

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmakoloji Anabilim Dalı

44866

**SIÇAN DİYAFRAGMA FRENİK SİNİR PREPARATINDA  
PROPOFOLUN ETKİSİ VE NONDEPOLARİZAN  
NÖROMÜSKÜLER BLOKER DROGLARLA ETKİLEŞİMİ**

DOKTORA TEZİ

Ecz. Sibel ÖZYAZGAN

Danışman

**Prof. Dr. Zeki ÖZÜNER**

44866

İSTANBUL - 1995

## TEŐEKKÜR

*Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız ve Danışmanım Prof. Dr. Zeki Özüner'e, eğitimimde emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Esat Eşkazan ve Prof Dr. Cihat Küçükhüseyin'e, çalışmalarım sırasında yardımlarıyla katkıda bulunan arkadaşım Uzm. Dr. Arzu Denizbaşı'na ve Uzm. Dr. Öner Süzer'e teşekkürlerimi bildiririm.*

Ecz. Sibel Özyazgan

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Giriş.....	1
Genel Bilgiler .....	2
Gereç ve Yöntem .....	29
Bulgular.....	32
Tartışma.....	48
Özet.....	51
Summary .....	52
Kaynaklar.....	53

## GİRİŞ

Son yıllarda anestezi alanında farmakolojik gelişmeler drogun güvenliği, etki süresinin daha kısa olması, geri dönüşümün hızlı olması ve uygulanım kolaylığı üzerinde yoğunlaşmaktadır(8). Bu amaçlara yönelik geliştirilen droglardan biri de propofoldur. İntravenöz anestetik olarak kullanılan bu drog hem anestezinin başlatılması hem de sürdürülmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (35,38). Propofol İ.V. barbitüratlar gibi anesteziyi hızlı başlatır ve anesteziden uyanma da daha hızlı olur. Bu drog hızla metabolize olarak atıldığı için anestezi sonrası istenmeyen etkileri oldukça azdır. Ancak propofol kullanımında önemli bir sorun suda çözünürlüğünün az olmasıdır. Bu yüzden drog ilk piyasaya sunulduğunda Cremophor EL içinde çözülmüştür(6,18,19). Bu taşıyıcı madde istenmeyen anafilaktik reaksiyonlara ve anesteziye kullanılan nöromusküler blok yapıcı drogların etkisini artırmaya neden olmuştur. Cremophor EL süksametonyum ve panküronyum gibi non-depolarizan nöromuskuler blok yapıcı drogların etkisini artırmıştır (13,29,40).

Yeni piyasaya sürülen " Diprivan" preparatında propofol Cremophor EL taşıyıcısı içermemektedir. Şimdiye kadar klinik kullanımda Cremophor EL'den bağımsız propofolun nöromusküler blok yapıcı etkisi hakkında çelişkili araştırmalar vardır (12,20,43,). Bizim çalışmamızın amacı saf emülsiyon halindeki propofolun direkt olarak nöromusküler iletide blok yapıcı etkisinin olup olmadığı ve anesteziye birlikte kullanılan tubokürarin, atraküryum ve veküronyum gibi non-depolarizan nöromuskuler blok yapıcı drogların etkisini potansiyelize edip etmediğini göstermektir. Böyle bir etkinin var olması halinde bunun hangi dozlarda meydana geldiğini ve klinik kullanımda ne gibi sınırlamaları olacağını ortaya koymaktır.

## HÜCRE MEMBRANINDA DİNLENME POTANSİYELİ

Vücudun bütün hücrelerinde membranın iki tarafı arasında bir elektriksel potansiyel mevcuttur. Bu elektriksel potansiyeli hücre içi ve dışındaki iyonlar meydana getirir. Hücre içindeki ve dışındaki iyonların yoğunluğu incelendiğinde şöyle bir dağılım gözlenmektedir (21-22).

	Hücre Dışı	Hücre İçi
SODYUM.....	142 mEq/L	10 mEq/L
POTASYUM.....	5 mEq/L	141 mEq/L
KALSİYUM.....	5 mEq/L	1 mEq/L
MAGNEZYUM.....	3 mEq/L	58 mEq/L
KLOR.....	103 mEq/L	4 mEq/L
BİKARBONAT.....	28 mEq/L	10 mEq/L
FOSFATLAR.....	4 mEq/L	75 mEq/L
SULFAT.....	1 mEq/L	2 mEq/L

### Dinlenme membran potansiyeli : -70 mV

Potasyum hücre içinde en fazla yoğunlukta bulunan katyondur. Hücre içinde en yoğun anyonlar ise fosfat anyonlarıdır. Proteinler, polipeptidler ve bikarbonat iyonları hücre içinde bulunan diğer önemli anyonik bileşiklerdir. Hücre dışında bulunan sıvı intersiyel ve intravasküler kompartmanlarda birbirine benzer yapısal özellikler göstermektedir. Hücre dışı sıvısında en önemli katyonlar sodyum, magnezyum ve kalsiyum iken, en fazla bulunan anyonlar ise klor, fosfat, sulfat ve polipeptidlerdir.

Bu iyonların membranın iki tarafındaki farklı dağılımı, bir potansiyel farkı oluşturmaktadır. Bütün olarak ele alındığında hücre içi dışarıya göre daha negatif potansiyeldedir. Bu yüzden membranın dinlenme potansiyeli memelilerde değişik uyarılabilen hücre tiplerinde farklı olmak üzere -40 ve -100mV arasında değişmektedir (14).

Membrandaki bu iyonlar arası denge statik değil dinamik olarak devam etmektedir. İyonlar kendilerini membranın iki yönüne doğru hareket ettirmeye çalışan güçlerin etkisi altındadır (15,22).

Örneğin Cl<sup>-</sup> iyonları hücre dışında daha yoğun oldukları için konsantrasyon gradyanına göre hücre içine difüze olma eğilimindedirler. Hücre içi ise hücre dışına göre daha negatif elektrik yüklü olduğundan klor iyonları hücre dışına bu elektriksel gradyanla atılmaktadırlar.

Klor iyonlarının bu içe ve dışa doğru akımları eşit olduğundan bir denge kurulmaktadır.

Bu denge durumundaki membran potansiyeline denge potansiyeli denilmektedir. Bu potansiyel Nernst denklemi ile gösterilmektedir.

Klor iyonları için bu potansiyel;

$$E_{Cl^-} = \frac{RT}{Z_{Cl}} \ln \frac{[Cl^-]_o}{[Cl^-]_i}$$

olarak gösterilmektedir.

- $E_{Cl}$  : Cl için denge potansiyeli  
R : Gaz sabiti  
T : Mutlak ısı  
F : Faraday sabiti  
 $Z_{Cl}$  : Cl iyonunun valans değeri (-1)  
[Cl<sub>o</sub><sup>-</sup>] : Hücre dışı klor konsantrasyonu  
[Cl<sub>i</sub><sup>-</sup>] : Hücre içi klor konsantrasyonu

Basit şekliyle

$$E_{Cl^-} = -61.5 \log \frac{[Cl^-]_o}{[Cl^-]_i} \text{ (37° C' de)}$$

olarak ifade edilmektedir. Klor iyonunun valans değeri -1 olduğu için formülde negatif sonuç alınmaktadır. Klor iyonunun denge potansiyeli -70mV olarak hesaplanmaktadır (9,23,31).

Potasyum iyonu için bu denklem;

$$E_{K^+} = -61.5 \log \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \text{ olmaktadır.}$$

$K^+$  için konsantrasyon gradyanı dışarıya elektriksel gradyan içeriye doğru çalışmaktadır. Memeli spinal nöronlarında potasyum için denge potansiyeli  $E_{K^+} = -90mV$ ' dur. Membran dinlenme potansiyeli -70mV olduğu göz önüne alınırsa  $K^+$ 'un elektriksel ve konsantrasyon gradyanlarına rağmen nöronlarda daha fazla yoğunlaştığı belirlenecektir.  $Na^+$  için denge durumu  $Cl^-$  ve  $K^+$  iyonlarından daha farklı oluşmaktadır.  $Na^+$  iyonunda konsantrasyon gradyanı içeriye, elektriksel gradyan dışarıya doğru çalışmaktadır.  $Na^+$  için hesaplanan denge potansiyeli +60mV'dur.  $E_{K^+}$  ve  $E_{Na^+}$  değerleri membran potansiyelinde olmadığı için hücre yavaş yavaş  $Na^+$  kazanıp,  $K^+$  kaybetmesi beklenebilir. Ama  $Na^+$  'un hücre dışına,  $K^+$  'un hücre içine aktif transportu sayesinde dengeleri bozulmamaktadır (26-39).

Herhangi bir zaman diliminde membran potansiyelinin büyüklüğü  $Na^+$ ,  $K^+$  ve  $Cl^-$  un dağılımına ve membranın bu iyonlara permeabilitesine bağlıdır. Bu ilişkiyi Goldman'ın sabit alan denklemi açıklamaktadır.

$$V = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}$$

V : Membran potansiyeli.

R : Gaz sabiti.

T : Mutlak ısı.

F : Faraday.

P : Membran permeabilitesi

i : Hücre içi

o : Hücre dışı

Bu denkleme göre eksternal  $Na^+$  dinlenme membran potansiyeline çok az etki ederken, eksternal  $K^+$  'daki artışlar bu potansiyeli azaltmaktadır.  $Ca^{++}$  'da membran potansiyelinde etkili iyonlardır. Memelilerde iyonize  $Ca^{++}$  ekstrasellüler sıvıda 1-2 mmol/L civarında iken intrasellüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu 100 mmol/L oranındadır. Böylece hem elektriksel hem kimyasal gradyanlar hücre içine doğru yönlendirilmektedir (14-15).

İki transport mekanizması dinlenme membran potansiyelinden sorumludur. Bunlar  $Na^+-K^+$  ATP az enzimi aktivitesi olmasını  $K^+$  'un hücre dışına difüze olmasını sağlayan  $K^+$  kanalıdır.  $K^+$  'un konsantrasyon gradyanı iyonun hücre dışına difüze olmasını kolaylaştırırken elektriksel gradyan ters yönde etki etmektedir.

Sonuçta bu iki güç arasında dışarıda katyonlar ve içeride anyonlar daha fazla olmak üzere bir denge oluşmaktadır. Bu durum  $K^+$  'u hücre içine pompalayıp, hücre içinde  $Na^+$  yoğunluğunu düşük tutan  $Na^+-K^+$  ATP az ile gerçekleşmektedir. Bu enzim her iki  $K^+$  iyonu için  $Na^+$  'u dışarı pompaladığından membran potansiyeli oluşumunda da görev yapmaktadır.



Gözönüne alınması gereken bir nokta daha vardır. Membran potansiyelinden sorumlu olan iyon sayısı toplam iyon sayısının çok küçük bir oranıdır ve membran boyunca gözlenen dağılım hariç her yerde pozitif ve negatif iyonların konsantrasyonları aynıdır.  $\text{Na}^+$  'un içe akımı  $\text{K}^+$  'un dışa akımını kompanse etmektedir. Çünkü  $\text{K}^+$  kanalları yüzünden membran  $\text{Na}^+$  'a kıyasla  $\text{K}^+$  'a daha geçirgendir (22).

Eğer membranın dinlenme potansiyeli membrandan bir akımın geçmesi ile azalır,  $\text{K}^+$  'u hücre içinde tutan elektriksel gradyan azalmaktadır ve hücre dışına  $\text{K}^+$  difüze olmaktadır.  $\text{K}^+$  'un hücre dışına akışı ve  $\text{Cl}^-$  'un hücre içine girişi hücre dışında pozitif yükün artışına neden olmaktadır. Membran potansiyeli arttığı zaman bu iyonlar ters yönde hareket etmektedirler.

Bu işlemler bütün polarize hücrelerde oluşmaktadır ve hücrelerin dinlenme membran potansiyeli dar bir sınırdaki sabit tutulmaktadır. Ama sinir ve kas hücrelerinde membran potansiyelindeki azalma  $\text{Na}^+$  geçirgenliğinde voltaja bağımlı bir tetikleme yapmaktadır. Bu farklılık bu hücrelerin membranları boyunca uzun mesafelerde kendiliğinden ilerleyen uyarılar üretmelerini de sağlamaktadır. Aksiyon potansiyelleri de bu temellerle oluşmaktadır (1-15,16).

## **-AKSIYON POTANSİYELİ-**

Sinir sinyalleri, membran potansiyelindeki hızlı değişmelerden ibaret olan aksiyon potansiyelleri ile iletilir. Her aksiyon potansiyeli normal sükun potansiyelinin negatif değerden ani olarak pozitif bir değere doğru yükselmesiyle başlar. Ve hemen aynı hızla tekrar negatif potansiyele dönüş olur.

Aksiyon potansiyeli birbirini izleyen aşamalardan geçer.

### **1) Sükun Dönemi (Membran potansiyeli):**

Aksiyon potansiyelinden önceki sükun potansiyeli yani membran potansiyelini belirtir. Bu durumda büyük bir negatif membran potansiyeli bulunması nedeni ile membran polarize durumdadır.

### **2) Depolarizasyon Dönemi:**

Bu dönemde membran sodyuma büyük bir geçirgenlik göstererek çok büyük miktarda sodyumun hücre içine akmasına neden olur. Normal  $-90\text{mV}$  luk polarize durum kaybolur ve potansiyel hızla pozitif yönde yükselir. Buna *depolarizasyon dönemi* denir. Membran dinlenme potansiyeli  $15\text{mV}$  artarak depolarizasyon membran hızını arttırmaktadır. Bu hız değişikliğinin olduğu noktaya *ateşlenme düzeyi* denmektedir. Bu ateşlenmeden sonra potansiyel hızla  $+35\text{mV}$ ' a çıkarak aksiyon potansiyelinin dikenini (spike) oluşturmaktadır.

### **3) Repolarizasyon Dönemi :**

Membranın sodyum geçirgenliği çok arttıktan sonra, sodyum kanalları hemen hemen açıldıkları hızda kapanırlar. Daha sonra potasyum iyonlarının dışa doğru hızlı difüzyonu normal sükun potansiyelinin tekrar oluşmasını sağlar. Buna membranın *repolarizasyonu* denir.

Repolarizasyonun %70'i tamamlandığında iniş hızıda yavaşlamaktadır. Sivri çıkış ve inişlere aksonun "*diken potansiyeli*" ve işlem sonundaki yavaş düşmeye de "*art-depolarizasyon*" denmektedir. Dinlenme düzeyine geldikten sonra bir süre de "*art-hiperpolarizasyon*" gözlenmektedir. Bu olaylar o kadar hızlı gelişmektedir ki tüm aksiyon potansiyeli süresi milisaniyeler ile ölçülmektedir (14,16).

### **AKSİYON POTANSİYELİNDE İYONLARIN ROLLERİ:**

$K^+$  ' un pasif membran geçirgenliği daha fazla olduğundan pasif  $K^+$  dışı akımı pasif  $Na^+$  içi akımından daha büyüktür. Bu durum membranın dinlenme halinde iken dışarısının içeriye kıyasla daha fazla pozitif olmak üzere polarize olmasını sağlamaktadır (22,23).

Aksiyon potansiyeli gelişiminde  $Na^+$  ve  $K^+$ 'un hareketleri önemli rol oynamaktadırlar. Bir iyonun iletimi iyonun membrandaki elektriksel direnci ile ters ve o iyonun membran permeabilitesi ile doğru orantılıdır. Membran dinlenme potansiyelinde hafif bir azalma  $K^+$  dışı akım ve  $Cl^-$  içi akımında artmaya yol açıp membran potansiyelinin korunmasını sağlamaktadır.

Ama depolarizasyon  $70mV$ 'u aştığından voltajla açılan  $Na^+$  kanalları hızla açılmaya başlamaktadır ( $Na$  kanal aktivasyonu) ve ateşlenme düzeyine ulaştığında içeriye doğru  $Na^+$  akımı başlamaktadır. Elektriksel gradyanlar o kadar büyüktür ki repolarizan güçleri yutmaktadırlar.  $Na^+$  ' un memeli nöronlarında denge potansiyeli Nernst denkleminde göre  $+60mV$  'dur. Membran potansiyeli bu değere yaklaşır ama aksiyon potansiyeli sırasında bu düzeye ulaşılmaktadır. Çünkü  $Na^+$  iletimindeki artış kısa sürelidir ve  $Na^+$  kanalları hızla kapalı hale dönüşüp inaktive duruma dönmektedir. Dinlenme durumuna dönmeden önce inaktive halde birkaç milisaniye kalmaktadır. Ek olarak,  $Na^+$  için elektriksel gradyanın yönü aksiyon potansiyeli dikenini boyunca ters dönmektedir.

Bu esnada membran potansiyeli de ters dönmüştür ve bu  $\text{Na}^+$  'un içe akımını sınırlamaktadır. Repolarizasyon oluşturan bir diğer faktör de  $\text{K}^+$  kanallarının açılmasıdır. Bu açılma  $\text{Na}^+$  kanallarının açılmasından daha yavaş ve daha uzundur. Sonuçta  $\text{K}^+$  iletimindeki artışın çoğu  $\text{Na}^+$  iletimindeki artıştan sonra oluşmaktadır.  $\text{K}^+$  'un dışa akımı sonucu pozitif yükün hücre dışına net hareketi repolarizasyon işleminin tamamlanmasına neden olmaktadır.  $\text{K}^+$  kanallarının kapalı duruma yavaş dönüşü art-hiperpolarizasyonu da açıklamaktadır (36,14). Membran dışı (eksternal)  $\text{Na}^+$  konsantrasyonunun azalması aksiyon potansiyelinin büyüklüğünü de azaltmaktadır ama dinlenme membran potansiyelinde fazla etkinin olmaması Goldman denkleminde tahmin edilebilir.

Aksiyon potansiyeli sırasında  $\text{Na}^+$  'un hücre içine girip,  $\text{K}^+$ 'un çıkmasına rağmen bu işlemlere katılan iyon sayısı mevcut total iyon sayısının çok az bir kısmıdır. Sinir hücresinin içine  $\text{Na}^+$ 'un girip,  $\text{K}^+$ 'un çıkması deneysel olarak gösterilmiştir. Ama iyon konsantrasyondaki önemli değişiklikler ancak uzun ve tekrarlanan uyarılardan sonra ölçülebilmektedir.

Voltajla açılan  $\text{K}^+$  kanallarının yavaş açılması ve kapanmanın gecikmesi bir uyum oluşturmaktadır. Eğer depolarizasyon hızlı olursa,  $\text{Na}^+$  kanallarının açılması repolarizasyon güçleri yener ama eğer indüklenen depolarizasyon yavaş olursa,  $\text{K}^+$  kanallarının açılması  $\text{Na}^+$  kanallarının yavaş açılmasını dengelemektedir ve aksiyon potansiyeli oluşmaktadır.

Ekstrasellüler  $\text{Ca}^{++}$  'daki azalma sinir ve kasın uyarılmasını, aksiyon potansiyelini oluşturan  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  'daki iletim değişikliklerini başlatmak için gerekli depolarizasyon miktarını azaltarak güçlendirmektedir. Öte yandan, ekstrasellüler  $\text{Ca}^{++}$ 'da artış eksitabiliteyi azaltarak membranı stabilize etmektedir.  $\text{Ca}^{++}$  için konsantrasyon ve elektriksel gradyanlar içeriye doğru yönelmekte-

dirler.  $Ca^{++}$  girişinin erken fazı  $Na^+$  kanal blokeri ile bloke olur ve  $Na^+$  permeabilitesi  $Ca^{++}$  permeabilitesinden çok fazla olmasına rağmen  $Ca^{++}$ ,  $Na^+$  kanalları aracılığı ile giriyor olabilir.

$Ca^{++}$  girişinin geç fazı ise ne  $Na^+$  nede  $K^+$  kanal blokerlerinden etkilenmez. Blok başka bir tip voltaja duyarlı  $Ca^{++}$  yolakları aracılığı ile oluşmaktadır. Geç fazda  $Ca^{++}$  girişi sinaptik transmitterlerin sekresyonunda önemli rol oynamaktadır ve bu işlem  $Ca^{++}$  'a bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Ayrıca,  $Ca^{++}$  girişi depolarizasyona yardımcı olmaktadır ve bazı durumlarda omurgasızlarda aksiyon potansiyelinden sorumlu olan mekanizmadır (34,36,39).

## **-NÖROMÜSKÜLER İLETİ-**

### **Histolojik Yapı :**

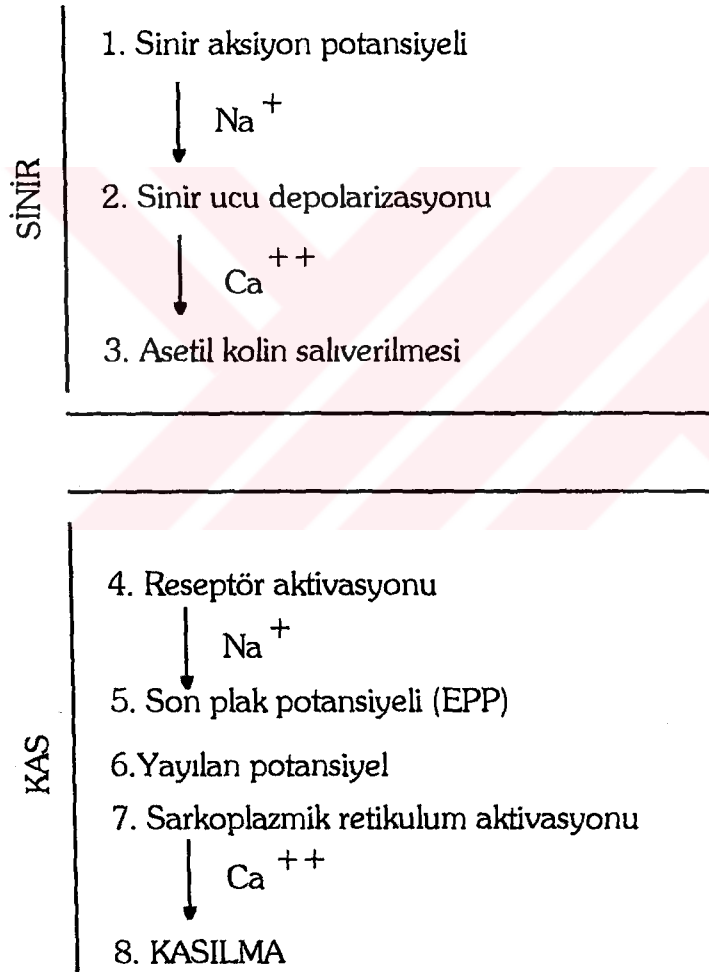
Motor-sinirlerin miyelinsiz uçları ile çizgili kas hücre membranının yaptığı kavşak yerine *nöromüsküler kavşak* denilmektedir. Burada motor sinir ucu plak şeklinde yassılaştırmıştır ve "*sinir son plağı*" adını almaktadır. Sinir son plağı, bağı haldeki asetilkolin molekülleri ile dolu binlerce vezikül içerir. Bunun karşısındaki çizgili kas hücre membranı farklılaşmış durumdadır, sinir son plağını kavrayan ve çok sayıda kıvrımlardan oluşan bir yapı göstermektedir. Kas hücre membranının bu kısmına *kas-taban* plağı denilmektedir. Nikotinik tipteki asetil kolin reseptörleri kıvrımların tepesinde yoğunlaşmıştır. Kas hücre membranındaki tepeciklerde sarkoplazma içindeki mitokondriler ve hücre nükleusları ile doludur. Sarkoplazmadaki veziküller sinir uçlarındaki veziküllerden daha küçük ve çeşitli şekillerdedir.

### **İletide Kolinerjik Aşırım:**

Sinaptik iletinin ilk basamağı bir motor sinirden çıkan uyarının akson ucuna varması ve buranın depolarize olmasıdır. Motor nöronda sentezlenen asetilkolin, sinir uçlarında membranla sarılı olarak vezikül içinde depolanmış olarak bulunmaktadır. Sinir ucu bir uyarının yol açtığı potansiyel ile depolarize olduğu zaman asetilkolin presinaptik uçtan serbestleşir. Serbest kalan asetilkolin molekülleri post-sinaptik membrandaki nikotinik reseptörlerle birleşir ve onları etkilerler. Nikotinik reseptörlerin asetilkolin tarafından etkilenmesi hücre membranının da lokalize ve kademeli depolarizasyon yaratırlar ve buna *son plak potansiyeli (EPP)* denmektedir. EPP yaklaşık 30-40 mV'luk eşik değere ulaştığı zaman komşu kas aksiyon potansiyeli gelişmektedir. Bu sırada asetilkolin bu

bölgeden ya asetilkolin esteraz enziminin hidrolitik etkisiyle ya da difüzyonla uzaklaştırılmaktadır (1,26). Çizgili kas hücre membranının EPP tarafından tetiklenen depolarizasyonu, kas hücresinin sarkoplazmik retikulumda bulunan, bağlı  $Ca^{++}$  iyonlarının salıverilmesini sağlarlar. Salıverilen kalsiyum iyonları aktin-miyozin sistemini etkileyerek çizgili kas hücresinin kasılmasına neden olurlar. Sinir ve kas düzeyinde kasılmayı etkileyen bir çok fizyolojik olaylar vardır (5,16).

### **Nöromüsküler aşırımla ilgili fizyolojik olaylar(16):**



Fatt ve Katz adlı araştırmacılar 1952'de sinir uyarılarının yokluğunda bile motor-sinir uçlarının tam istirahat halinde bulunmadığını kas hücresinin membranında yaklaşık 0.5mV minyatür plak potansiyeli (MEPP) kaydedildiğini göstermişlerdir. Katz ve arkadaşları MEPP'i sinir uçlarından kendiliğinden

serbestleşen Ach yarattığı sonucuna varmışlardır. Bu bulgulara göre her bir MEPP belirli bir miktarda asetilkolin'in salınmasıyla oluşmaktadır. Hubbart ve arkadaşları asetilkolin miktarının (quanta)  $1 \times 10^4$  -  $4 \times 10^4$  asetilkolin iyonuna eşit olduğunu bildirmişlerdir (23).

### **İletide İyonların Dengesi:**

Normal koşullarda bir motor sinirden uca ulaşan aksiyon potansiyeli terminal plakta yaklaşık 200-300 Ach quantası bulunmaktadır. Yüksek frekanslı uyarılmalar sırasında Ach deposunun büyüklüğü ve yenilenme hızı aktivitenin sürekliliği açısından önem kazanmaktadır. Kavşak iletiminde  $Ca^{++}$  iyonları tetikleme mekanizmasında anahtar rolü oynamaktadır. Aksiyon uçlarının depolarizasyonu membranda voltaja duyarlı  $Ca^{++}$  kanallarını açarak  $Ca^{++}$ 'un permeabilitesini arttırmaktadır.  $Ca^{++}$  sinir ucuna girdikten sonra asetilkolin içeren veziküllerden asetilkolin salınımı (ekzositozunu) arttırmaktadır (34-39).

Her bir kimyasal iletili quantumun serbestleştirilmesi için 4  $Ca^{++}$  iyonu gerekmektedir. Membran potansiyelinin azalmasıyla motor nöron uçlarında asetilkolin serbestleştirilmesi de artmaktadır.

Aksiyon akımı amplitüdü ekstrasellüler  $Na^+$  konsantrasyonuna bağlıdır. Bu konsantrasyon azaldığı zaman membran potansiyelinin düşmesi nedeniyle akson ucunun Ach quantal içeriği de azalmaktadır. Ekstrasellüler sıvıda  $K^+$  artması sinir uçlarını depolarize ederek Ach serbestleşmesini arttırmaktadır. Membran potansiyelinin değeri Ach serbestleşmesine büyük ölçüde etken olmakla beraber, uç plak tamamen depolarize olsa da quantum serbestleşmesi devam edebilmektedir.  $Mg^{++}$  iyonlarının artması ise nöromüsküler iletiyi, Ach salınımını engelleyerek duraklatmaktadır.  $Ca^{++}$  iyonları  $Mg^{++}$ 'un bu duraklatıcı etkisini



kaldırmaktadır.  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun azalması ise nöromüsküler iletiyi  $Mg^{++}$  artmasını benzer şekilde duraklatmaktadır (30).

### **Nöromüsküler İletiyi Bloke Eden Droglar:**

Bu drogların prototipi 16. yy. dan beri tanınan kürardır. Kürarın aktif formu olan d-tubokürarin ve benzeri droglar anestezide kullanılmış ve fizyolojik mekanizmaların açıklanmasında da yardımcı olmuş maddelerdir.

Normal son plak fonksiyonunun blokajı iki mekanizmayla oluşabilmektedir. Kürar gibi antagonist droglarla agonistin farmakolojik blokajı yani asetilkolin etkisinin kaldırılması sağlanabilmektedir. İleti blokajı ayrıca fazla miktarda depolarizan agonist uygulanmasıyla da oluşturulabilmektedir.

Kavşakta iletiyi bloke eden ajanlar etki mekanizmalarına göre iki gruba ayrılmaktadırlar.

#### ***Depolarizan ve nondepolarizan ilaçlar***

**A- Depolarizan Droglar:** Bu grubun prototipi süksinilkolindir. Süksinil kolin, dekametonyum gibi depolarizan droglar asetilkoline benzer şekilde kavşakta son plakta reseptörlerle etkileşime girmektedirler (9,22,26).

**1. Faz I Blok:** Klinikte yaygın olarak kullanılan tek depolarizan nöromüsküler blok yapıcı drog süksinilkolindir. Nöromüsküler etkileri asetilkoline benzemektedir. Ama etki süresi daha uzundur. Süksinilkolin nikotinik reseptörlerle etkileşerek kanalları açarak son plakta depolarizasyona neden olmaktadır. Böylece komşu membranlarda kas motor birimlerinin yayılan dağılık kasılmalar yapmasına yol açmaktadır.

Süksinilkolin asetilkolin kadar hızlı metabolize olmadığı için, depolarize membranlar depolarize durumda kalarak ek uyarılara cevap vermemektedirler. Ayrıca klinikte gevşek felç olarak gözlenen etkilere de yol açmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri faz I bloğu daha da güçlendirmektedirler.

**2- Faz II blok (Desensitizasyon):** Süksinilkolin sürekli uygulandığı zaman ilk son plak depolarizasyonu azalmakta ve membran repolarize hale geçmektedir. Bu repolarizasyona rağmen, süksinilkolin bulunduğu sürece membran tekrar depolarize olamamaktadır.

Faz II blok gelişmesinin mekanizması bilinmemektedir. Bir hipoteze göre süksinilkolinden kısa süre sonra repolarize olan uyarılmayan bir alan kas membranında oluşmaktadır. Bu alan repolarize olduğundan ve asetilkoline cevap vermediğinden, membranın asetilkolin etkilerine duyarsız olduğu söylenmektedir. Bu bloğa bu yüzden desensitizasyon bloğu denmektedir (9,10,25).

**Tipik bir non-depolarizan kas gevşetici ve bir depolarizan kas gevşeticinin karşılaştırılması: (25)**

	<b>Tubokürarin</b>	<b>Süksinilkolin</b>	
		<b>Faz I</b>	<b>Faz II</b>
Tubokürarin uygulanması	Aditif	Antagonistik	Güçlenir
Süksinil kolin uygulanması	Antagonistik	Aditif	Güçlenir
Neostigmin etkisi	Antagonistik	Güçlenir	Antagonistik
İskelet kasında başlangıçta kasılma	Yok	Fasikülasyonlar	Yok
Post-tetanik güçlenme	Var	Yok	Var
Etkinin geçmesi	30-60 dak	4-8 dak	20 dak
Tetanik uyarıya cevap	Devamlı değil	Devamlı	Devamlı

**B-Non depolarizan droglar:** Bu grupta tubokürarin metokürin, panküronyum, gallamin, veküronyum ve atraküryum gibi ilaçlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar düşük dozlarda ve düşük uyarı frekanslarında, non depolarizan kas gevşeticileri olarak nikotinik reseptör bölgelerinde asetilkolinle yarışarak etki etmektedirler. Yüksek dozlarda bu drogların bazıları son plağın iyon kanallarına girerek kanalda blokaj yapmaktadırlar. Bu nöromüsküler iletiyi daha da yavaşlatır. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin bu grup kas gevşeticilerin etkilerini antagonize etme yönlerini de zayıflatmaktadırlar. Non depolarizan gevşeticiler kavşak öncesi sodyum kanallarını da bloke etmektedirler. Sonuçta bu kas gevşeticileri sentez bölgelerinden salınım bölgelerine asetilkolin mobilizasyonunu bozmaktadırlar.

Depolarizan ve non-depolarizan blokerlerin etki yerinin kavşak sonrası membran olduğu kabul edilmektedir. Kompetitif ajanlarının presinaptik etkileri tekrarlanan ve yüksek frekanslı uyarılar sonrasında önem kazanabilir, çünkü kavşak öncesi nikotinik reseptörler Ach'nin sinir ucundan salınımında görev yapmaktadırlar (9,21,25).

## **Non-depolarizan Droglar**

### **D- Tubokürarin:**

D-tubokürarin bu grup drogların prototipidir.D-tubokürarin mide-barsak kanalından absorbe edilmez. Cilt altı veya kas içinde absorbe edilir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Diğer nöromüsküler blok yapıcı droglar gibi tubokürarin de kuvaterner azot grupları içerdiklerinden santral sinir sistemine giremezler. D-tubokürarin kısmen böbreklerden itrah edilir.

Nöromüsküler plağa çabuk absorbe olur, etkisi hemen başlar ve 20-30 dakika kadar devam eder. D-tubokürarin insana 10-15 mg dozunda İ.V injekte edildiği zaman etkisi hemen başlar ve çizgili kaslarda gevşeme olur. Bu droğa karşı çeşitli kasların duyarlılığı farklıdır. Bundan dolayı kasların gevşemesi ve felci belli bir sırayı izler. Önce gözün dış kasları ve yüz kasları, sonra karın, göğüs ve en son diafragma kasının felci ile solunum durur. Bloğun ortadan kalkması ise tersine bir sıra izler. Yani felçten en önce diyafragma kası kurtulur. D-tubokürarin'in diğer yapılar üzerinde de etkisi vardır. Otonomik ganglionlarda da asetilkolin'in etkisini kompetitif antagonizma nedeniyle azaltır. Gangliyonik aşırımı kısmen bloke eder. Sempatik ganglionların blokajı ile kan basıncında düşme olur. Kan basıncının düşmesinde histamin salıverilmesinin de etkisi vardır. Drogun cilt içine injeksiyonu ile lokal histamin salıverilmesi Lewis'in üçlü cevabını meydana getirir.

D-tubokürarin erişkinlerde ve çocuklarda başlangıç dozu 0,2-0,4mg/kg dozunda İ.V verilir. Sürdürme dozu 0.04-0.3 mg/kg olarak verilmektedir.

Myastenia gravisli ve hipokalemisi olan hastalar D-tubokürarin 'in kas gevşemesi etkisine duyarlıdırlar.

D-tubokürarin'in kas gevşetici etkisi eter ve halotan gibi anestezi alan kimselerde güçlenir. Aminoglikozid antibiyotikler motor-sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini inhibe ederek çizgileri kasları felç ettikleri belirtilmiştir. Bundan dolayı D-tubokürarin etkisini potansiyalize edebilirler (21,26).

### **ATRAKÜRYUM BESİLAT (Tracrium, BW 33A)**

Kimyasal olarak, biskuaterner izokinolinium bileşigidir. Molekül ağırlığı 1243, pH'sı 3.5 olup 2-8°C de saklanır. 10 mg/ml madde içeren 2.5 ve 5 ml'lik

ampulleri vardır. İnaktive olacağından, tiyopental veya herhangi bir alkali ajanla birlikte verilmemelidir.

Atraküryum vücutta önemli ölçüde non-enzimatik olarak inaktive olan, seçici nondepolarizan bir nöromüsküler blokerdir. Eliminasyon yarılanma ömrü 20 dakikadır. İntravenöz injeksiyondan sonra dolaşıma girince plazma pH'sında Hoffmann eliminasyonu denilen non-enzimatik bir kimyasal reaksiyona girer. Bir kısmı tek kuaternar azot içeren inaktif bir bileşik olan laudanosin maddesine döner, bir kısmı da enzimatik olarak ester hidrolizi ile inaktiv olur. Metabolit ürünü laudanosin yavaş atılır. Kan-beyin bariyerini geçer. Deneysel koşullarda köpeklerde konvülsiyonlara yol açtığı tesbit edilmiştir. (24,44,45) Non-depolarize blok yapan droglardan farklı olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda etkinliğinde ve etki süresinde artma olmaz. Çok az olarak ester grubunun hidrolizi ile enzimatik olarak kuaternar alkol ve asit metabolitlere yıkılır. Klinik koşullarda metabolitlerinin önemli etkisi yoktur.

Bolus dozu 0.3-0.6 mg olup etkisi 1-2 dak. da başlar, 20-40 dak. sürer. Entübasyon için 0.5-0.6mg/kg gerekir. 0.1-0.2 mg/kg dozlarda tekrarlanabilir. İnfüzyon hızı 0.5 mg/kg/saat olup ameliyatın bitiminden 15 dak. önce kesilmelidir. İzotonik serum içindeki solüsyonu daha uzun süre stabil kalır. Enfluran ve izofluran'la daha fazla olmak üzere inhalasyon aneztezikleri ile potansiyalize olur. Yeni doğanda da 0.4-0.5 mg/kg bolus dozda ve 0.4-0.5 mg/kg/saat infüzyon dozunda kullanılabilir (11,46).

Belirgin bir kardiovasküler etkisi yoktur. Ciltte kızarıklık ile döküntüler olabilir. Bu etkiler önceden antihistaminikler verilerek önlenabilir. Hızlı verilmedikçe histamin salınımına yol açmaz. Büyük dozlarda ve hızda verildiğinde histamin salınımına bağlı hipotansiyon yapabilir.

Kısa girişimlerde bolus şeklinde, uzun girişimlerde tekrarlanan dozlarda veya infüzyon şeklinde verilir. Plasentayı önemli ölçüde geçmez. Sezeryan girişimlerinde kullanılabilir. Atipik kolinesterazlı hastalarda seçilecek gevşeticidir (3,4).

### **VEKÜRONYUM (Norcuron, Org N C45)**

İlk klinik uygulaması 1980'de yapılan, demetile olmuş, monokuatemer aminosteroid yapısında bir pankuronyum türevidir. Pankuronyumdan bu küçük yapısal farklılık, ilacın fiziksel ve kimyasal özellikleri ile farmakolojik özelliklerinde önemli ölçüde farklılık yaratmıştır. Örneğin, etkisi pankuronyumdan daha hızlı, 2-3 kez daha kısa olup, birikici değildir.

Molekül ağırlığı 638 g, pH'sı 4'dür. Toz halinde 4 mg madde içeren ampul içinde bulunur. Karanlıkta 25° altında 3 yıl saklanabilir. Sulandırıldıktan sonra oda ısısında 24 saat stabil kalır.

Bolus dozu 0.1 mg/kg olup etkisi 1-2 dakika içinde başlar, 3-4 dakika içinde maksimum düzeye ulaşır ve 10-20 dakika sürer. İnhalasyon anestezikleri ve süksinilkolin ile potansiyalize olur. Yeterli süre geçtiğinde blok etkisi spontan olarak kalkabilir. Dozun artırılması ile olumsuz bir kardiovasküler etki olmaksızın daha hızlı ve uzun etki sağlanabilir. Özellikle hızlı indüksiyon ve entübasyon istendiğinde bu bir üstünlük sağlamaktadır (12,41). Örneğin dozun 0.3 mg/kg'a çıkarılması ile çok iyi entübasyon koşulları sağlanabilir. Ancak bu durumda etki %50 oranında hızlanmakta ve 2.5 misli uzamaktadır. Bu uygulama, pankuronyuma , kardiovasküler yan etkileri olmayan bir alternatif olabilmektedir.

Metabolizması teorik olarak pankuronyuma benzer, yani deasetilasyonla hidroksi metabolitlere yıkılır. Deneysel çalışmalarda bu maddelerin aktif olduğu görülmüştür.

İnsanda, karaciğer tarafından hızla alınır ve 1/3 kadarı değişmeden safra ile atılır. %25'i de idrarla değişmeden atılır.

Geri kalanı muhtemelen hidroksi metabolitlere yıkılmaktadır. Ancak, insan plazmasında bu metabolitler saptanamadığı gibi, kas gevşetici aktivitelerine ait veride yoktur.

Olumsuz kardiovasküler etkisi yoktur. Karaciğer yetmezliğinde etkisi biraz derinleşir ve uzar. Böbrek yetmezliğinde etkisi değişmez veya çok hafif derecede uzar. Histamin salınımı yapmaz. Plasentayı önemli ölçüde geçmez, sezeryan girişimlerinde kullanımının fetüs üzerinde olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Göz içi basıncını düşürür. Etkisi yaşa bağımlı farklılık göstermez, çocuk ve bebeklerde rahatlıkla kullanılabilir (12).



## **-GENEL ANESTEZİKLER-**

Anestezi, kelime anlamıyla duyumsama yokluğu demektir. Reversibl bilinç kaybı ile birlikte tüm duyu çeşitlerini içine alan duyumsama fonksiyonunun ortadan kalkması ise genel anestezi olarak tanımlanır. İlk başarılı anestezi yönteminin uygulanması 1846'da A.B.D. 'de eter kullanılarak yapılmıştır. Ancak modern genel anestezi uygulaması 1930'larda tiopental'in ve 1940'larda kas gevşetici drogların genel anesteziğe yardımcı olarak kullanılmaya başlanması ile son elli yıl içinde gerçekleştirilmiştir. Genel anestezi için kullanılan drogların bir kısmı uçucu sıvı veya gaz halinde maddelerdir. İnhalasyon yoluyla uygulandılarından dolayı *inhalasyon anesteziği* denir. Drogların bir kısmı ise katı maddelerdir. Bunlara da katı *genel anesteziği* denir. İ.V yoldan kullanıldıkları için intravenöz anesteziği de denilmektedir. Santral sinir sisteminin yapısı ve fonksiyonunun karmaşıklığı nedeniyle anesteziğin etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir ve ileri sürülen teoriler dolaylı kanıtlara dayandırılmaktadır. (21,26).

## **-GENEL ANESTEZİKLERİN SINIFLANDIRILMASI-**

### **I- İNHALASYON GENEL ANESTEZİKLERİ:**

Halotan

Azot protoksid (N<sub>2</sub>O)

Enfluran

İzofluran

Eter

Metoksifluran

Triklor etilen

Kloroform

## **II- İntrevenöz (KATI) GENEL ANESTEZİKLERİ**

Kimyasal yapılarına göre;

### **1-)Çok kısa etki süreli barbitüratlar;**

Tiyopental sodyum (Pentothal)

Metoheksital sodyum (Brevital)

Tiamilal sodyum (Surital)

Heksobarbital sodyum (Evipan)

Tiobarbital sodyum (Kemithal)

**2-)Ketamin:** Disosiyatif anestezi oluşturan ve bu özelliği ile diğer katı anesteziiklerden ayrılan ve bazı özel durumlarda tercih edilen anesteziiktir.

### **3-) Kısa etkili güçlü opioidler;**

Fentanil sitrat

Alfentanil hidroklorür

### **4-) Benzodiazepinler**

Midazolam : Beyin üzerindeki etkisi diğerlerine göre çabuk başlar ve kısa sürer.

Diazepam

**5-) Etomidat :** Farmakolojik etki profili tiopentale benzeyen karboksilli imidazol türevi bir ilaçtır. ACTH'ye dirençli akut adrenal korteks depresyonu yapması bu ilacın değerini azaltmıştır.

**6-) Propanidid:** Barbitürat türevi olmayan katı genel anesteziiklerin en eskisidir. Kardiovasküler sistemi belirgin derecede deprese eder ve postanesteziik bulantı ve kusma oluşturabilir.

**7-) Propofol:** Fenol türevi yeni bir İ.V anesteziiktir. Etki profili tiopentalinkine benzer

### **8-) Stereoid yapılı genel anesteziikler**

Althesin

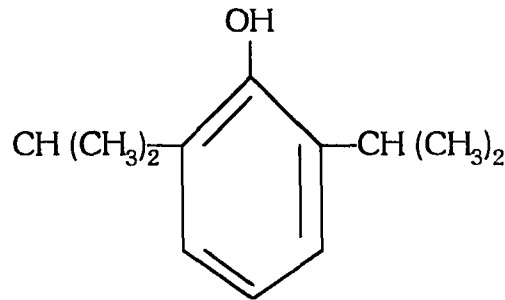
Minaksolon

### **III- Özel Kombinasyon Anesteziikleri;**

Narkotik analjezikler ve nöroleptik ilaçlar ile kombine edilerek yapılan özel anestezi şeklidir. Kombinasyona ilave olarak nöromüsküler blok yapıcı ilaçlardan ve çok kısa etki süreli barbitüratlardan da yararlanılmaktadır. Kombine anestezi için kullanılan genel anesteziik esas olarak azot protoksiddir.

### **PROPOFOL**

İlk kez 1977'de Kay tarafından kullanılmıştır. Kimyasal adı:2,6 diisopropilfenol (ICI 35868).Molekül ağırlığı 178,3. Kimyasal bakımdan barbitürat, steroid, imidazol ve eugenol gibi ajanlara benzemeyen yeni bir intravenöz ajandır (Şekil ) (17).



### **Kimyasal Özellikleri:**

Propofol yüksek derecede lipofilik, proteine bağlanması yüksek, alkil-fenol yapısında sedatif-hipnotik bir ajandır. Bir fenol derivesi olarak suda erimez. Eriyikliğini sağlamak için başlangıçta %15 lik Cremophor EL kullanılmıştır. Fakat Cremophor EL'in enjeksiyon yerinde ağrıya, anafilaktoid reaksiyonlara ve

droglarla etkileşime yol açtığı için 1982'den sonra kullanılmamıştır. %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 saf yumurta fosfatidinden oluşan yağ emülsiyonunda, %1 lik propofol elde edilmiştir. (Diprivan)

### **Farmakokinetik Özellikleri:**

Propofol hızlı ve yaygın dağılım ve hızlı metabolik klerens gösterir. Bu özellikler çabuk etki başlangıcı, anestezi derinliğinin kontrolü ve rahat uyanmayı sağlar.

Propofol çok lipofiliktir ve tek anestetik indüksiyon dozundan sonra hızla ve yaygın olarak kandan beyin ve dokulara dağılır. Sonuçta hastalar yaklaşık 30 sn'de bilincini yitirir.

Propofol'un kan-konsantrasyonu profili, tek dozdan sonra üç kompartmanlı modele uyar .

**1-Propofol'un kandan dokulara dağılımı (Yarı ömrü 2-4 dakika)**

**2- Kandan propofol'un metabolik klerensi (Yarı ömrü 30-60 dakika)**

**3-Yağ dokusu gibi perfüzyonu zayıf bir kompartmandan kana propofol'un yavaş dönüş ile sonlanan metabolik klerens fazı.**

Son fazda propofol düzeyleri çok düşük olduğu için terminal fazın uzaması klinik olarak önemli değildir.

### **METABOLİZMASI:**

Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir. Glukuronid konjugasyon ve oksidasyon ürünleri suda çözünür glukuronid ve sülfat konjugatlarıdır. Bu ürünler böbrek yoluyla atılır. Metabolizması hızlıdır. Tek bir bolus dozun yalnızca %20

kadarı 30 dakika sonra değişmeden kalabilir. %0.3 kadarı değişmeden idrarla atılır. Nadir de olsa, uzun süren infüzyona bağlı yeşil idrar görülmektedir. Bu renk değişikliği renal fonksiyonları etkilemez (2). Plazma kleransı hızlıdır. Metabolik kleransı hepatik kan akımını aştığı için olası ekstra hepatik metabolizma düşünölmektedir (27,8).

Obez hastalarda, normal vakalara kıyasla klerens ve sabit durumda dağılım hacmi daha fazladır. Fakat eliminasyon yarı ömrü her iki grupta benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda propofol'un farmakokinetiği önemli ölçüde değişmemektedir.

### **ETKİ MEKANİZMASI:**

Bütün genel anestezikler gibi, propofol'un etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Ama lipid membranlarında sodyum kanal fonksiyonlarını etkilediği düşünölmektedir.(40).

### **Dozajı:**

Propofol'un anestezik etkisi hem hızlı başlar hem kısa sürer. Farede ortalama hipnotik doz (HD50) tiopentondan 1.8 kat fazladır. İnsanlarda uyku dozu UD50: 1-2 mg/kg'dır. Premedike edilmemiş hastalarda UD95: 1-5-3 mg/kg (8)

### **Farmakodinamik Özellikler:**

#### **1. Solunum Sisteme Etkisi:**

İntravenöz indüksiyon dozundan sonra, geçici apne ortaya çıkar. Bunun süresi doza ve enjeksiyon hızına bağlıdır. Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bronkomotor tonus etkilenmez.

## **2. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi:**

Doza ve infüzyon hızına bağlı sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %30'a kadar varan anlamlı düşümlere neden olmaktadır. İndüksiyonda ve devamlı infüzyon sırasında sistemik vasküler rezistans ve kardiyak output %10-20 düşer. Arteriyal kan basıncındaki değışmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın santral sempatolitik etkisidir. Propofol ile anestezi sırasında bradikardi görülebilir.

## **3-Santral Sinir Sisteme Etkisi:**

Doza bağımlı bir depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon oluşturur. Dozun artmasıyla sedasyonu hipnoz izler.Serebral kan akımını %20-51 oranında azaltır. Antikonvülsan etkisi vardır (28).

## **4-İmmün Sistemi:**

Propofol, plazma histamin, immün globülin ve kompleman C3 düzeyinde önemli bir artışa neden olmaz. Sinoatrial nod ve atrioventriküler ileti üzerine belirgin bir etkisi yoktur.

## **5-Enjeksiyon Yerine Etkisi:**

El sırtındaki küçük venlerden verildiğinde %58'e varan oranda ağrıya yol açar. Propofol'den birkaç dakika önce opioid verilmesi ağrıyı çok aza indirir. İ.V injeksiyondan sonra tromboz veya flebit görülme sıklığı oldukça düşüktür. Arter içine verildiğinde fonksiyon kaybına veya kalıcı bir sekele yol açmadan geçici hiperemi ve ağrıya neden olur. Propofol'den birkaç dakika önce I.V. 500 µg afentanil veya 100 µg fentanil verilmesi ağrıyı en aza indirir.

## **KLİNİK KULLANIMI:**

Propofolle klinik tecrübe hızla artmaktadır. İdeal intravenöz indüksiyon ajanı özelliklerine sahip olduğu için farklı anestezi protokollerinde kullanılmıştır. Örneğin bolus şeklinde, bolus verilmesi takiben infüzyon şeklindedir. O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O ile birlikte ve opioidlerle kombine edilerek genel anestezide sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinde, status epileptikus kontrolünde kullanılmaktadır. Endoskopik girişimlerde alternatif indüksiyon ajanı olabilir. Antiemetik etkisi vardır. Bilinçsizliğe giriş hızlıdır. Uyanıklık durumundan ilerleyiş, sözlü emirlere yanıt verememe ve kirpik refleksinin kaybı ile değerlendirilir. Malign hipertermili hastalarda tercih edilen bir ajandır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Diyafram frenik sinir preparatı Bülbring tarafından tarif edildiği gibi, sinirin elektriksel uyarılması sonucunda oluşan cevaplarda diyafram çizgili kasının kasılmalarında çeşitli ilaçların etkilerini incelemek için kullanılır (33). Deney için her iki cinsten 150-250 g arasındaki sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar kafalarından bir darbeye öldürüldükten sonra boğazları kesilmiş ve mümkün olduğu kadar kanamaları sağlanmıştır. Hayvanın kanatılması sırasında kanın toraks içine akıtılmaması frenik sinirin diseksiyonunun kolaylığı bakımından önemlidir. Sıçan uygun bir tablaya yatırılarak dört bacağından tesbit edilir. Önce hayvanın derisi ve kasları göğsün ortasından temizlenir. Yan taraflardan da temizlenerek göğüs kafesi iyice görünür hale getirilir. Kaburgalar sternumun kenarı boyunca ilk kaburgadan başlamak üzere kesilerek göğüs boşluğu açılır. Frenik sinir göğüs duvarının iç yüzünde viseral zarlara yapışık olarak uzanmaktadır. Kaburgalar toraksın üst bölümünden kesilip çıkartıldığında frenik sinir diyaframdan timus bezine uzanır şekilde görülmektedir. Sinir gözle görüldükten sonra bu kez göğüs duvarının alt kısmındaki kaburgalar kesilerek ayrılmışlardır. Sonuçta diyafragma bağlı 1-2 kaburga kalacak şekilde toraks ön duvarı tamamen açılmıştır.

Toraks içinde bulunan akciğer ve kalp dışarı alındıktan sonra frenik sinir mümkün olduğu kadar uzun bağlanacak şekilde yukardan ipek iplikle bağlanmıştır. Bu bağla gerilmeden künt diseksiyonla boyunda timus dokusunun altından başlanarak akciğer loblarının arasından diyafragma kası üzerinde yapışıkları yere kadar diseke edilir ve diyafragma üzerine serbest bırakılır. Bu sırada, kasın ve frenik sinirlerin kurummasını önlemek amacıyla üzerine besleyici solüsyon dökülmüştür. Sinirler diseke edilirken sadece ince uçlu penset ile tutulmuş ve etrafında yapışık olan membranlardan tamamiyle temizlenmeye çalışılmıştır. Diseksiyon sırasında kas dokusuna temas etmek, oksijensiz bırakmak



veya kurumalarına neden olmak kas liflerinin depolarizasyonuna neden olmaktadır. Frenik sinir çevre dokudan diseke edildikten sonra diyafragmanın tam altından olmak üzere karın duvarına kesi yapılmıştır. Bu bölge karın kaslarından temizlendikten sonra diyafragma kaburgalardan da geçen 2 veya 3 ilmek atılmıştır. Burada amaç bu ilmek sayesinde diyafragmayı elektroda oturtmaktır. Bu halkaların dış tarafından diyafragma ve bağlı olduğu kaburgaya önden ve dış arkadan kesi yapılmıştır.

Bu kesi yapılırken makasın yönü omurgaya doğru tutulmaktadır. Sonuçta tepesi vena cava etrafındaki tendonöz madde tabanı da kaburga olan üçgen şeklinde preparat elde edilmiştir. Tepesinden tercihen farklı renkte bir ipe bağlandıktan sonra diyafragm ve frenik sinir preparatı dışarı alınır. Kas ve sinirler bir beher içindeki besleyici solüsyona daldırılarak üzerine yapışan kan temizlenir. Daha sonra doku içine 1.0 cm kalınlığında parafin dökülmüş olan ve besleyici solüsyon dolu bir petri kutusu içine yatay olarak yerleştirilip yapışık olan membranlar temizlenir. Diyafram taban kısmındaki ilmekler aracılığıyla ucunda elektrod bulunan çubuğa preparat geçirilir ve sabitleştirilir. Organ banyosuna aktarıldıktan sonra bağlı olan ipi sayesinde sinir de elektroda temas eder hale getirilmiştir. Bu iki elektrot sayesinde preparata hem kas hem de sinirden uyarı verilebilmektedir. Organ banyosunun hacmi 20 ml olacak şekilde düzenlenmiştir. Bu deneyde fizyolojik sıvı olarak birleşimi aşağıdaki gibi olan modifiye KREBS solüsyonu kullanılmıştır.

NaCl	:	135 mmol/L	7.9 g/L
NaHCO <sub>3</sub>	:	15 mmol/L	1.26 g/L
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	:	1 mmol/L	0.142 g/L
KCl	:	5 mmol/L	0.372 g/L
CaCl <sub>2</sub>	:	2 mmol/L	0.222 g/L
MgCl <sub>2</sub>	:	1 mmol/L	0.095 g/L
Glukoz	:	11 mmol/L	2 g/L

Organ banyosu %95 O<sub>2</sub> ve %5 Co<sub>2</sub> karışımı ile oksijenlendirilmiştir. Banyo ısı deneyler süresince 37°C da sabit tutulmuştur. Organ banyosu içindeki preparata gerekli gerimi verebilmek için preparatın tepesindeki ip transdusere bağlanmıştır. Kullanılan transduser Grass Instruments FTO<sub>3</sub> izometrik transduserdir. Gerimi 2-5 gram olarak uygulanmıştır. Preparat hazırlandıktan sonra 10-15 dakika deney başlamadan önce stabil hale gelene dek bekletilmiştir.

Deney sırasında preparat frenik sinire bağlı olan elektrot aracılığı ile dakikada 12 şok olacak şekilde 0.6 msn duration olan kare dalgalarla uyarılmıştır. Bu uyarıları vermek için; Grass instrument co. Model S4G, serial D112x5, volts 115, Freq 50-60 jeneratörü ve Model SIU-4B, serial 182U4 kare dalga izolatörü kullanılmıştır. Değerlendirmede diyagramdaki kasılmaların kontrole göre yüzde oranı gözönüne alınmıştır. Bu kayıtlar için de Grass Model 5 poligraf kullanılmıştır.

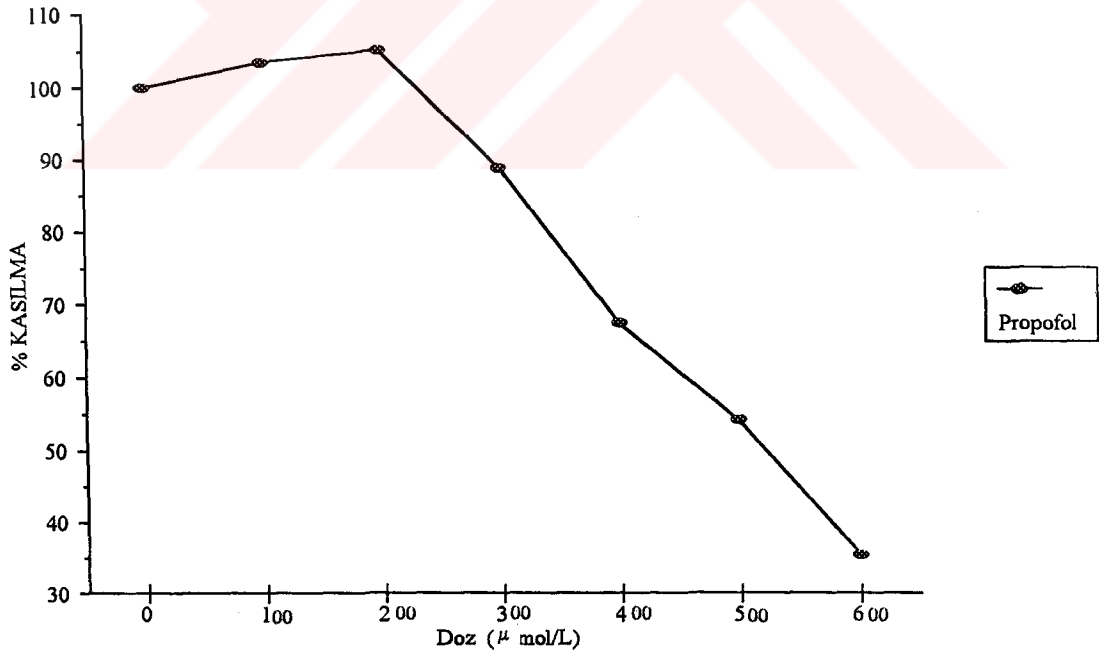
## BULGULAR

Organ banyosu metodda tarif edildiği gibi hazırlanmıştır. Banyonun içine eklenen drogların dozları yazılı kaynaklardan destek alınarak saptanmıştır.

1) Çalışmanın ilk bölümünde diyafragma-frenik sinir preparatı üzerinde propofolun etkisi incelenmiştir. Kümülatif olarak  $10^{-8}$  M- $10^{-3}$  M dozlarında propofol uygulandığında  $10^{-4}$  M dozunda çok hızlı bir blok gözlenmiştir. Bu yüzden  $1 \times 10^{-4}$  M (100  $\mu\text{mol/L}$ ) ve  $6 \times 10^{-4}$  M (600  $\mu\text{mol/L}$ ) doz aralığını taradık. Sonuçta "Şekil 1" de de gözleneceği gibi propofolun artan dozlarda verildiği zaman nöromusküler iletiyi bloke ettiği ortaya çıkmıştır. Doz cevap eğrisinden elde edilen bulgulara göre %50' lik blok 525  $\mu\text{mol/L}$  lık konsantrasyonda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu doz cevap eğrisinin bir diğer özelliği, 200  $\mu\text{mol/L}$  'lık değere çıkılana dek kas sinir kavşağı iletiminde bir artış olmasıdır. Bu kasılma inisyel kasılmanın ortalama % 105.2' si kadardır. Bu artışın Student t testine göre ( $t= 4.27$ ) anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Bu doz cevap eğrisinin açık değerleri tablo 1' de görülmektedir.

**TABLO 1 :Diyafagma frenik sinir preparatına drog konulmadan önce kasılma değeri ile, artan dozlarda propofol eklendikten sonra kasılma yüzdelerindeki oranları**

DOZ	% kasılma propofol						ortalama	SE
Deney no	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
0 $\mu\text{mol/L}$	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0
100 $\mu\text{mol/L}$	104.8	104.9	101.8	105.9	101.7	101.8	103.5	0.8
200 $\mu\text{mol/L}$	107.1	107.3	103.7	107.8	105.3	100	105.2	1.2
300 $\mu\text{mol/L}$	85.7	85.4	92.6	98.0	94.7	76.8	88.9	3.2
400 $\mu\text{mol/L}$	57.1	53.7	81.5	78.4	78.9	55.4	67.5	5.5
500 $\mu\text{mol/L}$	50.0	48.8	59.3	62.7	54.4	50.0	54.1	2.3
600 $\mu\text{mol/L}$	35.7	43.9	37.0	41.2	26.3	28.6	35.5	2.8



**ŞEKİL 1:Propofolun kas sinir iletisindeki doz-cevap eğrisi**

2) Çalışmanın ikinci bölümünde veküronyum, atraküryum ve tubokürarinin kas sinir kavşağındaki etkileri ve propofol varlığında kasılma cevaplarındaki değişiklikler doz cevap eğrileri ile kıyaslanmıştır.

A) Kümülatif olarak  $10^{-8}$  M- $10^{-5}$  M dozlarında veküronyum uygulandığında  $10^{-6}$  M dozunda çok hızlı bir blok gözlenmiştir. Bu yüzden  $1 \times 10^{-6}$  M ( $1 \mu\text{mol/L}$ ) ve  $6 \times 10^{-6}$  M ( $6 \mu\text{mol/L}$ ) doz aralığını taradık. Veküronyumun kas sinir kavşağındaki etkisini saptamak için organ banyosunun içinde  $1 \mu\text{mol/L}$  ile  $6 \mu\text{mol/L}$  arasında değişen dozlarda drog bulunacak şekilde veküronyum organ banyosu sıvısına eklenmiştir. Doz cevap eğrisinden de gözlenebileceği gibi %50' lik kasılma inhibisyonu  $5.09 \mu\text{mol/L}$  lik konsantrasyonda gözlenmektedir. Bu blok ile ilgili veriler "Tablo 2" de gösterilmektedir.

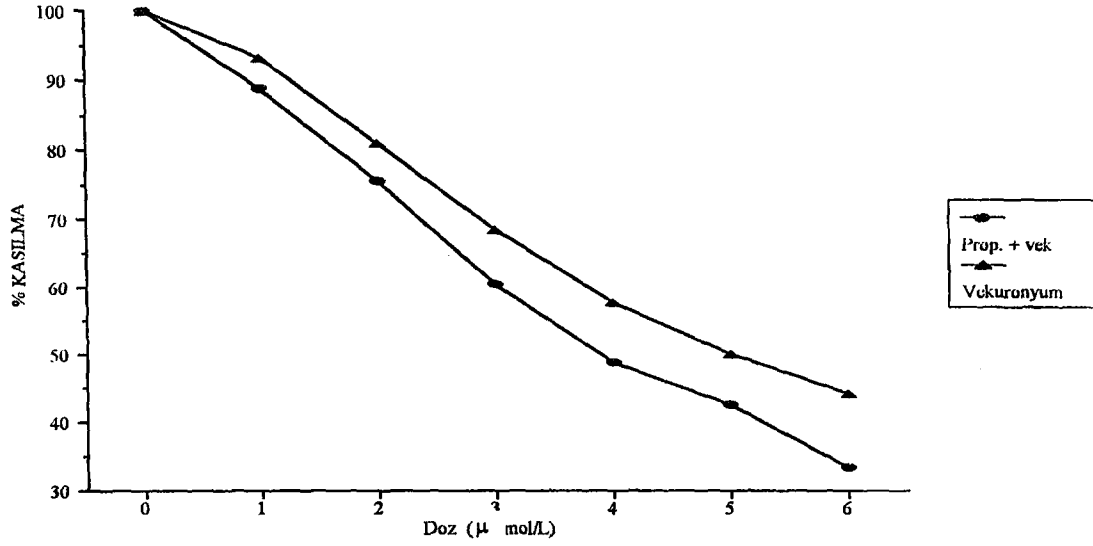
**TABLO 2: Veküronyumun diyafragma frenik sinir preparatına eklendikten sonra kasılma yüzdelerindeki değişiklikler.**

DOZ	%Kasılma Veküronyum						ortalama	SE
ney no	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
$\mu\text{mol/L}$	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0
$\mu\text{mol/L}$	95.0	91.5	90.0	96.4	96.8	89.6	93.2	1.3
$\mu\text{mol/L}$	86.7	76.3	80.0	89.3	67.7	86.2	81.0	3.3
$\mu\text{mol/L}$	68.3	54.2	76.0	78.6	54.8	79.3	68.5	4.7
$\mu\text{mol/L}$	60.0	50.8	68.0	66.7	50.0	51.7	57.8	3.3
$\mu\text{mol/L}$	53.3	42.4	60.0	51.8	46.8	46.5	50.1	2.5
$\mu\text{mol/L}$	45.0	38.9	52.0	42.8	43.5	43.1	44.2	1.7

Propofolun veküronyum bloğu üzerindeki etkisini incelemek için organ banyosunda kendisi blok yapmayan minimum doz olan 100 µmol/L lik propofolun varlığında doz cevap eğrisi çizilmiştir. Bu çalışma ile ilgili veriler "Tablo 3" te gösterilmektedir. Bu doz cevap eğrisine ait %50' lik kasılma değeri 4.25 µmol/L veküronyum değerine denk düşmektedir. Veküronyumun tek başına ve propofol ile birlikte iken gözlenen doz cevap eğrileri "Şekil 2" deki gibidir.

**TABLO 3 : Propofol ile birlikte veküronyumun kas sinir kavşağındaki etkisine ait veriler**

OZ	%Kasılma Propofol + Veküronyum						ortalama	SE
ey no	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
no/L	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0
no/L	92.0	86.2	84.0	89.3	91.8	89.8	88.8	1.3
mol/L	83.3	70.7	74.0	82.1	65.5	77.9	75.6	2.8
mol/L	61.6	44.8	66.0	71.4	49.2	69.5	60.4	4.5
mol/L	53.3	37.9	58.0	57.1	42.6	44.1	48.8	3.4
mol/L	50.0	34.5	50.0	46.9	37.7	37.3	42.7	2.8
mol/L	33.3	31.0	40.0	39.3	31.1	25.4	33.4	2.3



**ŞEKİL 2 :Veküronyum ile propofol ve veküronyumun birlikte doz cevap eğrileri.**

Daha sonra veküronyum ile veküronyum ve propofolun birlikte verildiği doz cevap eğrileri birbirleri ile Student t testine göre kıyaslanmıştır. Bu kıyaslanmanın sonuçları "Tablo 4" te gösterilmektedir. Sonuçlara göre 1 µmol/L ve 6 µmol/L dozlarda iki eğri arasında anlamlı fark vardır.

**TABLO 4: Veküronyum ile veküronyum ve propofol ile birlikte verilmesi durumunda elde edilen cevapların dozlara göre Student t testi ile kıyaslanması.**

DOZ	Veküronyum		Veküronyum+Propofol		Kıyaslama	
	Ortalama %	S E	Ortalama %	S E	t	p
1 µmol/L	93.2	1.3	88.8	1.3	2.39	<0.05 *
2 µmol/L	81.0	3.3	75.6	2.8	1.24	>0.05
3 µmol/L	68.5	4.7	60.4	4.5	1.24	>0.05
4 µmol/L	57.8	3.3	48.8	3.4	1.88	>0.05
5 µmol/L	50.1	2.5	42.7	2.8	1.97	>0.05
6 µmol/L	44.2	1.7	33.4	2.3	3.77	<0.01 *

**B)** Kümülatif olarak  $10^{-8}$  M- $10^{-5}$  M dozlarında atraküryum uygulandığında  $10^{-6}$  M dozunda çok hızlı bir blok gözlenmiştir. Bu yüzden  $1 \times 10^{-6}$  M (1  $\mu\text{mol/L}$ ) ve  $6 \times 10^{-6}$  M (6  $\mu\text{mol/L}$ ) doz aralığını taradık. Atraküryumun kas sinir kavşağındaki etkisini saptamak için organ banyosunun içinde 1  $\mu\text{mol/L}$  ile 6  $\mu\text{mol/L}$  arasında değişen dozlarda drog bulunacak şekilde atraküryum fizyolojik sıvıya eklenmiştir. Doz cevap eğrisinden de gözlenebileceği gibi %50'lik kasılma inhibisyonu 5.63  $\mu\text{mol/L}$  lik konsantrasyonda ortaya çıkmaktadır. Bu blok ile ilgili veriler " Tablo 5" de gösterilmektedir.

**TABLO 5:Atraküryumun diyafragma frenik sinir preparatına eklendikten sonra kasılma yüzdelerindeki değişiklikler.**

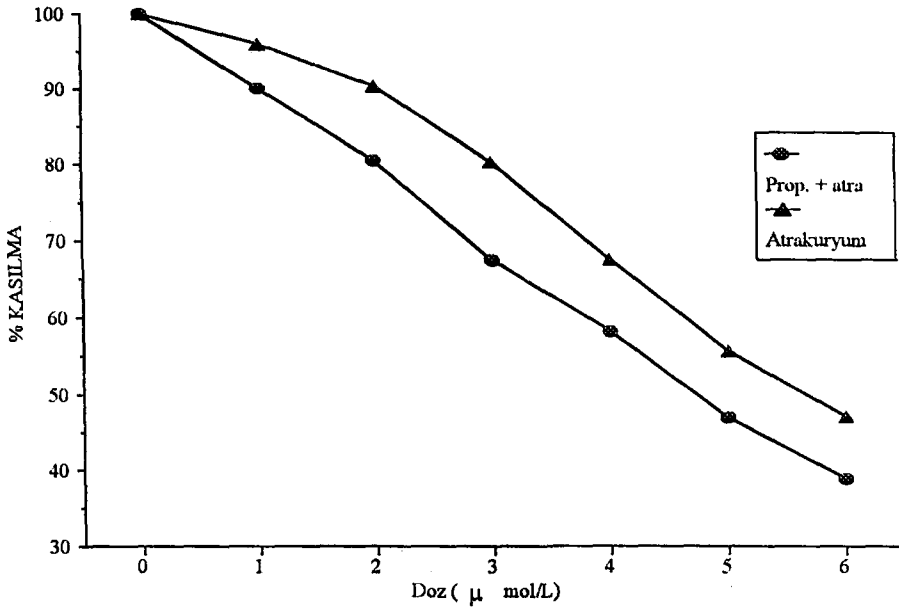
DOZ	%Kasılma atraküryum						ortalama	SE
Deney no	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
0 $\mu\text{mol/L}$	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0
1 $\mu\text{mol/L}$	98.0	100.0	93.3	96.8	93.8	94.0	95.9	1.1
2 $\mu\text{mol/L}$	94.1	100.0	86.7	91.9	87.5	80.0	90.0	2.8
3 $\mu\text{mol/L}$	84.3	85.9	80.0	79.0	77.1	76.0	80.4	1.6
4 $\mu\text{mol/L}$	78.4	59.6	70.0	61.3	66.6	70.00	67.6	2.8
5 $\mu\text{mol/L}$	68.6	52.6	51.7	48.4	52.1	60.0	55.6	2.5
6 $\mu\text{mol/L}$	58.5	49.1	43.3	38.7	45.8	52.0	47.9	2.9



Propofolun atraküryum bloğu üzerindeki etkisini incelemek için organ banyosunda 100 µmol/L'lık propofol varlığında doz cevap eğrisi çizilmiştir. Bu çalışma ile ilgili veriler "Tablo 6" da gösterilmektedir. Bu doz cevap eğrisine ait %50' lik kasılma değeri 4.81 µmol/L atraküryum değerine denk düşmektedir. Atraküryumun tek başına propofol ile birlikte iken gözlenen doz cevap eğrileri "Şekil 3" deki gibidir.

**TABLO 6: Propofol ile birlikte atraküryumun kas sinir kavşağındaki etkisine ait veriler.**

DOZ	%Kasılma Propofol + Atraküryum						ortalama	SE
Deney no	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
0 µmol/L	100	100	100	100	100	100	100	0
1 µmol/L	92.0	98.2	90.0	88.7	87.5	84.0	90.1	1.9
2 µmol/L	86.0	83.6	75.0	85.5	77.1	76.0	80.5	2.1
3 µmol/L	80.0	54.5	70.0	67.7	68.7	64.0	67.5	3.4
4 µmol/L	72.0	47.3	60.0	51.6	56.2	62.0	58.2	3.6
5 µmol/L	66.0	43.6	41.6	38.7	41.6	50.0	46.9	4.1
6 µmol/L	52.0	38.2	33.3	30.6	37.5	42.0	38.9	3.1



**ŞEKİL 3: Atracüryum ile propofol ve atracüryum birlikte doz cevap eğrileri.**

Daha sonra atracüryum ile atracüryum ve propofolun birlikte verildiği doz cevap eğrileri birbirleri ile Student t testine göre kıyaslanmıştır. Bu kıyaslamamın sonuçları " Tablo 7' de gösterilmektedir. Sonuçlara göre 1 µmol/L , 2 µmol/L ve 3µmol/L lik dozlarda iki eğri arasında anlamlı fark vardır.

**TABLO 7: Atracüryumun tek başına ve propofol ile birlikte verilmesi durumunda elde edilen cevapların dozlara göre Student t testi ile kıyaslanması.**

DOZ	Atracüryum		Atracüryum+Propofol		Kıyaslama	
	Ortalama %	S E	Ortalama %	S E	t	p
1 µmol/L	95.9	1.1	90.1	1.9	2.63	<0.05 *
2 µmol/L	90.0	2.8	80.5	2.1	2.71	<0.05 *
3 µmol/L	80.4	1.6	67.5	3.4	3.43	< 0.01 *
4 µmol/L	67.6	2.8	58.2	3.6	2.06	>0.05
5 µmol/L	55.6	2.5	46.9	4.1	1.81	>0.05
6 µmol/L	47.9	2.9	38.9	3.1	2.12	>0.05

C) Kümülatif olarak  $10^{-8}$  M ve  $10^{-5}$  M dozlarında tubokürarin uygulandığında  $10^{-6}$  M dozunda çok hızlı bir blok gözlenmiştir. Bu yüzden  $1 \times 10^{-6}$  M ( $1 \mu\text{mol/L}$ ) ve  $6 \times 10^{-6}$  M ( $6 \mu\text{mol/L}$ ) doz aralığını taradık. Tubokürarinin kas sinir kavşağındaki etkisini saptamak için organ banyosunun içinde  $1 \mu\text{mol/L}$  ile  $6 \mu\text{mol/L}$  arasında değişen dozlarda drog bulunacak şekilde tubokürarin banyo sıvısına eklenmiştir. Doz cevap eğrisinden de görüleceği gibi kasılmada %50'lik blok yapan değer  $5.29 \mu\text{mol/L}$  tubokürarin dozuna denk düşmektedir. Bu blok ile ilgili veriler "Tablo 8" de gösterilmektedir.

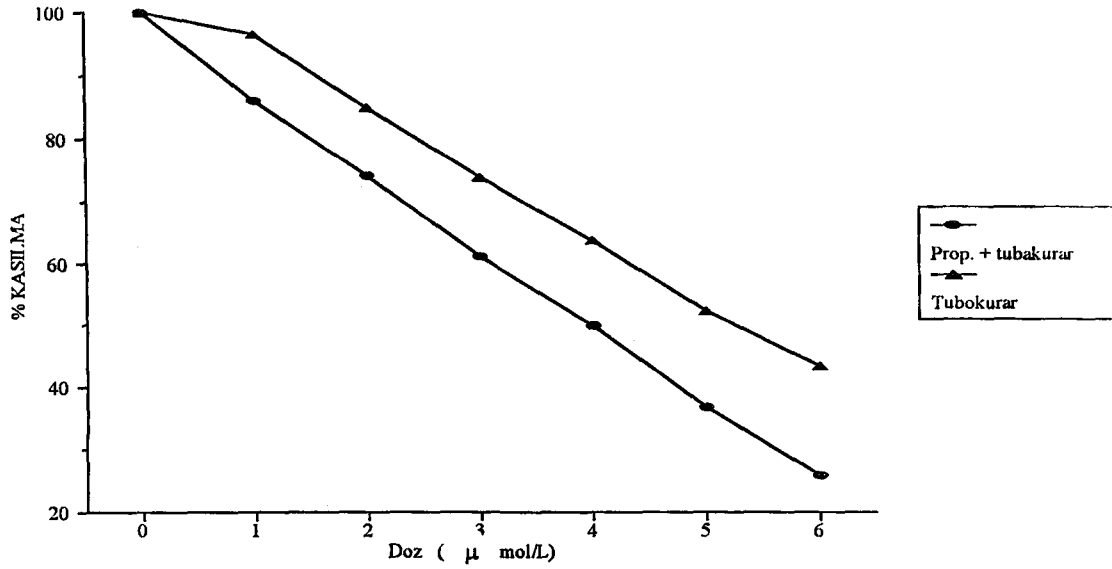
**TABLO 8. Tubokürarinin diyafragma frenik sinir preparatına eklendikten sonra kasılma yüzdelerindeki değişimler.**

DOZ	%Kasılma Tubokürarin						ortalama	SE
	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
Deney no	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
0 $\mu\text{mol/L}$	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0
1 $\mu\text{mol/L}$	100.0	91.6	96.4	96.5	96.4	98.2	96.5	1.1
2 $\mu\text{mol/L}$	94.8	88.3	89.3	82.5	76.4	78.2	84.9	2.9
3 $\mu\text{mol/L}$	86.2	83.3	85.7	68.4	61.8	58.2	73.9	5.2
4 $\mu\text{mol/L}$	74.1	70.0	71.4	56.1	58.2	52.7	63.7	3.7
5 $\mu\text{mol/L}$	50.0	61.7	55.4	50.9	49.1	47.3	52.4	2.2
6 $\mu\text{mol/L}$	37.9	50.0	44.6	42.1	43.6	41.8	43.4	1.6

Propofolun tubokürarinin bloğu üzerindeki etkisini incelemek için organ banyosunda 100 µmol/L lık propofolun varlığında doz cevap eğrisi çizilmiştir. Bu çalışma ile ilgili veriler "Tablo 9" da gösterilmektedir. Bu doz cevap eğrisine ait %50' lik kasılma değeri 3.97 µmol/L tubokürarin değerine denk düşmektedir. Tubokürarinin tek başına ve propofol ile birlikte iken gözlenen doz cevap eğrileri "Şekil 4" teki gibidir.

**TABLO 9: Propofol varlığında tubokürarinin kas sinir kavşağındaki etkisine ait veriler.**

DOZ	% Kasılma Propofol + Tubokürarin						ortalama	SE
Deney no	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
0 µmol/L	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0
1 µmol/L	84.0	84.7	87.2	87.7	85.2	87.0	85.9	0.6
2 mol/L	76.0	74.6	74.5	75.4	70.4	74.1	74.2	0.8
3 µmol/L	64.0	61.0	61.8	63.2	55.5	61.1	61.1	1.2
4 µmol/L	56.0	49.1	54.5	50.9	40.7	48.1	49.9	2.2
5 µmol/L	40.0	38.9	41.8	38.6	25.9	35.2	36.7	2.3
6 µmol/L	30.0	25.4	29.1	26.3	22.2	22.2	25.9	1.4



**ŞEKİL 4: Tubokürarin ile propofol ve tubokürarinin birlikte doz cevap eğrileri.**

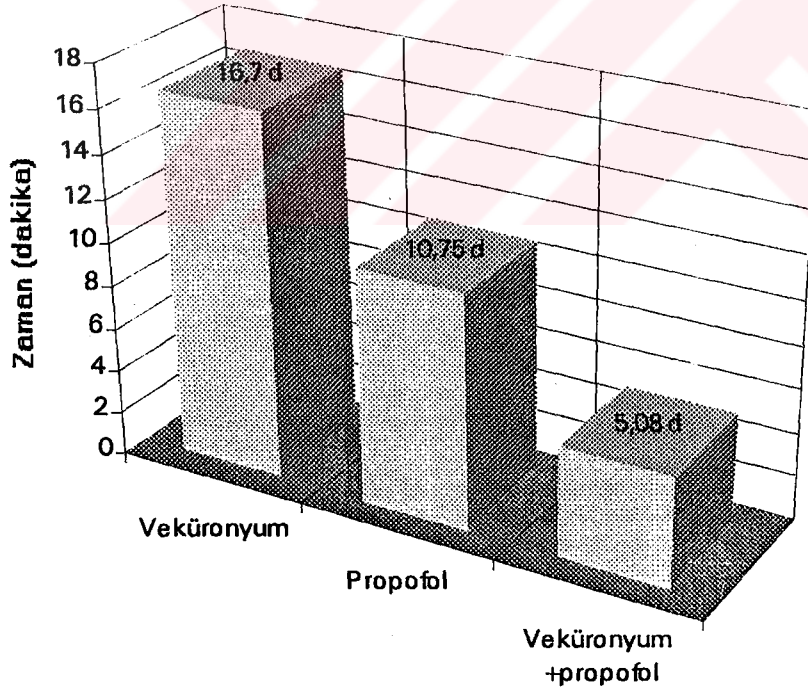
Daha sonra tubokürarin ile tubokürarin ve propofolun birlikte verildiği doz cevap eğrileri birbirleri ile Student t testine göre kıyaslanmıştır. Bu kıyaslanmanın sonuçları "Tablo 10" da gösterilmektedir. Sonuçlar göre verilen tüm dozlarda iki eğri arasında anlamlı fark vardır.

**TABLO 10: Tubokürarinin tek başına ve propofol ile birlikte verilmesi durumunda elde edilen cevapların dozlara göre Student t testine göre kıyaslanması.**

DOZ	Tubokürarin		Tubokürarin + Propofol		Kıyaslama	
	Ortalama %	S E	Ortalama %	S E	t	p
1 µmol/L	96.5	1.1	85.9	0.6	8.46	<0.001*
2 µmol/L	84.9	2.9	74.2	0.8	3.56	<0.01 *
3 µmol/L	73.9	5.2	61.1	1.2	2.39	<0.05*
4 µmol/L	63.7	3.7	49.9	2.2	3.21	<0.01*
5 µmol/L	52.4	2.2	36.7	2.3	4.93	<0.001*
6 µmol/L	43.4	1.6	25.9	1.4	8.21	<0.001*

3) Çalışmanın üçüncü bölümünde propofol eklenmesiyle, preparatta %50' lik kasılma oluşması için geçen süreler propofolsuz ortamda %50 lik blok oluşması için geçen süreler ile kıyaslanmıştır. Kayıtlar 0.25mm/sn kağıt hızında yapıldı. Bu nedenle her dakika için 1.5cm kayıt elde edildi. Belirtilen süreler cetvelle ölçüldü.

A) Veküronyumun bloğu üzerinde propofolun potansiyelize edici etkisini saptamak için yapılan bu çalışmalarda iki grup kıyaslanmıştır. İlk grupta yalnız 2 µmol/L veküronyum eklenmesi ile %50 blok oluşana dek geçen süreler saptanmıştır. İkinci grupta ise 2 µmol/L veküronyum ile 100 µmol/L propofol birlikte uygulanmıştır. Bu dozlar doz cevap eğrilerinden de gözlenebileceği gibi direkt etkileri minimum dozlardır. Her iki grupta %50 inhibisyon oluşması için geçen zamanlar kıyaslanmıştır. Bu gruplarla ilgili veriler "Şekil 5" ile "Tablo 11" de gösterilmektedir.

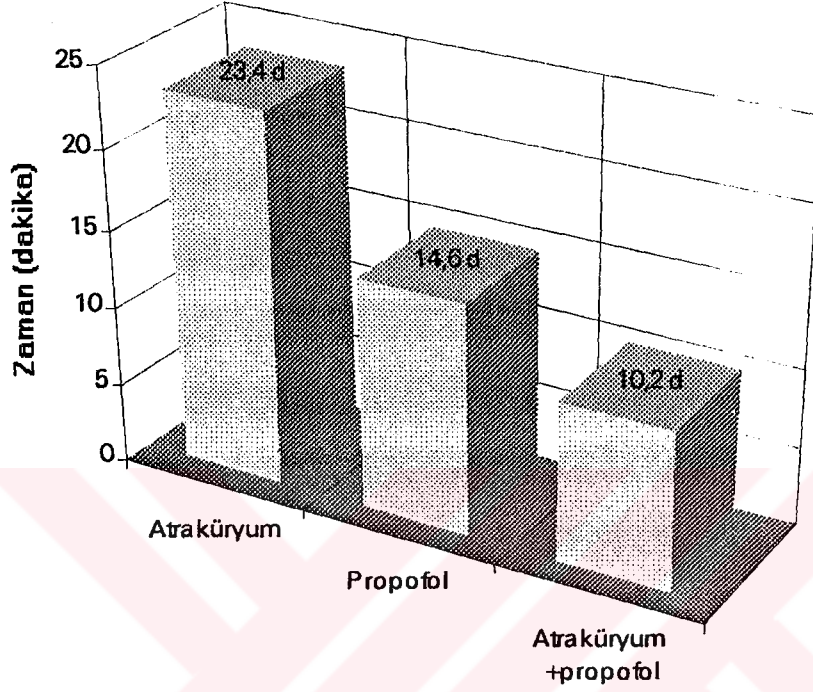


**ŞEKİL 5: Veküronyum , propofol ve veküronyum ile propofol birlikte kullanımı sonucunda kas sinir iletisinde %50 blok oluşması için gerekli sürelerin kıyaslanması.**

**TABLO 11: Veküronyum ile veküronyum ve propofolun birlikte kullanılması sonucunda kas-sinir iletilisinde %50 blok oluşma sürelerinin kıyaslanması:  $t=5.25$ ,  $p<0.001$  olmak üzere anlamlı bir fark vardır.**

	Veküronyum	Propofol	Veküronyum +Propofol
Sayı	6	6	6
Ortalama (dakika)	16.70	10.75	5.08
S E (dakika)	2.12	0.85	0.61

**B)** Atraküryum bloğu üzerinde propofolun potansiyelize edici etkisini saptamak için yapılan bu çalışmalarda iki grup kıyaslanmıştır. İlk grupta yalnız 2  $\mu\text{mol/L}$  atraküryum eklenmesi ile %50 blok oluşana dek geçen süreler saptanmıştır. Diğer grupta ise 2  $\mu\text{mol/L}$  atraküryum ile 100  $\mu\text{mol/L}$  propofol birlikte kullanılmıştır. %50 inhibisyon için gerekli süreler kıyaslanmıştır. Bu gruplarla ilgili veriler " Şekil 6' ile " Tablo 12"de gösterilmektedir.



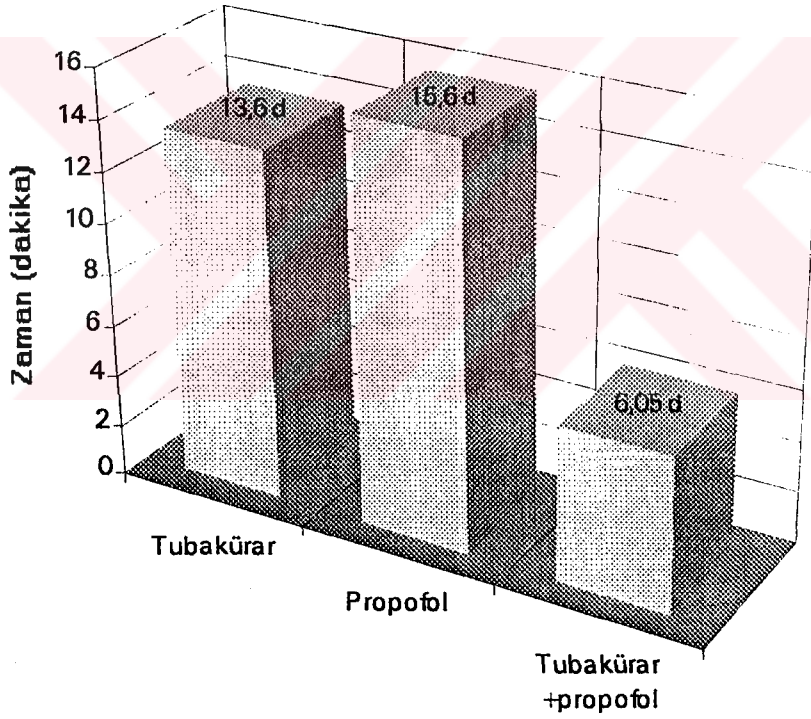
**ŞEKİL 6:** Atraküryum, propofol ve atraküryum ile propofol birlikte kullanımı sonucunda kas sinir iletiminde %50 blok oluşması için gerekli sürelerin kıyaslanması.

**TABLO 12.** Atraküryum ile atraküryum ve propofolun birlikte kullanılması sonucunda kas-sinir iletiminde %50 blok oluşma sürelerinin kıyaslanması:  $t=8.47$ ,  $p<0.001$  olmak üzere anlamlı bir fark vardır.

	Atraküryum	Propofol	Atraküryum + Propofol
Sayı	6	6	6
Ortalama (dakika)	23.40	14.60	10.20
S E (dakika)	0.47	0.93	1.48



C) Tubokürarının nöromuskuler iletide bloğu üzerinde propofolun potansiyelize edici etkisini saptamak için yapılan bu çalışmalarda iki grup kıyaslanmıştır. İlk grupta yalnız 2  $\mu\text{mol/L}$  tubokürarin eklenmesi ile %50 blok oluşana dek geçen süre saptanmıştır. Diğer grupta ise 2  $\mu\text{mol/L}$  tubokürarin ile 100  $\mu\text{mol/L}$  propofol ile birlikte kullanılmıştır. %50 inhibiyon oluşması için gerekli süreler kıyaslanmıştır. Veriler "Şekil 7" ile "Tablo 13" de gösterilmiştir.



**ŞEKİL 7: Tubokürarin, propofol ve tubokürarin ile propofol birlikte kullanımı sonucunda kas sinir iletisinde %50 blok oluşması için gerekli sürelerin kıyaslanması.**

**TABLO 13. Tubokürarin ile tubokürarin ve propofolun birlikte kullanılması sonucunda kas-sinir iletilisinde %50 blok oluşma sürelerinin kıyaslanması  $t=3.64$ ,  $p<0.01$  olmak üzere anlamlı bir fark vardır.**

	Tubokürarin	Propofol	Tubokürarin + Propofol
Sayı	6	6	6
Ortalama (dakika)	13.60	15.60	6.05
S E (dakika)	1.64	1.90	1.26

## TARTIŞMA

Genel anesteziye genel anestetik ajanlar ile birlikte kas gevşetici ajanların birlikte kullanımı pratikte sık rastlanılan bir durumdur . Bu kullanımdaki amaç anesteziyi indükledikten sonra operasyonları gerçekleştirebilmek için kas tonusunu düşürmektir. Propofol, son yıllarda genel anesteziye yaygın olarak kullanılan bir drog olup non- depolarizan nöromüsküler blok yapıcı ajanlarla sık kullanılmaktadır (37,38).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre propofol %50 lik blok 525 µmol/L lik dozda olmak üzere kas sinir iletisini bloke etmektedir. Ancak bu doz anestezi için verilen dozun üzerinde olduğu için pratik önemi belirgin değildir. Şekil 1 den de görüleceği gibi propofol iletide önce bir artışa daha sonra da azalmaya neden olmuştur. Elde ettiğimiz traseler drogun depolarizasyon yapan ajanlara benzer bir şekilde blok yaptığını göstermektedirler. Propofol bloğu üzerinde yaptığımız ön çalışmalar kalsiyum iyonu eklenmesi veya 4-AP uygulanmasıyla bloğun açılmadığını göstermektedir. Ayrıca asetilkolin düzeylerindeki değişikliklerin de blokta etkisiz olduğu görülmüştür. Antikolinesteraz olarak neostigmin uygulandığında ise nöromüsküler iletideki blokta bir artış gözlenmiştir. Bu da depolarizan bloker droglara uygun bir özelliktir (25,35).

Propofolun nondepolarizan bloker droglar ile etkileşiminin gösterildiği doz cevap eğrileri (Şekil 2,4,6) incelendiğinde görülebileceği gibi veküronyum, atraküryum ve tubokürarin oluşturduğu bloğu değiştirmektedir. Dozlar gözönüne alınarak yapılan kıyaslamalara göre şu sonuçlar ortaya çıkmaktadır:

**1-**Veküronyum ile propofol birlikte verildikleri zaman özellikle 1  $\mu\text{mol/L}$  ve 6  $\mu\text{mol/L}$  dozlarında anlamlı ölçüde kas sinir bloğunda bir artış vardır.

**2-**Atraküryum ile propofol birlikte verildikleri zaman ise 1  $\mu\text{mol/L}$ , 2  $\mu\text{mol/L}$  ve 3  $\mu\text{mol/L}$  dozlarında anlamlı ölçüde blokta artış vardır.

**3-** Tubokürarin ile propofol birlikte verildikleri zaman ise 1  $\mu\text{mol/L}$ , 2  $\mu\text{mol/L}$ , 3  $\mu\text{mol/L}$ , 4  $\mu\text{mol/L}$ , 5  $\mu\text{mol/L}$ , 6  $\mu\text{mol/L}$  dozlarında nöromüsküler blokta anlamlı bir artış vardır.

Propofol ile non depolarizan bloker droglar arasındaki kas sinir iletisi üzerindeki potansiyalizasyon Şekil 3,5,7 de çok daha iyi gözlenmektedir. Bu sütun grafiklerde kas sinir iletisinde %50 blok ortaya çıkana dek geçen süreler kıyaslanmışlardır. Sonuçta propofolun nondepolarizan nöromüsküler blok yapıcı drogların blok oluşturma hızını da arttırdığı ortaya çıkmaktadır.

**1-**Veküronyum ile propofol birlikte verildiğinde ortalama  $16.70 \pm 2.12$  dakika olan veküronyumun blok oluşturma süresi  $5.08 \pm 0.61$  dakikaya inmektedir ve bu istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ) bir farktır.

**2-**Atraküryum ile propofol birlikte verildiğinde ortalama  $23.40 \pm 0.47$  dakika olan atraküryumun blok oluşturma süresi  $10.20 \pm 1.48$  dakikaya inmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ )

**3-**Tubokürarin ile propofol birlikte verildiğinde ortalama  $13.60 \pm 1.64$  dakika olan tubokürarin blok oluşturma süresi  $6.05 \pm 1.26$  dakikaya inmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.01$ )

Propofolun nondepolarizan bloker drogların etkisini potansiyalize etmesi de depolarizan bloker droglara uygun bir özelliktir (3,29). Çünkü bu iki gruptan ajanlar beraber verildiklerinde depolarizasyonun fazına bağlı olarak birbirlerinin blok yapıcı etkisini azaltmakta veya arttırmaktadırlar.

Propofolun bu bloğu arttırmasında etki ettiği faz göz önüne alınırsa şöyle bir yorum yapılabilir. Bilindiği gibi faz 2'de depolarizan droglar reseptörler desensitizasyonu sonucunda non-depolarizan bloker özelliğini kazanmaktadırlar (25). Bu fazdaki bir drogla non depolarizan bir drog verildiğinde blok kolaylaşmaktadır.

Klinikte kullanılan propofol infüzyon olarak verildiğinde 4-6 µg/ml (25-35 µmol/L) düzeyinde kullanılmaktadır (40). Nöromüsküler drogların etkilerini potansiyalize etmek için daha yüksek dozlar gerekmektedir.

## ÖZET

Son yıllarda anestezi alanında farmakolojik gelişmeler drogun güvenirligi, etki süresinin daha kısa olması, geri dönüşümün hızlı olması ve uygulanım kolaylığı üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu amaçlara yönelik droglardan biri de propofol'dur.

Yeni piyasaya sürülen "Diprivan" preparatında propofol Cremophor EL taşıyıcısı içermemektedir. Klinik kullanımda Cremophor EL'den bağımsız propofolol nöromüsküler blok yapıcı etkisi hakkında çelişkili sonuçlar vardır.

Bizim çalışmamızın amacı saf emülsiyon halindeki propofolun direkt olarak nöromüsküler iletide blok yapıcı etkisinin olup olmadığı ve anestezide birlikte kullanılan tubokürarin, atraküryum, veküronyum gibi non-depolarizan nöromüsküler blok yapıcı ajanların etkisini potansiyalize edip etmediğini göstermektir.

Deneylerde Bülbiring tarafından tarif edildiği gibi diyafram-frenik sinir preparatında diyafram kası kasılma amplitüdü ölçülmüştür.

Elde edilen sonuçlara göre, propofolün nöromüsküler kavşakta depolarizan ajanlara benzer şekilde blok yaptığı gözlenmiştir. Ayrıca, propofolun anestezide birlikte sık kullanılan veküronyum, atraküryum ve tubokürarin gibi non-depolarizan nöromüsküler blok yapıcı ajanların oluşturduğu bloğu potansiyalize ettiği de görülmüştür. Propofolun bu bloğu arttırması etki ettiği faz göz önüne alınarak yorumlandığında, faz II'de depolarizan droglar reseptör desensitizasyonu sonucunda non-depolarizan bloker özelliğini kazanmaktadır. Bu fazdaki bir drog non-depolarizan bir drogla birlikte verildiğinde blok kolaylaşmaktadır.

## **SUMMARY**

In recent years, the pharmacological developments in the field of anaesthesia are concentrated in safety of drug, shortness of duration of effect, rapidness of recovery, and simplicity of application. Propofol is one of the drugs that is appropriate for these goals.

In the recently available "Diprivan" preparation, propofol does not contain Cremophor EL vehicle. In clinical use, there are contradictory results in the neuromuscular blocking effect of propofol without Cremophor EL.

The aim of our study is to show whether propofol in pure emulsion directly blocks neuromuscular transmission and potentializes the neuromuscular blocking effects of the drugs that are used together in anaesthesia as tubocurarin, atracurium and vecuronium or not.

In the experiments, diaphragm muscle contraction amplitude is measured with diaphragm-phrenic nerve preparation as described by Bulbiring.

According to the results, propofol performs block in the neuromuscular junction like the depolarizing agents. Also, it is observed that propofol potentialize, the block that performed is by non-depolarizing neuromuscular blocking agents that are often uses together with propofol as vecuronium, atracurium, and tubocurarin. When the potentialization this block by propofol is explained regarding the phase it effects, it gains a characteristic of non-depolarizing block

## KAYNAKLAR

- 1-Alberts B. : Molecular biology of the cell. Garland co. 2 nd., 1989.
- 2-Altkenhead A.R., Smith G. : Inhalation anaesthetic agents. Textbook of anaesthesia 2nd ed. ELBS, Avon, 1990.
- 3-Beemer G.H., Bjorksten A.R.: Pharmacodynamics of atracurium during propofol, thiopentone and opioid anaesthesia. Br. J. Anaesth. 65(5): 675-83, 1990.
- 4-Beemer G. H., Bjorksten A.R., Crankshaw D.P. : Pharmacodynamics of atracurium during continuous infusion Br. J. Anaesth. 65 : 668-678, 1990.
- 5- Bowman W. C, Marshall I.G, Gibb A. J, Harborne A.J.: Feedback control of transmitter release at the neuromuscular junction. Trend. Pharmacol.Sci. 9:16-20, 1988.
- 6-Chaeh L.S., Gwee C.E.: Train-of-four fade during neuromuscular blockade induced by tubocurarin succinylcholine or  $\alpha$  bungarotoxin in the rat isolated hemidiaphragm. Clinical and Experimental Pharmacology, Physiology. 15, 937-943, 1988.
- 7-Chaple D.J., Clark S.J. : Pharmacological action of breakdown products of atracurium and related substances. Br. J. Anaesth. 55, 115, 1983.
- 8-Collins J. V. : Principles of Anaesthesiology Intravenous Anaesthesia; Nonbarbiturates-non-narcotics. 3rd ed. Lea and Febiger Philadelphia. 734-786, 1993.
- 9- Dale M.M., Rang H.P.: Pharmacology Longman Group. 2nd ed., pp:83-121, 1991.



- 10-Davison A., Tibbits G., Shiz., Moon J. :Active oxygen in neuromuscular disorders. *Molecular and cellular biochemistry*. 84:199-216, 1988
- 11-Donati F., Gill S.S., Bevan D.R. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium with and without previous suxomethonium administration. *Br. J. Anaest.* 66: 557-561, 1991.
- 12-Fahey M.R., Morris R.B., Miller R.D. : Clinical pharmacology of Org NC 45 (Norcuron) A new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 55:6 1981.
- 13-Frogen R.J., Booij H.D., Vanderpol F.: Interactions of diisopropyl phenol (ICI 35 868) with suxamethonium, vecuronium and pancuronium in vitro. *Br. J Anaesth.* 55, 433, 1983.
- 14-Ganong W.F. :Review of medical physiology. A Lange medical book. 15th ed. 1-105,1991.
- 15-Gennari F.J. : Serum osmolality. *N. Eng. J. Med.* 310:102-132, 1984.
- 16-Gökhan N., Çavuşoğlu N., Kayserilioğlu A.: İnsan fizyolojisi I. Sermet matb. say.88-120, 1983.
- 17-Glen J.B. :Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35-868. *Br. J. Anaesth* 52,731,1980.
- 18-Glen J.B., Hunter S.C. : Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 358 68 *Br. J. Anaesth* 56:617-26, 1984.
- 19-Glen J.B., Hunter S.C. :Differences between the emulsion and Cremophor formulations of propofol (Diprivan ICI 35 868) *Br. J. Anaesth.* 56 :807p, 1984.

- 20-Glen J.B., Hunt S.C., Blackburn TP.: Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol. Postgraduate Medical Journal. 61: 7-14, 1985.
- 21-Goodman-Gilman A.: The pharmacological basis of the therapeutics. Pergamon Press. 8th ed. pp:84-221,1990.
- 22-Guyton A.C. :Textbook of medical physiology W.B Sanders Co. 7<sup>th</sup> ed. pp 1-54, 1986
- 23-Guyton Tibbi Fizyoloji.Merk yayıncılık. 7. Baskı.Say: 150-175, 1988.
- 24-Hughes R., Chapple D.J. :The pharmacology of atracurium a new competitive neuromuscular blocking agent. Br. J. Anaesth. 53,31,1981.
- 25-Katzung B.G. Basic and clinical pharmacology. Appleton and Lange. 5th ed. pp. 371-91, 1992.
- 26-Kayaalp. O. : Tibbi farmakoloji. Feryal matb. 6. bas Cild:2 say: 1784-1800, 1992.
- 27-Kirkpatrick I. D., Cockshott E.J. Nimmo W.S : Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. Br. J. Anaesth. 60 : 145-150, 1988.
- 28-Lowson S., Gent J.p., Goodchild C.S. :Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone; Comparison using two test in laboratory mice. Br. J. Anaesth. 64 :59-63,1990.
- 29-Mc Carty. G. J, Mirakhur. R. K, Pandit. S.K. Lack of interaction between propofol and vecuronium. Anaesth-Analg. 75 (4):536- 8, Oct. 1992.

- 30-Mc Comas A.J.: Neuromuscular function and disorders. Butter worth co., 1977.
- 31-Melchers B. P.C, Anton L. van der Laaken. On the mechanism of spontaneous recovery of neuromuscular transmission after acetylcholinesterase inhibition in the rat neuromuscular junction. Brain Research. 563: 49-56, 1991.
- 32-Nightingale P., Petts N.V., Healy T.E. : Induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) or thiopentone and interactions with suxamethonium, atracurium and vecuronium. Postgrad-Med-J. 1985.
- 33-Perry W.L.M.; Pharmacological experiments on isolated preparations. Churchill Livingstone. 2nd. ed.;1970.
- 34-Rasmussen H. : The calcium messenger system. New Eng. J. Med 314 (17) 1094-1101, 1986
- 35-Reily C.S, Nimmo W.S. New intravenous anaesthetics and neuromuscular blocking drugs. A review of their properties and clinical use. Drugs. 34:(1) 98-135, Jul. 1987.
- 36-Schmidt R. F. :Human physiology. Springer Verlog Inc., 1983.
- 37-Shafer A, Doze V. A, Shafer S. L, White P. F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anaesthesia. Anaesth. 69: 348-56, 1988.
- 38-Skues M. A, Prys- Roberts C. The pharmacology of propofol. J. Clin. Anaesth. 1: 387-400, 1989.

- 39-Sweadner K.J., Goldin S.M. : Active transport of sodium and potassium ions  
N. Eng J. Med 302 : 70-7, 1980.
- 40-Technical Monograph. Versatile Intravenous. Anaesthesia. Pharmoceticals.
- 41-Tulloch W.C., Diana P., Cook D., Wilks D.H., Brandom B.W., Stiller R.L.,  
Beach C.A. :Neuromuscular and cardiovascular effects of high-dose  
vecuronium. anaesth. analg. 70:86-90, 1990.
- 42-Vickers M.D., Morgan M.; Spencer P.S.S. : Drugs in Anaesthetic Practice  
Seventh Edition. Butterworth-Heinemann. International Ed:
- 43-Wali F. : Effects of some intravenous anaesthetics on the contractile  
responses produced in the chick biventer cervicis skeletal muscle.  
Pharmacol. Res Commun. Apr, 14 (4): 361-76,1985.
- 44-Ward S., Wright D. : Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic  
study of a single bolus dose atracurium. Br. J. Anaesth. 55, 355, 1983.
- 45-Ward S., Weatherley S. :Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites.  
Br. J. Anaesth. 58, 65-105, 1986.
- 46-Weatherley B.C., Williams S.G. Neill E.A.M. :Pharmacokinetics,  
pharmacodynamics and dose response relationship of atracurium  
administered i.V. Br. J. Anaesth. 55, 395,1983.
- 47-Young S. : Spontaneous release of transmitter from growth cones of  
xenopus neurons in vitro. The influence of Ca and Mg ions. Developmental  
Biology 113: 373-80,1986.