunmuştur(26).

Propilen glikol (1,2-propan ediol), bir polihidrik alkoldür. Visköz, renksiz bir sıvıdır. Suda çözünemeyen ilaçlarda çözücü olarak sıklıkla kullanılır. Parenteral, oral ve topikal formülasyonlar için koruyucu görevi görmektedir(27).

Propilen glikol etomidat dışında birçok ilaç için de çözücü olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlara örnek olarak diazepam, nitrogliserin ve dexametazon verilebilir.

Propilen glikol içerisinde çözünen etomidat 4900 mOsm/lit ile yoğun bir osmolaliteye sahiptir. Buna bağlı olarak enjeksiyonda ağrı ve sonrasında tromboflebite yol açabilir(28).

Yan etkileri en aza indirmek amacı ile orta ve uzun zincirli trigliseritlerden oluşan lipid emülsiyon içinde çözülmüş formu geliştirilmiştir. Lipid emülsiyon formunun pH'ı 7,6 ve osmolalitesi 380mOsm/lit'dir(29).

## MİYOKLONUS

Etomidat ile anestezi indüksiyonu sırasında en çok güçlük yaratan yan etki miyoklonidir.Miyokloninin gerçekleşme oranı özellikle etomidatın premedikasyonsuz kullanıldığı durumlarda %50-80 kadar yüksektir(30,31,32).

Miyokloninin gerçekleşmesine getirilebilecek açıklamalardan biri,bilinçli halden bilinçsiz hale geçişte, beyin korteksi altındaki yapıların geçici dizinhibisyonudur. Bunun sebebi, büyük olasılıkla, ilaç hareketinin santral sinir sisteminin değişik bölgelerinde farklı zamanlarda başlamasıdır.Bu farklı zamanlarda başlama, santral sinir sistemindeki reseptör affinitesi veya bölgesel reseptör dağılımındaki değişiklikler veya santral sinir sistemindeki homojen olmayan ilaç dağılımlı lokal kan akışı yüzünden kaynaklanıyor olabilir(33).

Ayrıca etomidat; talamokortikal demet içindeki inhibe edici ve uyarıcı etkilerin dengesinde bir değişiklik olması sonucunda somatosensorial olarak uyandırılan potansiyellerin genliğini de artırabilmektedir(34, 35).

Subkortikal yapılar üzerinde kısıtlayıcı etkileri olduğu bilinen diazepinler ve fentanilin etomidat ile kombinasyonundan sonra miyoklonusun yok olması subkortikal yapıların dizinhibisyon teorisini doğrulamaktadır(31,32,36).

Miyokloni sırasında çekilen EEG, hastaların derin anestezi altında olduğunu belirten yavaş  $\delta$ -dalgaları içerir(37,38). Bu çok önemlidir, çünkü miyokloni, hafif anestezi sırasında isteyerek yapılan hareketler ile karıştırılabilir.

Miyokloni kendi gelişmesini sınırlayıcı ve kısa süreli olduğu için, anestezinin etomidattan yapılan ilave dozlarla derinleştirilmesi miyokloniyi engellemek yerine kardiyovasküler dengesizliğe yol açabilir(38).

Miyokloni her ne kadar nöbetlere benzese de, etomidat sonucu ortaya çıkan miyokloni sırasında çekilen EEG, genelleştirilmiş epileptik formlu hareketler gibi nöbetlerle bağdaştırılmaz(31,38,39).

Etomidat ile indüksiyondan sonra EEG'de epileptik form aktivitesine rastlanan hastaları anlatan "Krieger et al " (40) araştırması, önceden epilepsi hastalığı olmayıp da nöbet geçiren hastaları anlatan tek araştırmadır(31,37,39,40).Deneysel modellerde ve insanlarda,

etomidatın antikonvülfiz özellikleri olduğu kanıtlanmıştır(41,42). Bazı yazarlar ise, epilepsiye yakalanmaya yatkın hastalarda etomidat ile fokal ( odaksal ) nöbet aktivitesi arasında bazı bağlantılar bulmuşlardır(43,44).

## ENTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANIT

İndüksiyonda görülebilen yan etkilerin yanı sıra entübasyon sırasında ve sonrasında da hemodinamik stabiliteyi bozabilecek istenmeyen yan etkilere rastlanabilir.

Entübasyon esnasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının sempatoadrenerjik aktivitede yaptığı artış nedeni ile katekolamin deşarjı, sistemik arter basıncı ve kalp atım hızında artma meydana gelmektedir(45,46).

Kalp atım hızındaki artış yaklaşık 20 atım/dakika, sistolik kan basıncındaki yükselme 50 mmHg, diastolik kan basıncındaki yükselme 30 mmHg dolayında olup, bu değişiklikler laringoskopi ile başlamakta, 1-2 dakika içinde maksimum seviyeye ulaşmakta ve 5 dakika sonra da laringoskopi öncesi değerlere inmektedir(47,48,49).

Taşikardi dışında ekstrasistol ve prematür ventriküler atımlar da görülebilmektedir(50).

Bu istenmeyen yan etkilerin ortadan kaldırılabilmesi için birçok yöntem vardır, opioid verilmesi de bunlardan biridir.

Opioidler trakeal entübasyon sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiyi santral opioid reseptörler üzerinden etki ederek engeller(51).

## OPIOİDLER

Papaver Somniferum'dan elde edilen opium deriveleri yüzlerce yıldan beri, başta ağrı giderilmesi olmak üzere birçok nedenle kullanılmıştır. Esas aktif madde olan morfin, Setürner tarafından 1803 yılında izole edilmiştir(52).

Opioidler doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılmıştır.

Doğal opioidler ; Morfin, kodein, papaverin.

Yarı sentetik opioidler ; Eroin, dilavdid.

Sentetik opioidler ; Meperidin, metadon, dekstromoramid, fentanil, deskstropropoksifen, sufentanil, alfentanil, remifentanil, tilidin, anileridin, piminodin, femoperidin, alfaprodin, levo-alfa-asetil metadon.

Modern araştırmalarda, otonomik fonksiyonlarda değişikliğe ve respiratuar depresyona yol açan özelliklerden arındırılmış, morfin benzeri ve daha güçlü analjezik aktivitesi olan maddelerin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Morfinin uzun süreli etkisi ve özellikle nitroz oksitle kombine kullanıldığında ortaya çıkan kardiyovasküler depresyon, morfin kullanımını sınırlayıcı etkenler olarak görülmüş, yan etki potansiyeli düşük ve daha güçlü spesifik analjeziklerin sentezlenmesi yoluna gidilmiştir.

Morfine karşı ilk üstünlük sağlayan temel ürün olan meperidin 1939 yılında sentezlenmiştir. Anestezinin üç esas komponenti olan, analjezi-narkoz-iskelet kası relaksasyonu özelliklerini bünyesinde bulduran meperidin, 1960'lı yıllarda nörolept analjezik olarak büyük kabul görmüş ancak, histamin salınımı, hipotansiyon, taşikardi gibi yan etkilerinden dolayı meperidin kullanımı sınırlı kalmıştır.

1960 yılında morfinden 100 kez daha potent bir analjezik olan fentanil sentezlenmiştir (53,54).

### **Opioidlerin Ortak Özellikleri**

Opioidler gastrointestinal yoldan kolayca emildikleri gibi, nazal mukoza ve akciğerlerden de emilirler. Kas içi ve deri altı emilimleri de iyidir. Ancak ağız yolu ile alındıklarında parenteral uygulamaya göre daha az etki gösterirler. Bu, drogların karaciğeri ilk geçişte önemli derecede biyotransformasyona uğramalarından kaynaklanmaktadır(54).

Opioidlerin santral sinir sistemindeki reseptörlere ulaşabilmesi için, kan-beyin bariyerlerini geçmesi gerekmektedir. Bu bariyeri geçebilmeleri ise, molekül büyüklüğüne, iyonizasyonuna, lipid solubilitesine ve proteine bağlanma özelliğine bağlıdır.

Opioidlerin bağlandığı başlıca plazma proteinleri, albümin ve  $\alpha$ 1-asit glikoproteindir.

Opioidler, karaciğerde metabolize edilirler veya plazmada hidrolize olurlar.

Morfin ve benzeri opioidlerin pek çok organ ve sisteme etkileri vardır;

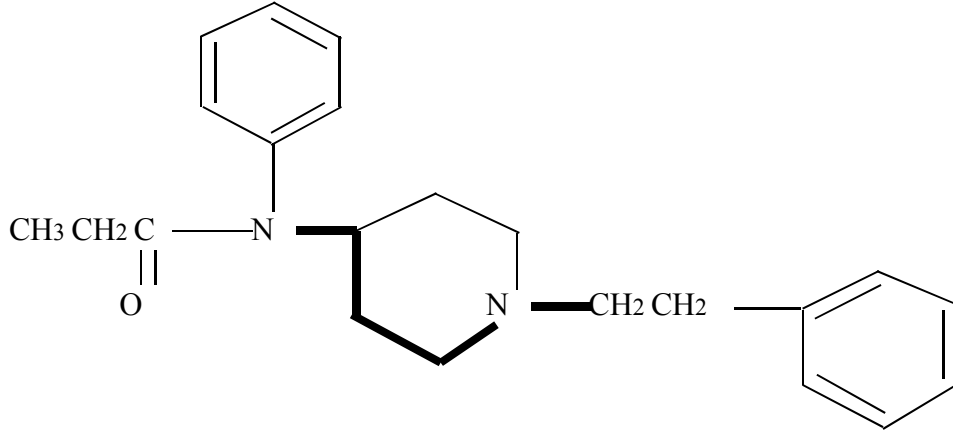
Santral sinir sistemi: Bu sistemdeki etkilerini daha çok  $\mu$  reseptörlerine bağlanarak oluştururlar; analjezi, sedasyon, öfori, solunum depresyonu, bulantı-kusma, kaşıntı, öksürük refleksinin baskılanması, miyozis, iskelet kası rijiditesi, miyoklonus.

Gastrointestinal sistem : Gecikmiş gastrik boşalma, ana safra yollarında ve oddi

	sfinkterinde tonus artışı, konstipasyon.
Genitouriner sistem	: İdrar retansiyonu.
Endokrin sistem	: Antidiüretik hormon serbestlenmesi.
Otonom sinir sistemi	: Arteriyal ve venöz dilatasyon, bradikardi.
İmmün sistem	: Lenfositlerin rozet oluşumunun inhibisyonu(54).



## FENTANİL



**Şekil 1 : Fentanilin kimyasal yapısı**

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi (1-Fentanil-4-piperidi Propionanilid'dir. Terapötik indeksi yüksektir. Morfinden 100-300 kez daha potent ve yan etkileri daha azdır(55,56,57)

Farmakolojik etki 90 sn'lik bir enjeksiyon periyodunun bitimine doğru 30-60 sn. içinde başlar,30 dk. sürer. Maksimum anajezik etki plazma düzeyi 2 ng/ml. olduğunda veya 3-6 dl içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dk. arasında görülür. Plazma seviyesi 1.9 - 1.5 ng/ml. altına indiğinde derlenme oluşur ve yeterli spontan solunum geçi döner. Tekrarlayan verilişlerde ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süreci gecikir(57).

Fentanil ; düşük dozda ( 1 - 2 µg/kg. ) analjezi sağlamak için, 2-10 µg/kg. dozda: entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anestezikleriyle birlikte, 50 - 100 µg/kg. gibi yüksek dozda ise tek başın genel anestezi sağlamak için kullanılır(57,58)

Fentanilin yağda erirliği fazladır.Bu nedenle hızla kandan ayrılarak geniş olarak yağ ve iskelet kası gibi inaktif dokulara distribüsyona uğrar(55)

Dağılım hacmi 3-6 lt/kg,klirensi 10-20 ml/kg/dk.,eliminasyon yarı ömrü 2-5 saat arasında değişir(56).

Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar.EEG kullanılarak belirlenen plazma-beyin dengelenme yarı ömrü 6,4 dakikadır.Yaşlılarda eliminasyon yarı ömrü, dağılım hacminde değişikliğe değil, hepatik kan akımı, mikrozomal enzim aktivitesi ve albümin yapımında azalmaya bağlı uzamıştır (52,53,54,56,57).

Fentanil plazma proteinlerine %84 oranında bağlanır ve verilen dozun %75'i sonradan bimodal şekilde salındığı akciğerden ilk geçiş emilimine uğrar.Fentanil hem albümin (%50) hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır(53).Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır, pH 7,4'de yaklaşık %80, pH 7,2'de ise %60 oranında proteine bağlanır (54). .Fizyolojik pH'daki pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur (>%90 ).Hipokarbide noniyonize fentanil artar(56).

Fentanil karaciğerde N-dealkilasyon ve hidrosilasyona uğrayarak metabolize edilir. Metabolitleri kanda enjeksiyondan sonra 1,5 dk. içinde ortaya çıkar.Primer metaboliti norfentanildir.Tek doz uygulama sonrası 72 saate kadar idrarda tespit edilebilir.Norfentanilin etkinliği belirsizdir(52,53)

Fentanil diğer opioid analjezikler gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar(56).

Hipokapnik hiperventilasyon fentanilin klirensini azaltır.Ağrı veya anksiyete nedeniyle hiperventile hastalarda opioidlerin düşük dozları bile geçici apneye neden olabilir(56).

Fentanil iv 50 µg/kg gibi yüksek dozlarda bile histamin deşarjına neden olmaz.Kardiyovasküler sistem etkileri minimaldir.İnhalasyon ajanları ile kullanılırsa orta derecede sinüzal bradikardi görülebilir.Santral vagal stimülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.Yüksek dozlarda (25-100 µg/kg) santral venöz basınç ve sistemik vasküler dirençte belirgin değişiklik olmaz, fakat sistolik kan basıncı ve sol ventrikül atım gücü 50 µg/kg'dan sonra anlamlı olarak azalır(52,54).

25 µg/kg üzerindeki dozlarda belirgin myokardiyal depresyon oluşur.Ayrıca plazma norepinefrin ve dopamin seviyesi azalır(54).

Fentanil atriyoventriküler nod iletimini yavaşlatır.RR intervalini, atriyoventriküler nod refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyeli süresini uzatır(56).

Fentanil etomidatın plazma düzeyini arttırıp, eliminasyon yarı ömrünü uzatır.

Ayrıca indüksiyondaki miyoklonusu azaltabilir(57).

## C-MATERYAL VE METOD

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi blok ameliyathanesinde, Aralık 2003 ve Aralık 2004 tarihleri arasında elektif ameliyatlari planlanan, 15-70 yaş arası, fiziksel durumu ASA - I-II olan 80 hasta çalışmaya alındı.

Serebrovasküler, nöromusküler, baş boyun servikal patoloji ve organ yetmezliği bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Anestezi yöntemi hakkında bilgilendirilip onayları alınan hastalara buldukları serviste operasyondan 30 dk. önce 0,5 mg Atropin sülfat ve 10 mg diazepam (im) premedikasyonu uygulandı.

Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra tüm vakalarda aynı kişi tarafından, el sırtından, 20 G kanül ile damar yolu açıldı. EKG, sistolik arter basıncı ( SAB ), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve oksijen satürasyonu (SPO<sub>2</sub>) Petaş marka monitör ile non-invaziv olarak monitörize edildi.

Hastalar rastgele 20'şerli 4 gruba ayrıldı. %100 O<sub>2</sub> ile 3 dakika preoksijenasyonun ardından;

1. Gruba ( Etomidat propilen glikol, n=20 ) 0,3 mg/kg. Etomidat,
2. Gruba ( Etomidat lipid emülsiyon, n=20 ) 0,3 mg/kg Etomidat,
3. Gruba ( Fentanil + Etomidat propilen glikol, n=20 ) İndüksiyondan 2 dakika önce 2 mcg/kg fentanil, ardından 0,3 mg/kg Etomidat,
4. Gruba ( Fentanil + Etomidat lipid emülsiyon, n=20 ) İndüksiyondan 2 dakika önce 2 mcg/kg fentanil, ardından 0,3 mg/kg Etomidat, 60 saniye süre içinde damar yolundan verildi. Kas gevşemesi için vekuronyum bromür 0,1 mg/kg dozunda kullanıldı.

İndüksiyon esnasında el sırtında ağrı, yanma, soğukluk ve kasılma hissi olup olmadığı tüm vakalarda aynı araştırmacı tarafından hastalara soruldu, verilen cevaplar kaydedildi.

Maksimum hipnotik etki başlangıç süresinin göstergesi olarak kooperasyon kaybolma zamanı ve ardından kirpik refleksi kaybolma zamanı, hipnotik ilacın enjeksiyonuna başlanıldığı andan itibaren, operasyon odasındaki dijital saat ile saniye birimi üzerinden ölçülerek kaydedildi.

İndüksiyonda verilen kas gevşeticinin yeterli etkiyi sağlaması için beklenen 3 dakikalık süre içerisinde hastalarda miyoklonik aktivite gelişip gelişmediği gözlemlendi. Miyoklonik aktivite miyoklonusun frekans ve şiddetine göre (yok-hafif-orta ve şiddetli) olarak 4 ayrı grupta değerlendirildi.

Endotrakeal entübasyonda ise entübasyon kalitesi çene gevşekliği, vokal kordların açıklığı ve hareketsizliğine göre (tam,orta ve gevşeme yok) olarak 3 ayrı grupta değerlendirildi.

Hastaların sistolik, diastolik, ortalama arter basınçları, kalp atım hızları ve oksijen saturasyonu değerleri;

( t1 ) = İndüksiyondan önceki bazal değerler,

( t2 ) = Entübasyon öncesi değerler,

( t3 ) = Entübasyon sonrası 1. dakika,

( t4 ) = Entübasyon sonrası 5. dakika,

( t5 ) = Entübasyon sonrası 10. dakika,

( t6 ) = Entübasyon sonrası 15. dakika,

( t7 ) = Entübasyon sonrası 30. dakika olarak ölçülüp kaydedildi.

Ayrıca hastalar postoperatif 3 gün venöz komplikasyonlar açısından da değerlendirilerek tromboflebit bulguları olan venöz ağrı, sertleşme ve kızarıklık bulguları varsa kaydedildi.

İstatiksel analizler için SPSS ( Statistical Package for Social Sciences ) for Windows 10.0 programı kullanıldı.Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında,normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney-u testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample T-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı.Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık  $P < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların protokol no,yaş,cinsiyet,ağırlık ve ASA değerleri Tablo 1,2,3 ve 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 1 : Etomidat PG\* grubu hasta özellikleri**

Sıra No	Protokol	Yaş	Cinsiyet	Ağırlık	ASA
1	3502610	44	K	65	II
2	3521572	30	K	56	I
3	3533882	41	K	65	II
4	3310758	39	K	64	II
5	3255675	21	K	55	I
6	3544907	51	K	88	II
7	3131270	70	E	85	I
8	3537820	18	K	80	I
9	3482900	64	K	60	I
10	806647	19	E	58	II
11	3556511	20	K	55	I
12	3139658	25	E	65	I
13	3550300	30	E	60	II
14	3559038	48	E	95	II
15	3303079	31	K	72	II
16	3587100	15	E	68	I
17	3587077	32	E	85	II
18	3588560	34	K	80	I
19	3560997	35	K	60	I
20	3558557	57	E	65	II

\* Propilen glikol



**Tablo 2 : Etomidat LE\* grubu hasta özellikleri**

Sıra No	Protokol	Yaş	Cinsiyet	Ağırlık	ASA
1	3411667	67	E	73	II
2	3788553	65	E	75	I
3	3404479	70	E	70	I
4	3455659	69	E	68	II
5	3183371	46	E	120	II
6	3420226	18	K	56	I
7	3392089	45	E	68	I
8	3476948	49	K	80	I
9	3240366	61	K	68	II
10	3483453	53	E	80	I
11	3434666	53	E	70	II
12	3444383	36	E	70	I
13	3184833	47	K	120	II
14	3459206	63	K	65	II
15	3494679	46	E	60	I
16	3481235	38	K	64	I
17	3133036	44	K	65	II
18	3535026	25	K	70	I
19	3209812	34	K	65	I
20	807527	44	K	72	I

\* Lipid emülsiyon



**Tablo 3 : Fentanyl + Etomidat PG grubu hasta özellikleri**

Sıra No	Protokol	Yaş	Cinsiyet	Ağırlık	ASA
1	3413636	38	K	120	I
2	3455061	70	E	58	II
3	3193502	46	K	70	II
4	3384295	69	K	75	I
5	3425414	45	K	55	I
6	3387242	30	E	62	II
7	902875	69	E	60	I
8	3447941	44	E	95	I
9	3453682	56	K	68	II
10	3035265	63	E	80	I
11	810698	70	E	80	II
12	3420094	33	K	55	I
13	3404079	62	E	54	II
14	3464868	70	K	70	II
15	3474988	34	K	63	I
16	3411053	40	K	50	I
17	3509529	68	E	75	I
18	3362951	41	K	56	I
19	3161145	68	K	66	II
20	3467159	64	E	100	II



**Tablo 4 : Fentanyl + Etomidat LE grubu hasta özellikleri**

Sıra No	Protokol	Yaş	Cinsiyet	Ağırlık	ASA
1	3447247	57	E	80	I
2	3443455	70	E	70	I
3	2017769	42	K	90	I
4	800530	39	E	67	II
5	3455910	67	E	73	II
6	3441981	56	K	74	II
7	3458486	33	K	80	I
8	3432585	55	K	63	II
9	3476710	41	E	65	I
10	3465998	53	K	70	I
11	3257850	60	K	60	II
12	3502332	39	E	68	I
13	3502832	61	K	115	I
14	844499	63	K	63	II
15	3495039	70	K	64	I
16	3071692	61	E	70	II
17	3506017	62	K	65	II
18	3494774	43	E	72	II
19	3501296	60	K	70	II
20	822921	68	K	73	II

## D- BULGULAR

Çalışmamız Aralık 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplam 80 olgu üzerinde yapıldı. Etomidat propilen glikol uygulanan grup Grup I, Etomidat lipid emülsiyon uygulanan grup Grup II, Fentanil + Etomidat propilen glikol uygulanan grup Grup III ve Fentanil + Etomidat lipid emülsiyon uygulanan grup ise Grup IV olarak tanımlandı. Grupların her birindeki olgu sayısı 20 dir.

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, ağırlıkları ve ASA skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Demografik özellikler tablo 5'de özetlenmiştir.

**Tablo 5:Hastaların demografik özellikleri**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Grup III</b>	<b>Grup IV</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	48,00 $\pm$ 15,22	50,01 $\pm$ 11,23	48,03 $\pm$ 13,21	49,00 $\pm$ 16,51
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	12/8	10/10	11/9	12/8
<b>Ağırlık (kg)</b>	69,02 $\pm$ 11,34	70,23 $\pm$ 12,02	71,33 $\pm$ 13,11	71,45 $\pm$ 14,59
<b>ASA (I/II)</b>	10/10	12/8	11/9	9/11

Olguların yaşları 15 ile 70 arasında değişmekte olup ortalama yaş 49,00 $\pm$ 16,51'dir. Olguların kiloları 50 ile 120 arasında değişmekte olup ortalama 71,45 kilodur. 41 olgunun ASA skoru I (%50,07), 39 olgunun ASA skoru II'dir (%49,03).

**Sistolik arter basıncı (SAB) (mmHg)**

**Tablo 6: Grup içi ve gruplar arası SAB karşılaştırması**

SAB	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		P
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Başlangıç	130,90	17,26	144,15	23,20	138,05	23,11	138,75	13,64	<b>0,216</b>
İndüksiyon sonrası	117,45	14,19	139,85	23,32	121,25	23,67	122,35	22,78	<b>0,007*</b>
	‡				‡		‡		*
Ent. Sonrası 1. dk.	150,70	27,01	165,10	23,32	146,35	21,33	150,95	32,06	<b>0,131</b>
	‡		‡						
Ent. Sonrası 5. dk.	139,30	22,95	143,35	29,12	133,75	16,55	141,20	22,58	<b>0,600</b>
	†								
Ent. Sonrası 10. dk.	134,15	20,07	136,40	25,75	131,75	14,32	133,65	21,13	<b>0,916</b>
Ent. Sonrası 15. dk.	131,45	19,84	138,50	21,88	129,75	12,01	139,95	17,65	<b>0,210</b>
Ent. Sonrası 30. dk.	132,85	17,16	139,95	27,34	128,15	11,38	142,85	16,51	<b>0,068</b>

\*\* Gruplar arası karşılaştırmalarda  $p < 0,01$  ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi karşılaştırmalarda  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi karşılaştırmalarda  $p < 0,01$  ileri düzeyde anlamlı

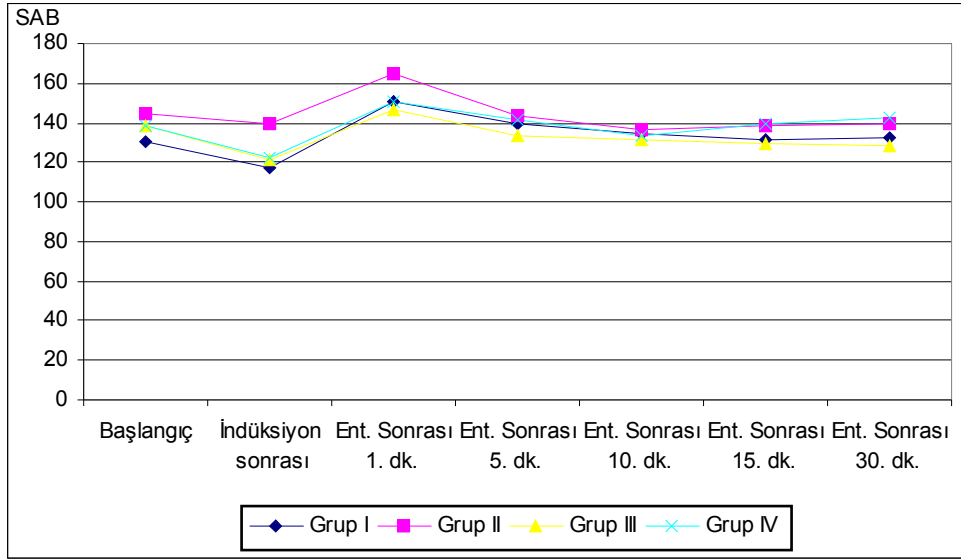
İndüksiyon sonrası dört grupta da SAB değerinde düşme kaydedilmiştir. Bu düşüş Grup II’de diğer gruplara göre daha küçük bir oranda olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,01$ ). Başlangıç, entübasyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk’lardaki SAB değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). (Tablo 6, Şekil 3).

**Grup I’de;** başlangıç SAB değerine göre indüksiyon sonrası SAB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0,01$ ). Başlangıç SAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk SAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p < 0,01$ ); entübasyon sonrası 5. dk SAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Başlangıç SAB değerine göre entübasyon sonrası 10. dk, 15. dk ve 30. dk SAB değerlerinde küçük artışlar görülmekle birlikte bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Grup II’de;** başlangıç SAB değerine göre indüksiyon sonrası SAB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Başlangıç SAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk SAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0,01$ ). Entübasyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk SAB değerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Grup III’te;** Başlangıç SAB değerine göre indüksiyon sonrası SAB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0,01$ ). Başlangıç SAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk SAB değerinde görülen artış ve entübasyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk SAB değerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Grup IV’te;** Başlangıç SAB değerine göre indüksiyon sonrası SAB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0,01$ ). Başlangıç SAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk, 5. dk, 15. dk ve 30. dk SAB değerinde görülen artışlar ve entübasyon sonrası 10. dk SAB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).



Şekil 3: Ölçüm zamanlarına göre SAB parametrelerinin dağılımı

## Diastolik arter basıncı (DAB) (mmHg)

Tablo 7: Grup içi ve gruplar arası DAB karşılaştırması

DAB	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Başlangıç	81,15	12,78	89,40	15,52	79,05	13,02	89,30	13,14	<b>0,030*</b>
İndüksiyon sonrası	72,55	19,60	92,45	19,91	78,95	16,92	77,70‡	12,41	<b>0,004*</b> *
Ent. Sonrası 1. dk.	93,20‡	19,48	104,30	22,02	99,35‡	20,58	103,75	26,13	<b>0,367</b>
Ent. Sonrası 5. dk.	92,00‡	24,54	95,00	22,42	88,30†	12,91	94,40	13,93	<b>0,680</b>
Ent. Sonrası 10. dk.	86,95†	18,31	90,40	15,39	87,90†	11,84	90,15	13,94	<b>0,859</b>
Ent. Sonrası 15. dk.	83,20	26,94	93,95	18,62	86,60†	10,29	90,10	19,61	<b>0,358</b>
Ent. Sonrası 30. dk.	84,30	15,21	93,85	20,95	86,85†	11,31	90,45	12,75	<b>0,235</b>

\* p<0,05 düzeyinde anlamlı \*\* Gruplar arası karşılaştırmalarda p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi karşılaştırmalarda p<0,05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi karşılaştırmalarda  $p < 0,01$  ileri düzeyde anlamlı

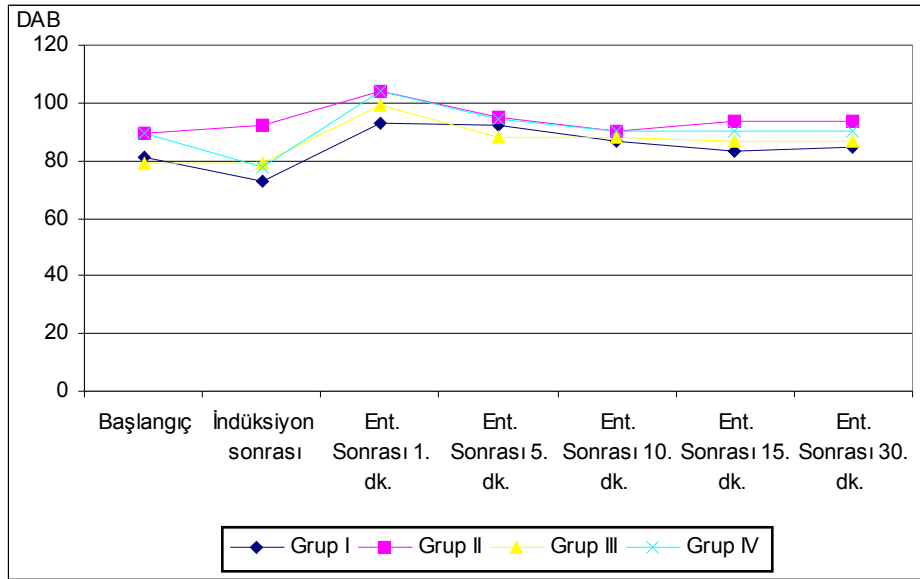
Gruplara göre başlangıç DAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ). Grup III'ün başlangıç DAB değeri Grup II ve Grup IV'ten anlamlı düzeyde düşüktür. Bu nedenle gruplar arasında istatistiksel bir çalışma yapılmamıştır. (Tablo 7, Şekil 4).

**Grup I'de;** başlangıç DAB değerine göre induksiyon sonrası DAB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p > 0,05$ ); başlangıç DAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk ve 5. dk DAB değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p < 0,01$ ); entübasyon sonrası 10. dk DAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Başlangıç DAB değerine göre entübasyon sonrası 15. dk ve 30. dk DAB değerlerinde küçük artışlar görülmekle birlikte bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ).

**Grup II'de;** diğer gruplardan farklı olarak başlangıç DAB değerine göre induksiyon sonrası DAB değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte klinik olarak anlamlı bir yükselme gözlenmiştir ( $p > 0,05$ ). Başlangıç DAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk DAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0,01$ ). Entübasyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk DAB değerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Grup III'te;** başlangıç DAB değerine göre induksiyon sonrası DAB değerinde küçük bir düşüş görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken; başlangıç DAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk DAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0,01$ ). Başlangıç DAB değerine göre entübasyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk DAB değerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ).

**Grup IV'te;** başlangıç DAB değerine göre induksiyon sonrası DAB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p < 0,01$ ); başlangıç DAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk DAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p > 0,01$ ). Başlangıç DAB değerine göre entübasyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk DAB değerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).



Şekil 4: Ölçüm zamanlarına göre DAB parametrelerinin dağılımı

### Ortalama arter basıncı (OAB) (mmHg)

Tablo 8: Grup içi ve gruplar arası OAB karşılaştırması

OAB	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		P
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Başlangıç	98,25	15,13	107,65	17,82	99,35	17,81	105,90	12,85	<b>0,173</b>
İndüksiyon sonrası	90,85†	12,84	108,20	21,66	93,00	19,64	90,65†	13,32	<b>0,004*</b> *
Ent. Sonrası 1. dk.	113,80	24,71	122,60	22,86	116,00	21,24	116,40	27,67	<b>0,693</b>
Ent. Sonrası 5. dk.	108,75	25,78	110,85	23,37	101,80	12,13	108,40	16,20	<b>0,521</b>
Ent. Sonrası 10. dk.	103,50	19,77	107,10	19,20	103,15	12,23	106,30	15,26	<b>0,843</b>
Ent. Sonrası 15. dk.	103,25	25,92	110,45	17,49	102,35	10,02	108,05	16,99	<b>0,458</b>
Ent. Sonrası 30. dk.	101,15	15,06	108,65	21,90	100,55	9,54	109,65	13,64	<b>0,139</b>

\*\* Gruplar arası karşılaştırmalarda p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi karşılaştırmalarda p<0,05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi karşılaştırmalarda  $p < 0,01$  ileri düzeyde anlamlı

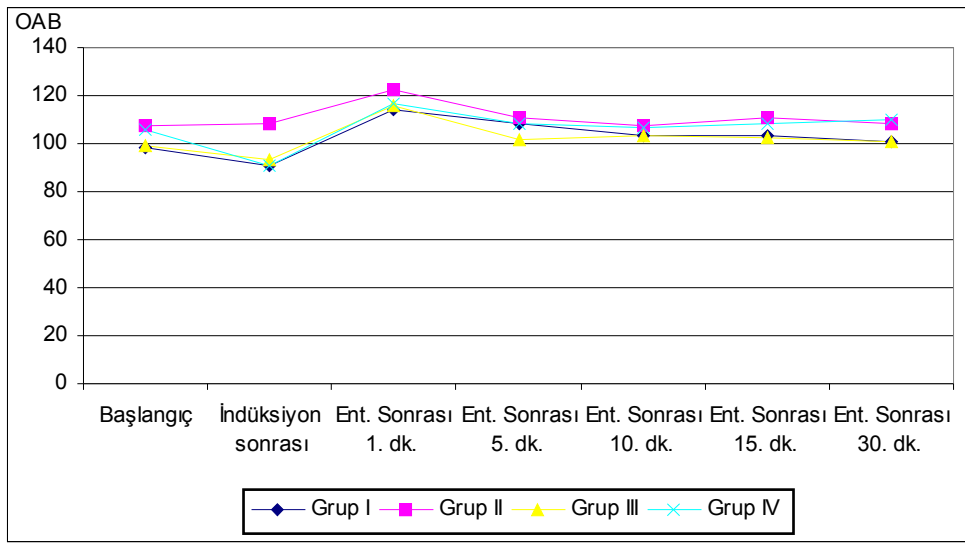
Gruplara göre başlangıç OAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p < 0,05$ ). İndüksiyon sonrası OAB değerlerinde Grup I, III ve IV'te beklenildiği gibi bir düşme var iken, Grup II'de klinik olarak anlamlı olmamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı sürpriz bir yükselme görülmüştür ( $p < 0,01$ ). Entübasyon sonrası tüm gruplarda OAB değerlerinde bir yükselme mevcuttur ancak entübasyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk'lardaki OAB değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ), (Tablo 8, Şekil 5).

**Grup I'de;** başlangıç OAB değerine göre indüksiyon sonrası istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ( $p < 0,01$ ). Entübasyon sonrası 1. dk ve 5. dk OAB değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunurken ( $p < 0,05$ ); başlangıç OAB değerine göre entübasyon sonrası 10. dk OAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Başlangıç OAB değerine göre entübasyon sonrası 15. dk ve 30. dk OAB değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ).

**Grup II'de;** başlangıç OAB değerine göre indüksiyon sonrası OAB değerinde, entübasyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk OAB değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Başlangıç OAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk OAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0,01$ ).

**Grup III'te;** başlangıç OAB değerine göre induksiyon sonrası OAB değerinde görülen düşüş ve entübasyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk OAB değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Başlangıç OAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk OAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

**Grup IV'te;** başlangıç OAB değerine göre induksiyon sonrası OAB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0,05$ ); başlangıç OAB değerine göre entübasyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk OAB değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 5: Ölçüm zamanlarına göre OAB parametrelerinin dağılımı**

## Kalp atım hızı (KAH)

**Tablo 9: Grup içi ve gruplar arası KAH karşılaştırması**

KAH									
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
<b>Başlangıç</b>	82,15	12,55	84,25	13,51	76,75	16,59	71,95	10,07	<b>0,021</b>
<b>İndüksiyon sonrası</b>	79,35	10,53	87,45	18,48	70,15†	16,39	72,00	13,52	<b>0,002*</b> *
<b>Ent. Sonrası 1. dk.</b>	91,40‡	14,60	100,25	16,51	84,65‡	13,94	82,55‡	13,21	<b>0,001*</b> *
<b>Ent. Sonrası 5. dk.</b>	87,15	13,96	88,60	11,32	78,05	9,82	74,15	14,56	<b>0,001*</b> *
<b>Ent. Sonrası 10. dk.</b>	82,30	13,35	85,60	15,47	75,10	9,52	73,40	14,43	<b>0,014*</b>
<b>Ent. Sonrası 15. dk.</b>	83,55	12,40	84,05	15,87	76,00	9,23	74,05	14,42	<b>0,035*</b>
<b>Ent. Sonrası 30. dk.</b>	79,80	12,27	82,55	10,56	77,95	10,65	74,85	15,62	<b>0,264</b>

\* p<0,05 düzeyinde anlamlı  
anlamlı

\*\* Gruplar arası karşılaştırmalarda p<0,01 ileri düzeyde

† Grup içi karşılaştırmalarda p<0,05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi karşılaştırmalarda p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Başlangıç KAH değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p<0,05).

İndüksiyon sonrası KAH değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup II'nin indüksiyon sonrası KAH değeri, Grup III ve Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0,01).

Entübasyon sonrası 1. dk KAH değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup II'nin entübasyon sonrası 1. dk KAH değeri, Grup III ve Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0,01).

Entübasyon sonrası 5. dk KAH değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). Grup II'nin entübasyon sonrası 5. dk KAH değeri, Grup III'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken (p<0,05); Grup IV'ün entübasyon sonrası 5. dk KAH değeri, Grup I ve Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür (p<0,01).

Entübasyon sonrası 10. dk KAH değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Grup II'nin entübasyon sonrası 10. dk KTA değeri, Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,05).

Entübasyon sonrası 15. dk KAH değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Grup II'nin entübasyon sonrası 15. dk KAH değeri, Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,05).

Entübasyon sonrası 30. dk KAH değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05), (Tablo 9, Şekil 6).

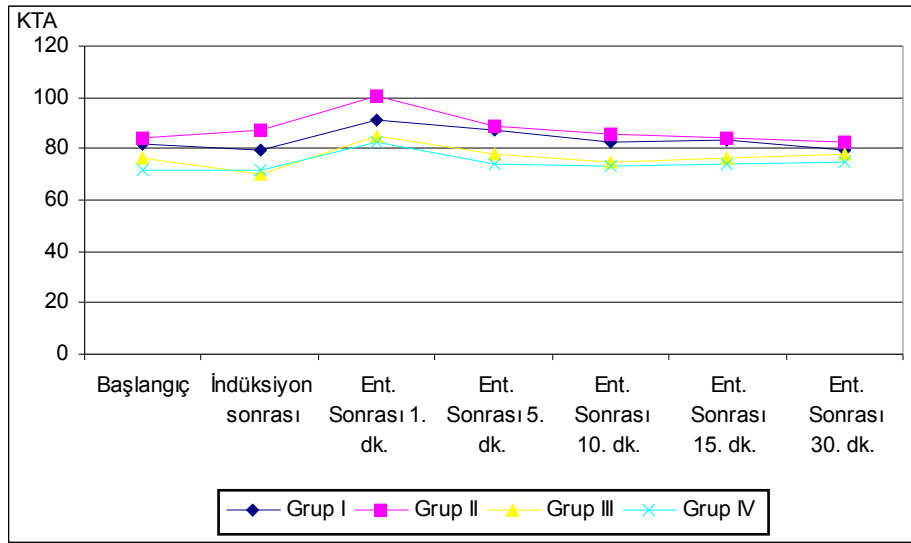
**Grup I'de;** başlangıç KAH değerine göre indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası 30. dk KAH değerlerinde görülen düşüşler ve entübasyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk KAH değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p>0,05); başlangıç KAH değerine göre entübasyon sonrası 1. dk KAH değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0,01).

**Grup II'de;** başlangıç KAH değerine göre indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası 5. ve 10. dk KAH değerlerinde görülen artışlar ve entübasyon sonrası 15. dk, 30. dk KAH değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p>0,05); başlangıç

KAH değerine göre entübasyon sonrası 1. dk KAH değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p<0,01$ ).

**Grup III'te;** başlangıç KAH değerine göre induksiyon sonrası KAH değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0,05$ ); entübasyon sonrası 1.dk KAH değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p<0,01$ ). Başlangıç KAH değerine göre ve entübasyon sonrası 5. ve 30. dk KAH değerlerinde görülen artışlar ve entübasyon sonrası 10. dk, 15. dk KAH değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Grup IV'te;** başlangıç KAH değerine göre induksiyon sonrası ve entübasyon sonrası 5. dk, 10. dk, 15. dk ve 30. dk KAH değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p>0,05$ ); başlangıç KAH değerine göre entübasyon sonrası 1. dk KAH değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ( $p<0,01$ ).



Şekil 6: Ölçüm zamanlarına göre KAH parametrelerinin dağılımı

## SPO<sub>2</sub> Değişimi

Tablo 10: Grup içi ve gruplar arası SPO<sub>2</sub> karşılaştırması

SPO <sub>2</sub>	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		P
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Başlangıç	98,05	0,69	97,50	0,69	97,40	1,27	97,30	1,13	<b>0,036*</b>
İndüksiyon sonrası	98,45†	0,60	98,00†	0,65	98,35‡	0,59	98,10‡	0,64	<b>0,087</b>
Ent. Sonrası 1. dk.	98,30	0,80	98,20‡	1,54	98,40‡	0,50	98,05‡	0,39	<b>0,080</b>
Ent. Sonrası 5. dk.	98,50†	0,95	98,45‡	0,89	98,35‡	0,49	98,20‡	0,70	<b>0,161</b>
Ent. Sonrası 10. dk.	98,40†	0,94	98,15‡	0,59	98,25†	0,79	97,90†	0,85	<b>0,090</b>
Ent. Sonrası 15. dk.	98,25	0,72	98,15‡	0,67	98,30†	0,66	97,80†	0,70	<b>0,087</b>
Ent. Sonrası 30. dk.	98,30	0,92	98,00†	0,73	98,20†	0,70	97,95†	0,99	<b>0,283</b>

\*  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı

† Grup içi karşılaştırmalarda  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi karşılaştırmalarda  $p<0,01$  ileri düzeyde anlamlı

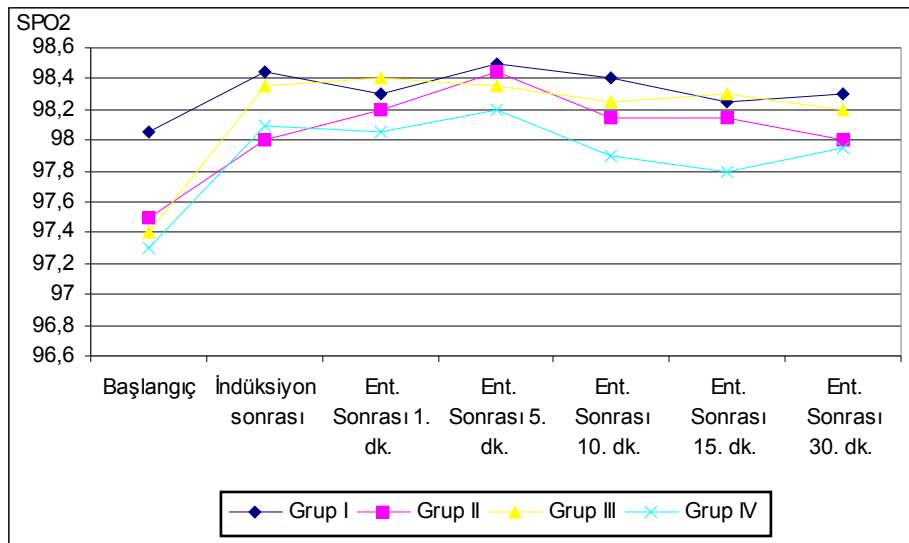
Başlangıç SPO<sub>2</sub> değerleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Ancak tüm başlangıç SPO<sub>2</sub> değerleri 97,30'un üstünde olduğundan bu farklılık klinik olarak bir anlam ifade etmemekle birlikte sadece istatistiksel olarak bir farklılık söz konusudur. Bu nedenle gruplar arası SPO<sub>2</sub> karşılaştırması yapılmamış, grup içi karşılaştırmalarla yetinilmiştir. (Tablo 10, Şekil 7).

**Grup I'de;** başlangıç SPO<sub>2</sub> değerine göre indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 5. dk ve 10. dk SPO<sub>2</sub> değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0,05$ ); başlangıç SPO<sub>2</sub> değerine göre entübasyon sonrası 1. dk, 15. dk ve 30. SPO<sub>2</sub> değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Grup II'de;** başlangıç SPO<sub>2</sub> değerine göre indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası 30. dk SPO<sub>2</sub> değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0,05$ ); başlangıç SPO<sub>2</sub> değerine göre entübasyon sonrası 1. dk, 5. dk, 10. dk ve 15. dk SPO<sub>2</sub> değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

**Grup III'te;** başlangıç SPO<sub>2</sub> değerine göre indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası 1. dk ve 5. dk SPO<sub>2</sub> değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p<0,01$ ); başlangıç SPO<sub>2</sub> değerine göre entübasyon sonrası 10. 15. dk ve 30. dk SPO<sub>2</sub> değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Grup IV'te;** başlangıç SPO<sub>2</sub> değerine göre indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası 1. dk ve 5. dk SPO<sub>2</sub> değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ( $p<0,01$ ); başlangıç SPO<sub>2</sub> değerine göre entübasyon sonrası 10. 15. dk ve 30. dk SPO<sub>2</sub> değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



Şekil 7: Ölçüm zamanlarına göre SPO<sub>2</sub> parametrelerinin dağılımı

## Kooperasyon ve Kirpik Refleksi

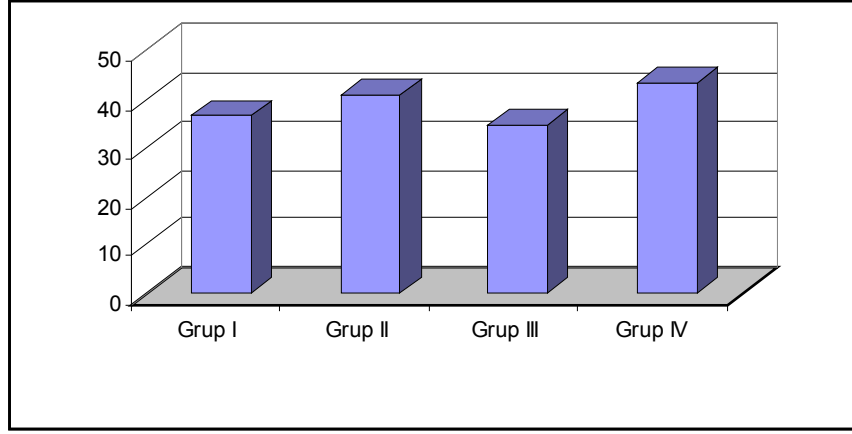
**Tablo 12: Hipnotik ilacın yapılışı sırasında/sonrasında kooperasyon ve kirpik refleksi kaybolma zamanının değerlendirmesi**

	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	
<b>Kooperasyon kaybolma zamanı</b>	36,65	10,70	40,85	7,22	34,75	12,62	43,25	7,22	<b>0,029*</b>
<b>Kirpik refleksi kaybolma zamanı</b>	46,75	7,70	51,80	9,94	43,00	14,13	55,30	7,64	<b>0,001*</b> *

\* p<0,05 düzeyinde anlamlı

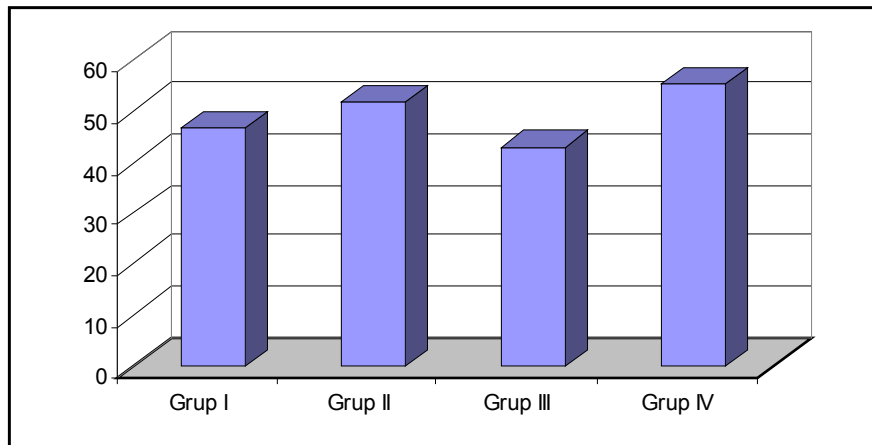
\*\* p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Gruplara göre kooperasyon kaybolma zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Grup III'ün kooperasyon kaybolma zamanı, Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,05), (Tablo12, Şekil 8).



**Şekil 8: Gruplara göre kooperasyon kaybolma zamanlarının dağılımı**

Gruplara göre kırpik refleksinin kaybolma zamanları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,01$ ). Grup III'ün kırpik refleksinin kaybolma zamanı Grup II'den anlamlı düzeyde kısarken ( $p < 0,05$ ); Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı kısadır ( $p < 0,01$ ). Grup I'in kırpik refleksinin kaybolma zamanı, Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p < 0,05$ ), (Şekil 9).



**Şekil 9: Gruplara göre kirpik refleksi kaybolma zamanlarının dağılımı**

**Miyoklonus**

**Tablo 13: Miyoklonik aktivite**

Miyoklonik aktivite	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yok	5	25,0	3	15,0	11	55,0	11	55,0	0,087
Hafif	11	55,0	8	40,0	6	30,0	6	30,0	
Orta	1	5,0	4	20,0	2	10,0	1	5,0	
Şiddetli	3	15,0	5	25,0	1	5,0	2	10,0	

Miyoklonus dereceleri bakımından dört grup birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Miyoklonus gözlenen hasta sayısı bakımından karşılaştırıldığında Grup III ve IV'teki miyoklonus sayısı, Grup I ve II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p<0,05$ ), (Tablo 13).

**Çene Gevşemesi**

**Tablo 14: Çene gevşemesi**

Çene gevşemesi	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Tam</b>	15	75,0	7	35,0	16	80,0	15	75,0	<b>0,021</b> *
<b>Orta</b>	5	25,0	11	55,0	4	20,0	5	25,0	
<b>Gevşeme yok</b>	-	-	2	10,0	-	-	-	-	

\* p<0,05 düzeyinde anlamlı

Gruplara göre çene gevşemesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05). Grup II’de tam çene gevşeme oranı (% 35); Grup I (% 75), Grup III (% 80) ve Grup IV’ten (% 75) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,05), (Tablo 14).

## Lokal Tolerans

**Tablo 11: Hipnotik ilacın verilışı esnasındaki lokal tolerans değerlendirmesi**

	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Ağrı hissi</b>	7	35,0	1	5,0	5	25,0	5	25,0	<b>0,142</b>
<b>Yanma hissi</b>	7	35,0	4	20,0	6	30,0	2	10,0	<b>0,254</b>
<b>Soğukluk hissi</b>	-	-	1	5,0	-	-	-	-	-
<b>Kasılma hissi</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Hipnotik ilacın verilışı esnasındaki ağrı hissi varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Olguların çoğunluğunda ağrı hissi görülmediği görülürken; en çok ağrı hissedilen grubun Grup I (% 35); en az ağrı hissedilen grubun Grup II (% 5) olduğu görülmektedir.

Hipnotik ilacın verilışı esnasındaki yanma hissi varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Olguların çoğunluğunda yanma hissi görülmezken; en çok yanma hissedilen grubun Grup I (%35); en az yanma

hissedilen grubun Grup IV (% 10) olduğu görülmektedir. Grup II'de yalnızca 1 (% 5) olguda soğukluk hissi görülürken; kasılma hissi hiçbir olguda görülmemiştir (Tablo 11).

## Venöz Komplikasyonlar

**Tablo 15: Venöz komplikasyonlar**

Venöz komplikasyonlar	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Venöz ağrı	2	10,0	2	10,0	2	10,0	1	5,0	<b>0,926</b>
Sertleşme	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kızarıklık	1	5,0	1	5,0	1	5,0	-	-	<b>0,792</b>

Grup I, Grup II ve Grup III'te 2'şer olguda ve Grup IV'te yalnızca 1 olguda venöz ağrı görülürken; gruplardaki hiçbir olguda sertleşme görülmemiştir. Grup I, Grup II ve Grup III'te 1'er olguda kızarıklık görülürken; Grup IV'te kızarıklık görülmemiştir. Venöz komplikasyonlar Grup IV'te Grup I,II ve III'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 15).

## E – TARTIŞMA

Etomidat bir imidazol türevidir. İmidazol halkası, asidik solüsyonlarda suda çözünürlük ve fizyolojik pH'da yağda çözünürlük sağlar. Sudaki solüsyonun enjeksiyonu çok ağırlı olduğundan %35 propilen glikol içerisinde çözülmüş formları kullanılmaya başlanmıştır. Bu formun yoğun osmolalitesi nedeni ile enjeksiyon ağrısını ancak kısmen azalttığı, miyoklonik aktivite üzerine ise olumlu bir etkisi olmadığı bulunmuştur.

Yan etkileri en aza indirmek amacı ile etomidatın orta ve uzun zincirli trigliseridlerden oluşan lipid emülsiyon içinde çözülmüş formu geliştirilmiştir. Bu emülsiyonun osmolalitesi yaklaşık 380 mosm/lt ve pH'ı 6 ile 8,5 aralığındadır. Lipid emülsiyon formunda enjeksiyon ağrısı ve diğer venöz komplikasyonların propilen glikol içinde çözülmüş etomidat formuna göre daha az görüldüğü, miyoklonik aktivitenin ise benzer oranlarda olduğu yapılan birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda, etomidata bağlı görülen istenmeyen yan etkileri en az düzeye indirmek için opioid kullanımının önemi vurgulanmıştır.

Doenicke ve Ark'larının (61) yaptığı bir çalışmada 100 hasta arasından rastgele seçilen 50 hastaya induksiyonda 0,3 mg/kg etomidat propilen glikol, diğer 50 hastaya da 0,3 mg/kg etomidat lipid emülsiyon iv olarak 60 sn. içerisinde uygulanmış ve farklı iki solüsyon içerisindeki etomidat hemodinamik stabilite açısından karşılaştırılmıştır. Sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları ve kalp atım hızı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Vanacker ve Ark'larının (62) yaptığı çalışmada 110 hasta arasından rastgele seçilen 55 hastaya induksiyonda 0,3 mg/kg etomidat propilen glikol, diğer 55 hastaya da 0,3 mg/kg etomidat lipid emülsiyon 30 sn içerisinde iv olarak uygulanmış ve induksiyon kalitesi açısından iki grup karşılaştırılmıştır. Anestezi induksiyonundan bir saat önce premedikasyon olarak oral yol ile 2,5 mg lorezepam verilmiş, induksiyonda ise etomidattan hemen önce 2,5 mg/kg alfentanil uygulanmıştır. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak hemodinamik stabilite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

LG.Delima ve Ark'larının (63) yaptığı hipertansif hastalarda entübasyona hemodinamik yanıtın önlenmesinde etomidatın alfentanil ile kombine edildiği bir çalışmada, 60 mg/kg alfentanil sonrası 0,3 mg/kg etomidat verilen grupta, bu kombinasyonun karşı taraf koldan alınan kan örneğindeki noradrenalin seviyesindeki artışı önlediği ve hemodinamik stabiliteyi sağladığı gösterilmiştir.

Kevin ve Ark'larının (63) yaptığı etomidatın acil havayolu sağlanması sırasındaki kullanımı ile ilgili 112 vakalık bir çalışmada iv yoldan verilen 0,3 mg/kg dozda etomidatın ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı üzerinde belirgin bir değişim yapmadığı gösterilmiştir.

Kulka ve Ark'larının (65) yaptıkları 100 hastalık bir çalışmada, etomidatın lipid emülsiyon içerisindeki formunun indüksiyondaki kalitesi ve propilen glikol ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada indüksiyondan hemen önce fentanil kullanılmış ve sonuçta lipidli formun ortalama arter basıncı ve kalp atım hızları üzerine etkisinin minimal olması nedeni ile kardiyovasküler sistem açısından daha avantajlı olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmaları ve sonuçlarını değerlendirdiğimizde, etomidatın kardiyovasküler sistem stabilizasyonu açısından anestezi indüksiyonunda kullanılmasının uygun olduğu, propilen glikol ve lipid emülsiyon grupları arasında hemodinamik stabilite açısından anlamlı bir fark bulunmadığı görülmektedir. İndüksiyonda etomidata opioid eklenmesi hemodinamik stabiliteyi sağlamaya yardımcı olmaktadır. Bizim çalışmamızda da endotrakeal entübasyon sonrası sistemik arter basıncı ve kalp atım hızındaki artış opioid eklenmeyen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iken, fentanil eklenen gruplarda bu artış anlamlı bulunmamıştır. Özellikle fentanil eklenen lipid emülsiyon grubunda hemodinamik değişim minimal düzeydedir ve bu lipid emülsiyon grubunun propilen glikol grubuna karşı bir üstünlüğü olarak görülmektedir.

Doenicke'nin çalışmasında propilen glikol grubunda %14 hastada hafif, %8 hastada orta, %14 hastada şiddetli derecede olmak üzere toplam %36 hastada enjeksiyon ağrısı gözlenmiş, lipid emülsiyon grubunda ise hiçbir hasta enjeksiyon ağrısından şikayet etmemiştir (61). Bizim çalışmamızda propilen glikol grubundaki hastaların %25'inde ağrı, %30'unda yanma olmak üzere toplam %55 hastada, lipid emülsiyon grubundaki hastaların ise %25'inde ağrı, %10'unda yanma olmak üzere toplam %35 hastada iv enjeksiyon sırasında yan etki gözlenmiştir.

Her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde propilen glikol grubunda enjeksiyon sırasında duyulan rahatsızlığın daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak Doenicke'nin çalışmasında lipid emülsiyon grubunda hiçbir hastada enjeksiyon ağrısının görülmemesi, bizim çalışmamızdakine göre daha geniş lümenli (17 G) bir iv kanül ile açılan damar yolunun kullanılmasına bağlanabilir. Ayrıca araştırmacının iv enjeksiyon sırasında hastaya sorduğu 'hafif, orta, şiddetli' tarzındaki soruların bizim çalışmamızdaki sorulardan farklı olması nedeni ile hasta tarafından duyulan rahatsızlık farklı biçimlerde ifade edilmiş olabilir.

Vanacker'in çalışmasında propilen glikol grubunda %14,5 hastada, lipid emülsiyon grubunda %5,4 hastada enjeksiyon ağrısı gözlenmiştir(62). Bu oranların bizim çalışmamıza göre oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bunda farklı grup bir opioid kullanmış olmalarının rolü olabilir. Ayrıca bizden daha geniş çaplı bir damar yolu kullanmaları veya el sırtından bulunamadığı zaman ön koldan damar yolu açmaları da bir etken olabilir. Biz ise çalışmamızda standart olarak her hastanın el sırtından damar yolu açmayı seçtik.

Altmayer ve Ark'larının (66) yaptığı 232 vakalık bir diğer çalışmada etomidatın lipid emülsiyon formundan enjekte edilen grupta enjeksiyon esnasında hiçbir spontan ağrı yakınması belirtilmemiştir. Enjeksiyon başladıktan 15 sn. sonra yapılan sorgulamada ise hastaların yalnızca %9,8'i enjeksiyon esnasında ağrı, kasılma ve yanma tarzında hafif bir rahatsızlıktan şikayet etmiştir. Bu oran bizim çalışmamızda %35 olarak bulunmuştur. Biz aradaki farkı çalışmamızda sadece el sırtı venini kullanmamıza, Altmayer'in ise %66,3 el sırtı, % 25,5 ön kol ve % 8,2 antekübital veni kullanmasına bağladık.

Suttmann ve Ark'larının (67) yaptığı bir çalışmada ise iv enjeksiyon ağrısı propilen glikol grubunda %50, lipid emülsiyon grubunda ise %0 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu oran 7/1 olarak bulunmuştur. Suttmann'ın çalışmasındaki oranın çok düşük olmasını ise yine bize göre daha geniş çaplı (17 G) bir damar yolu kullanmalarına bağladık.

Suttmann'nın çalışmasında değerlendirilen bir diğer parametre de maksimum hipnotik etkinin başlangıç süresidir. Gönüllülere 0,3 mg/kg iv etomidat uygulamasından sonra lipid emülsiyon ve diğer aköz etomidat preparatları arasında ilaç plazma düzeyleri ve sonuçta ortaya çıkan farmakokinetik parametreler açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Lipid

emülsiyon ile diğer preparatlar arasında yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ), maksimum hipnotik etki başlangıcı ve etki süreleri açısından benzerlik görülmektedir(67).

Çalışmamızda ise kooperasyon ve kirpik refleksi kaybolma zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmakla birlikte klinik olarak süreler benzer niteliktedir.

Vanacker, Doenicke ve Altmayer tarafından yapılan farklı klinik çalışmalarda, etomidatın lipid emülsiyon formunun iv enjeksiyonundan sonra ortalama indüksiyon süreleri ölçülmüş, ölçüt olarak da kirpik refleksinin kaybı seçilmiştir. Bu süre Vanacker'in çalışmasında 42.9 sn., Doenicke'nin çalışmasında 42.1 sn., Altmayer'in çalışmasında 48.1 sn olarak bulunmuştur (61,62,66). Bizim çalışmamızda ise bu süre 51 sn olarak ölçülmüştür.

Doenicke'nin çalışmasında propilen glikol grubunda miyoklonus görülen hasta oranı %32 olarak bulunurken, bu oran lipid emülsiyon grubunda %38 olarak bulunmuştur(61). Bu çalışmada indüksiyonda fentanil kullanılmıştır.

Suttman ise çalışmasında herhangi bir opioid kullanmadan iki ayrı etomidat formunu karşılaştırmış, bu çalışmada miyoklonik aktivite propilen glikol grubunda %100, lipid emülsiyon grubunda ise %90 oranında gözlenmiştir(67).

Bizim çalışmamızda miyoklonus görülen hasta sayısı propilen glikol grubunda %75, lipid emülsiyon grubunda %85'tir. Fentanil eklendiği zaman ise bu oran her iki grupta da %45'e düşmektedir. Çalışmamız fentanilin miyoklonik aktivite üzerindeki etkisini göstermesi açısından her iki çalışma ile benzerlik göstermektedir.

S.Khalil ve Ark'larının (68) yaptıkları bir çalışmada opioidlerin etomidata bağlı gelişen miyoklonik aktivite üzerine etkileri araştırılmıştır. 0,3 mg/kg dozda iv verilen etomidat sonrası gözlenen miyoklonus oranları karşılaştırıldığında salin verilen grupta bu oran %90 iken, opioid verilen grupta %25 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak opioidlerin etomidata bağlı miyoklonusun sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir.

Helness ve Ark'larının (69) yaptıkları benzer bir çalışmada da fentanilin etomidata bağlı miyoklonus insidansını azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Kortilla ve Ark'larının (70) yaptığı bir çalışmada etomidat ve tiopental ile, fentanil veya diazepam eklenmiş kombinasyonları enjeksiyon ağrısı ve istemsiz kas hareketleri açısından karşılaştırılmıştır. 104 olguluk bu çalışmada etomidat grubunda fentanil ve diazepam kullanılmasına rağmen, enjeksiyon ağrısı fentanil eklenmiş grupta %32, diazepam eklenmiş grupta %53 olarak bulunmuştur. Tiopental grubunda ise herhangi bir enjeksiyon ağrısına rastlanmamıştır. İstemsiz kas hareketlerinin sıklığı ise fentanil eklenmiş gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Carlos ve Ark'larının (71) yaptığı benzer bir çalışmada da premedikasyonun etomidat anestezisine etkileri araştırılmıştır. Çalışmada elektif ameliyat için hazırlanan 74 hasta arasından rastgele seçilen bir gruba premedikasyon uygulanmamış, diğer iki gruba fentanil veya diazepam ile premedikasyon uygulanmıştır. Sonuçta; fentanil veya diazepam eklenen gruplarda miyoklonus sıklığında belirgin bir azalma gözlemlendiği, enjeksiyon ağrısının ise premedikasyondan fazla etkilenmediği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da miyoklonus gözlenen hasta sayısı fentanil eklenen gruplarda anlamlı düzeyde düşüktür. Ancak fentanilin enjeksiyon ağrısına etkisi değerlendirildiğinde, fentanil eklenmiş gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir düşüşe rastlanmamıştır. Bulduğumuz bu sonuçlar yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Vanacker'in çalışmasında hastalara etomidatın propilen glikol ve lipid emülsiyon içinde çözülmüş formları iv olarak uygulanmış, postoperatif tromboflebit bulguları açısından karşılaştırılmış, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak tromboflebit bulguları her iki grupta da %30 oranında hastada gözlenmiştir(62). Bu oran bizim çalışmamıza göre oldukça yüksek bir orandır. Biz çalışmamızda postoperatif tromboflebit oranını %5-15 arasında bulduk. Vanacker'de bu oranın yüksek olmasını iv enjeksiyonunun 30 saniyede yapılmış olmasına bağladık. Çalışmamızda iv enjeksiyon süremiz 60 sn. idi. P.Ostwald ve A.Doenicke'nin birlikte yaptıkları bir çalışmada etomidatın gücü ve toksisitesinin enjeksiyonun hızı ile doğru olarak arttığı gösterilmiştir.(72) Bu bulgu bizim çalışmamız ile Vanacker'in çalışmasındaki farklı sonuçlara açıklık getirmektedir.

P.Ostwald ve Doenicke'nin (72) yaptıkları çalışmada, etomidatın lipid emülsiyon içindeki formunun kullanımı ile, enjeksiyon ağrısı ve venöz irritasyonun büyük oranda azaldığı ancak miyoklonik aktivite üzerine olumlu bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

J.Mass ve Ark'larının (73) bir çalışmasında 0,3 mg/kg etomidat, iki farklı solüsyon içerisinde, iki farklı gruba 30 sn. içinde iv yoldan uygulandığında hemodinamik stabilite açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak lokal venöz tolerans ve postoperatif venöz irritasyona bağlı tromboflebit bulguları açısından karşılaştırma yapıldığında lipid emülsiyonunun enjeksiyon ağrısını ve tromboflebit görülme oranını azalttığı gösterilmiştir.

R.Hoerneche ve Doenicke'nin (74) yaptığı bir çalışmada lipid emülsiyon formunda, enjeksiyon ağrısı ve tromboflebit bulgularına daha az rastlandığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da enjeksiyon ağrısına lipid emülsiyon grubunda daha az rastlanmaktadır. Bu açıdan Mass ve Hoerneche'nin çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur. Ancak postoperatif tromboflebit bulgusu çalışmamızda ilk üç grupta %15 oranında, fentanil eklenmiş lipid emülsiyon grubunda ise % 5 oranında görülmüştür.

Roizen ve Ark'larının (75) yaptığı bir çalışmada, premedikasyon yapılmayan ve herhangi bir opioid kullanılmayan 20 hastaya 0,3 mg/kg dozda etomidat iv yoldan uygulanmış, enjeksiyon ağrısı ve venöz irritasyon bulguları lipid emülsiyon grubunda propilen glikol grubuna göre daha düşük oranda gözlenmiştir.

Biz de etomidatın lipid emülsiyon formunun fentanil ile birlikte uygun doz ve sürede, geniş lümenli bir damar yolundan verildiği takdirde enjeksiyon ağrısı ve postoperatif venöz komplikasyonları azaltacağı kanaatindeyiz.

## F-SONUÇ

Etomidatın propilen glikol ve lipid emülsiyon içerisinde çözünmüş formlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada; her iki formun da peroperatif dönemde iyi bir hemodinamik stabilite sağladığı gözlenmiştir.

İndüksiyonda beraber kullanılan fentanilin hemodinamik stabiliteyi daha iyi sağladığı, aynı zamanda etomidata bağlı oluşan miyoklonus oranını da azalttığı gözlenmiştir.

Etomidatın lipid emülsiyon formunda, iv enjeksiyon esnasında gözlenen lokal venöz hassasiyet ve postoperatif oluşabilen venöz komplikasyonlar propilen glikol formuna oranla daha az gözlenmiştir.

Fentanilin iv enjeksiyon esnasındaki lokal venöz hassasiyeti azaltması açısından anlamlı bir bulgu gözlenmemiştir. Ancak fentanil ile birlikte verilen lipid emülsiyon formunda postoperatif venöz komplikasyonlara daha az rastlanmıştır.

Sonuç olarak; etomidatın lipid emülsiyon formu ile, propilen glikol formuna oranla indüksiyonda daha az lokal venöz hassasiyet ve postoperatif daha az venöz komplikasyonlar gözlenmektedir. Miyoklonik aktivite açısından ise propilen glikol formuna bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Anestezi indüksiyonunda etomidat ile birlikte fentanil kullanılması, etomidata bağlı oluşan miyoklonik aktiviteyi azaltmaktadır.

Biz etomidatın lipid emülsiyon formununun fentanil ile birlikte uygun doz ve sürede, geniş lümenli bir damar yolundan verildiği takdirde enjeksiyon ağrısı, miyoklonus ve postoperatif venöz komplikasyonları azaltacağı kanaatindeyiz.

## G-ÖZET

Çalışmamız elektif ameliyatları planlanan 15-70 yaş arası, fiziksel durumu ASA I-II olan 80 hasta da uygulandı. Çalışmada etomidatın propilen glikol ve lipid emülsiyon içinde çözünmüş formları ile bunların fentanil eklenmiş kombinasyonlarının entübasyona hemodinamik yanıt, venöz iritabilite ve miyoklonik aktivite üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar rastgele 4 gruba ayrıldı ve operasyondan 30 dk önce 0,5 mg Atropin Sülfat, 10 mg diazepam ile im premedikasyon uygulandı. İndüksiyonda Grup 1'e etomidat propilen glikol, Grup 2'ye etomidat lipid emülsiyon, Grup 3'e fentanil + etomidat propilen glikol, Grup 4'e fentanil + etomidat lipid emülsiyon uygulandı. Etomidat 0,3 mg/kg dozda, fentanil 2 mcg/kg dozda iv olarak verildi. Hipnotik ilacın verilmiş süresi 60 sn olarak belirlendi.

İndüksiyon esnasında hastalara el sırtında ağrı, yanma, soğukluk ve kasılma olup olmadığı soruldu. Kooperasyon ve kirpik refleksi kaybolma zamanı ölçüldü ve bu esnada miyoklonik aktivite gelişip gelişmediği gözlemlendi. Kas gevşetici olarak 0,1 mg/kg dozda vecuronium bromür kullanıldı ve entübasyon esnasında çene gevşekliği değerlendirildi.

İndüksiyon sonrası SAB, DAB, OAB, KAH ve SPO<sub>2</sub> ölçümleri yapıldı ve ölçümler 1., 5., 10., 15., ve 30. dk'larda tekrarlandı. Hastalar postop. 3 gün tromboflebit bulguları açısından takip edildi.

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, ağırlıkları ve ASA skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Entübasyon sonrası 1. dk'da SAB'da görülen artış propilen glikol ve lipid emülsiyon gruplarında ileri düzeyde anlamlı iken, fentanil eklenen gruplardaki artış anlamlı bulunmamıştır. SAB ve DAB açısından indüksiyon sonrası en fazla düşüş propilen glikol grubunda gözlenmiştir.

Tüm gruplarda entübasyon sonrası 1.dk'da KAH'da görülen artış ileri düzeyde anlamlı iken, en düşük düzeyde artış fentanil eklenmiş lipid emülsiyon grubunda gözlenmiştir.

İndüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası SPO<sub>2</sub> değerleri açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Enjeksiyona gösterilen lokal tolerans açısından gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında en fazla ağrı ve yanma hissi propilen glikol grubunda gözlenmiştir. Lipid emülsiyon ve fentanil eklenen gruplar arasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kooperasyon ve kirpik refleksi kaybolma zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Miyoklonus dereceleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Miyoklonus gözlenen hasta sayısı ise fentanil eklenen gruplarda anlamlı düzeyde düşüktür.

Venöz komplikasyonlar açısından yapılan karşılaştırmada tromboflebit bulguları fentanil eklenmiş lipid emülsiyon grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak; etomidatın lipid emülsiyon formu ile, propilen glikol formuna oranla indüksiyonda daha az lokal venöz hassasiyet ve postoperatif daha az venöz komplikasyonlar gözlenmektedir. Miyoklonik aktivite açısından ise propilen glikol formuna bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Anestezi indüksiyonunda etomidat ile birlikte fentanil kullanılması, etomidata bağlı oluşan miyoklonik aktiviteyi azaltacaktır.

Biz etomidatın lipid emülsiyon formunun fentanil ile birlikte uygun doz ve sürede, geniş lümenli bir damar yolundan verildiği takdirde enjeksiyon ağrısı, miyoklonus ve postoperatif venöz komplikasyonları azaltacağı kanaatindeyiz.

## H-KAYNAKLAR

1. Esener Z. Klinik Anestezi Logos Yayıncılık,Samsun, 2004, sf 97.
2. Morgan G, Maged S.M., Murray M.J., Clinical Anesthesiology 3th edition .The Mc Graw Hill Companies Inc,New York, 2002, p 172.
3. Baiker -Hemerlem M.Kenins P, Kikelleus H, et al: Investigations on the site of the central nervous action of the short acting hypnotic etomidate in cats-Anesthesist 28; 78, 1979.
4. Evans RH, Hill RG; GABA- mimetic action of etomidate. Experientia 34;1325, 1988.
5. H.Sonntag; Intravenöse Hypnotika und Anaesthetika In; A.Doenicke, D. Kettler, W. F. List, J.Tornow , D. Thomson; Anaesthesiologie, Berlin Heidelberg, 1992, pp 61-65.
6. Janssen PAJ, Niemegeers CJE; Marsboom RPH; Etomidate, R-(+)-Ethyl-I-( $\alpha$ -methylbenzyl)imidazol-5- carboxylate, Anzneim Forsch 21; 1234,1971.
7. Monographie Etomidat Bundesanzeiger 43; 101,1991.
8. R. Larsen; Anaesthesia (4. Auflage) Urban and Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore,1994, s.217-219.
9. H.Sonntag; Intravenöse Hypnotika und Anaesthetika In; A. Doenicke. D. Ketler; Anaesthesiologie, Berlin 1992, p 65.
- 10.Patschke D, Bruckner JB, Eberlein JH, et al ; Effects of Althesin, Etomidate and Fentanyl on haemodynamics and myocardial oxygen consumption in man. Can. Anaesth J 24; 57,1977.
- 11.Hempelmann G; Oster W. Etal ; Haemodynamic effects of etomidate – a new hypnotic- in patients with myocardial insufficiency,Etomidate, Edited by Doenicke A, Berlin,1977, pp 31-48.

12. Morguarat B, Waibel H, Bruckner YD; The influence of etomidate on ventilation and gas change. Edited by Doenicke A, Berlin 1977, p113-118.
13. Morgan M, Lumley J, Whitmon JG; Respiratory effects of etomidate Br. J. Anaesth. 49; 233, 1977.
14. Hempelman G, Seitz W, Piepen-Bnocke S; Kombination von Etomidate und Fentanyl, Anesthesist 26; 231, 1977.
15. Kalende Z; The use of etomidate as an induction agent in Fentanyl anesthesia, Etomidate. Edited by Doenicke A, Berlin, 1977, p130-139.
16. Mass E, Powell D, Gibson RM, et al; Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure, Br. J. Anaesth. 51; 346, 1979.
17. Renau AM, Vernheit J, Macrez P. et al; Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia in man, Br. J. Anaesth. 50; 1047, 1978.
18. Kugler J, Doenicke A, Laub M; The EEG after etomidate, Etomidate. Edited by Doenicke A. Berlin, 1977, pp31-48.
19. Morgan G, Maged SM, Murray M.J., Clinical Anaesthesiology 3th edition . The Mc. Graw Hill Companies Inc, New York, 2002, p 173.
20. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, Samsun, 2004, p 119.
21. Holdcraft A, Morgan M, Whitman JG et al ; Effects of dose and premedication on induction complications with etomidate. Br J. Anaesth. 48; 199, 1976.
22. Kuy B; A Clinical assessment of the use of etomidate in children. Br. J. Anaesth. 48; 207, 1976.
23. Renemon RS, Jonssen PAJ; The experimental pharmacology of Etomidate, a new patent short-acting intravenous hypnotic, Etomidate. Edited by Doenicke A, Berlin, 1977, pp 1-5.

24. Von Dardel O, Mebius C, Massberg T, Svensson B, Fat emulsion as vehicle for diazepam. *Br. J. Anaesth* 1983; 55, 41-7.
25. Bretschneider H. Osmolalities of commercially supplied drugs often used in Anaesthesia. *Anest. Analg.* 1987; 66,361-2.
26. Zacharias M, Clarke RSJ, Dundee JW; Etomidate, Trends in Intravenous Anesthesia. Edited by Aldrete JA, Stanley TM, Chiacago, Year Book Medical Publishers.1980, pp 173-187.
27. Heykants JP, Meuldermans WEG et al; Distribution, metabolism and excretion of etomidate; comparative study in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 216;113,1975.
28. Lehman AJ, Newmann HW, propylen glycol; rate of metabolism, absorbtion, and excretion, with a method for estimation in body fluids. *J. Pharmacal Exp Ther*1987; 60,312-22.
29. Monographie Etomidat Bundesanzeiger 43;102,1991.
30. Mayer M, Duenicke A, Nebauer AE, Propofol and Etomidate- Lipuro for induction of general anaesthesia. Haemodynamics, vasculer compatibility, subjective findings and postoperative nausea. *Anaesthesist* 1996; 45,1082-1084.
31. Kugler J, Doenicke A, Loub M. The EEG after etomidate. *Anaesthesial Wiederbelebung* 1977;106,31-48.
32. Carlos R, Innerority S. Effect of premedication on etomidate anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1979; 51,1159-1162.
33. Modica PA, Tempelhoff R, White PF .Pro-and anticonvulsant effects of anaesthetics. *Anesth. Analg.* 1990; 70, 433-444.
34. Sloan TB, Ranai AK, Toleikis JR, Kont A. Improvement of intraoperative somatosensory evoked potentials by etomidate. *Anaesth. Analg.* 1988; 67,582,585.

35. McPherson RW, Sell B, Traystman RJ. Effects of thiopental, fentanyl and etomidate on upper extremity somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986; 65,584-589.
36. Doenicke A, Kugler J, Penzal G, Loub M. Cerebral function under etomidate, a new nonbarbiturate iv hypnotic. *Anaesthesist* 1973; 22,357-366.
37. Reddy RV, Moorthy SS, Diedorg SF. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental and propofol. *Anesth. Analg* 1993; 77,1008-1011.
38. Doenicke A, Roizen MF, Kugler J, Kroll H, Foss J. Does "priming" decrease the incidence of myoclonus with etomidate? *Anesthesiology* 1997; 87, A 302.
39. Ghoneim MM, Yamada T, Etomidate ; a clinical and electroencephalographic comparison with thiopental. *Anaesth. Analg* 1977; 56,479-485.
40. Krieger W, Copperman J, Laxer KD. Seizures with etomidate anaesthesia . *Anaesth. Analg* 1985; 64,2116-1227.
41. Lowson S, Gent JP, Goodchild CS. Convulsive thresholds in mice during the recovery phase from anaesthesia induced by propofol, thiopental and etomidate. *Br J. Pharmacol* 1991; 102,879-882.
42. Poyne TA, Bleck TP. Status Epilepticus. *Crit Care Clinics*. 1987; 13,17-38.
43. Krieger W, Koerner M, Generalized grand mal seizure after recovery from uncomplicated fentanyl-etomidate anaesthesia. *Anaesth. Analg*. 1987; 66,284,285.
44. Ebrahim ZY, Deboer GE, Luders H, Hahn JF, Lesscer RP. Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anest. Analg*. 1986; 65,1004-1006.
45. Lea Febirger Endotracheal Anaesthesia Complications. Collins VJ. Editor; *Principles of Anesthesia*; 3 th edition, Philadelphia, 1993; Vol 1, 571-75.

46. Derbyshire DR, Chimelewski A, Fell D, Voter M, Achola K, Smith G, Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br. J. Anaesthesia* 55; 855-59, 1993.
47. Edwards N.D., Alford A.M., Dobson P.M.S., Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. *Br. J. Anaesthesia*. 67;235-237,1988
48. Millar Forbes A., Dally F.G. Acute hypertension during induction of anesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1970; 42,618.
49. Kaplan J.D., Schuster D.P.; Physiologic consequences of tracheal intubation. *Clinics in chest Medicine* 1991; Vol 12, No 3, 425-32.
50. Fox E.J., Sklar G.S.W., Hill C. H., King B.D.; Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47,524-25.
51. Martin D.E., Rosenberg H., Aukburg S.J., Low dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth. Analg.* 1982; 61,680-84.
52. Collins VJ., *Intravenous Anesthesia , Narcotic and Neuroseptic Agents . In principles of Anesthesia*, 3 th edition , Leo-Febriger, Philedelphia, 1993; Vol 1, second 26,712-722.
53. Barash MD; et al ; *Handbook of Clinical Anesthesia* 3 th edition Lipincott-Raven publishers, Philedelphia, 1997; 115-127.
54. Cartwright DP; Clinical experience with alfentanil infusion. *Br. J. Anesth.*, 1987, suppl. 1,39.
55. Stoelting R.K., *Opioid Agonist and Antagonist. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* 3 th edition, Lipincott-Rave Philadelphia 1999; 77-111.
56. Sear JW; Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the peroperative period. *Br. J. Anesth.* 1998; 81,38-50.

57. Jones MK, Vuang A, Grizzle MC. Haemodynamic effects of short acting mu-opioid analgesic, anesthetized dogs. *J.Pharmacol Exp. Ther* 1992, 263, 54-91.
58. Chaemmer B, Hertel S, Strom J, Carsen P.F.; Catecholamine response to laryngoscopy and intubation. *Anaesthesia* 1992;47,750-756.
59. Miller RD. *Anaesthesia* 5 th edition .Churchill Livingstone New York 200; Vol-1, 273-377.
60. Scott J.C., Ponganis K.V., Stanski D.R.; EEG quantitation of narcotic effect. Pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 398; 62,234-341.
61. A. Doenicke, A. Kugler, N. Vollmann, K. Toeger; Etomidate mit einem Lösungsvermittler Klinisch-experimentelle untersuchung zur venenverträglichkeit und Bioverfügbarkeit, *Anaesthesist* 39; 475-480,1990.
62. B. Vanacker, A. Wiebalck, H. Vanaken, L. Sermew, R. Basillon, A. Amery; Induktionsqualität und Nebennierenrindenfunktion. *Anaesthesist* 42,81-89,1993.
63. LGR Delima MD, C. Brunson, W. May. Stable induction of general anaesthesia and attenuation of hemodynamics and catecholamine responses to laryngoscopy and intubation in hypertensive patients with alfentanil and etomidate. *Anesth. Analg* 1997; 84-51, 5599.
64. Kewin Word, Susan Hart, John Kohler. The use of etomidate in acute airway management. *Crit Care Med* 1998, Vol 26., No 1.
65. P.J. Kukla, F. Bremer, J. Schüttler: Narkoseeinleitung mit etomidat in lipid emulsion . *Anaesthesist*. 42, 205-209,1993.
66. P. Altmayer, U. Grundmann, M. Ziehmer, R. Larsen; Vergleichende Wirksamkeits – und Verträglichkeitsuntersuchung einer neuen galenischen Zubereitung von etomidat. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 28, 415-419,1993.
67. H. Suttman, A. Doenicke, J. Kugler, M. Laub; Eine neue Zubereitung von etomidat in Lipidemulsion “Bioverfügbarkeit und Venenreizung” *Anaesthesist* 38; 421-423,1989.

68.S.Khalil, C. Honis, K. Lamson, C. Jennings,R.Ruiz, Can alfentanil decrease etomidate myoclonus? *Anesthesiology* V 77, No 3 A,1992.

69.Helmerts JH, Adam AA, Giezen J, Pain und myoclonus during induction with etomidate.A double-blind, controlled evaluation of the influence of droperidol and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1981; 32(2) ,141-7.

70.Kortilla K, Tammisra T, Aramau U, Comparison of etomidate in combination with fentanyl and diazem, with thiopentane as an induction agent for general anaesthesia. *Br. J Anaesth.* 1979 Dec;51(12); 1151-7.

71.Carlos R, Innerority S. Effect of premedication on etomidate anaesthesia. *Br J Anaesth.*1979 Dec; 51(12); 1159-62.

72. P.Ostwald, A. Doenicke, MF Roizen, J. Kugler. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology* vol 90, No: 1,1999.

73.J.Moss, A.Doenicke, R. Hoernecke. Etomidate in lipid emulsion prevents injection pain and phlebitis. *Anest. Analg.* 1997; 84; 51-5599.

74.R.Hoernecke,A.Doenicke. Lipid emulsion is superior to propylen glycol as a vehicle for etomidate.*Anesth v* 77, No 3 A, Sep A 346,1992.

75.M.F. Roizen , A.W.Doenicke, R.Hoernecke,W. Lorenz and P.Ostwald; Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *Br. J. Anaesthesia* 1999; 83,464-6.





