

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA KULLANILAN  
ETOMİDATA BAĞLI MİYOKLONUSUN ÖNLENMESİNDE  
TRAMADOLÜN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Kısmet ZEREYLİ**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2011**



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA KULLANILAN ETOMİDATA BAĞLI  
MİYOKLONUSUN ÖNLENMESİNDE TRAMADOLÜN ETKİNLİĞİNİN  
ARAŞTIRILMASI

Dr. Kısmet ZEREYLİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Birgöl YELKEN

ESKİŞEHİR  
2011

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Kısmet ZEREYLİ'ye ait "Anestezi indüksiyonunda kullanılan etomidata bağlı miyoklonusun önlenmesinde tramadolün etkinliğinin araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr. Birgül YELKEN  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Üye Doç.Dr. Ayten BİLİR  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Üye Doç.Dr. Serdar EKEMEN  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ---/---/-- Tarih ve --/--  
Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Necmi ATA  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr. Birgül YELKEN'e, Prof.Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye, Prof.Dr. Cemil SABUNCU'ya, Prof.Dr. Yılmaz ŞENTÜRK'e, Prof.Dr. Sacit GÜLEÇ'e, Doç.Dr. Ayten BİLİR'e, Doç.Dr. Serdar EKEMEN'e, Yrd.Doç.Dr. Dilek ÇETİNKAYA'ya; kliniğimizde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Zereyli, K. Anestezi indüksiyonunda kullanılan etomidata bağlı miyoklonusun önlenmesinde tramadolün etkinliğinin araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011.** Bu çalışmanın amacı tramadolün genel anestezi indüksiyonunda kullanılan etomidata bağlı oluşan miyoklonusun önlenmesindeki etkinliğinin belirlenmesidir. Çalışmamız genel anestezi uygulanacak ASA I-II grubu rastgele seçilen 100 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda etomidat ile anestezi indüksiyonu öncesi 10 dk intravenöz infüzyon halinde verilen 100 mg tramadolün etomidata bağlı miyoklonusun önlenmesindeki etkisi değerlendirildi. Operasyon öncesi aydınlatılmış onam alınarak 8 saat aç bırakılan, premedikasyon verilmeyen, genel anestezi uygulanacak hastalardan ASA I-II grubu 100 olgu randomize kontrollü olarak 2 gruba ayrıldı. Tramadol grubuna(Grup T) indüksiyondan önce 10 dakika intravenöz infüzyon halinde 100 mg tramadol verildi ve Kontrol grubuna(Grup S) ise eşit hacimde 10 dakika intravenöz infüzyon halinde serum fizyolojik (SF) verildi. Ardından genel anestezi indüksiyonu amacıyla intravenöz bolus etomidat 0.3 mg/kg 10 saniyede uygulandı. Etomidat enjeksiyonunu takiben 2 dakika boyunca maske ile solunumları kontrol altına alınan hastalardaki miyoklonus olup olmadığı 'miyoklonus var/yok' şeklinde kaydedildi. Operasyon boyunca ve sonrasında hastaların sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO<sub>2</sub>) kaydedildi. Grup T(tramadol)de miyoklonus görülme oranı Grup S(kontrol) ye göre anlamlı derecede düşük bulundu. Hemodinamik parametrelerdeki etkilenme müdahale gerektirecek düzeyde değildi. Sonuç olarak etomidat ile genel anestezi indüksiyonu esnasında oluşan miyoklonusun önlenmesi için indüksiyon öncesinde intravenöz infüzyon halinde uygulanan 100mg tramadol, hemodinamik stabiliteyi çok etkilemeden miyoklonus insidansını azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Etomidat, miyoklonus, tramadol

## ABSTRACT

**Zereyli, K. Research on the efficiency of tramadol on the prevention of the myoclonus due to etomidate used for anaesthesia induction. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anaesthesia and Reanimation Thesis for Specialty in Medicine, Eskisehir, 2011.** The aim of this study was to determine the efficiency of tramadol in the prevention of myoclonus due to etomidate used in general anaesthesia induction. Our study was performed on randomly selected 100 patients within ASA I-II group. The effect of 100 mg tramadol infused intravenously for 10 min before the anaesthesia induction with etomidate on the prevention of the myoclonus due to etomidate was assessed in our study. After informed consent was obtained before the operation, ASA I-II 100 subjects scheduled general anaesthesia and fasted over 8 hours were randomized into two groups. Tramadol Group (Group T) received 100 mg tramadol for 10 min as intravenous infusion before the induction. Control Group (Group S) received equal volume of saline for 10 min as intravenous infusion. Then, 0.3 mg/kg etomidate for 10 sec as intravenous bolus was introduced for general anaesthesia induction. Myoclonus occurrence was recorded as yes/no in patients whose respiration was controlled by mask following etomidate injection for 2 min. Systolic artery pressure (SAP), Diastolic artery pressure (DAP), mean artery pressure (MAP), heart rate (HR) and peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) of patients were recorded during and after the operation. The incidence of myoclonus in Group T was significantly lower compared to Group S. Changes in hemodynamic parameters were not required any intervention. As a conclusion, intravenously infused 100 mg tramadol which are used for the prevention of the myoclonus during general anaesthesia induction with etomidate reduces the incidence of myoclonus without affecting hemodynamic stability.

Key Words: Etomidate, myoclonus, tramadol

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.İntravenöz Anestezikler	2
2.2.Etomidat	3
2.3.Etomidat İlişkili Miyoklonus	6
2.4.Tramadol	7
3.GEREÇ ve YÖNTEM	12
4.BULGULAR	14
5.TARTIŞMA	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR	30



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DAB	Diastolik Arter Basıncı
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiografi
GABA	Gama amino butirik asit
KAH	Kalp Atım Hızı
MR	Manyetik Rezonans
NMDA	N Metil D Aspartat
OAB	Ortalama Arter Basıncı
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SF	Serum Fizyolojik
SpO2	Periferik oksijen saturasyonu
$\delta$	delta

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
4.1. Gruplara göre SAB çizgisel grafiği	15
4.2. Gruplara göre OAB çizgisel grafiği	17
4.3. Gruplara göre DAB çizgisel grafiği	18
4.4. Gruplara göre KAH çizgisel grafiği	20
4.5. Gruplara göre SpO2 çizgisel grafiği	21
4.6. Gruplara göre miyoklonus sütun grafiği	22

**TABLÖLAR**

	Sayfa
3.1. Etomidat sonrası miyoklonus takibi	13
4.1. Demografik özellikler	14
4.2. SAB Bulgularının gruplara göre dağılımı	15
4.3. OAB Bulgularının gruplara göre dağılımı	16
4.4. DAB Bulgularının gruplara göre dağılımı	18
4.5. KAH Bulgularının gruplara göre dağılımı	19
4.6. SpO2 Bulgularının gruplara göre dağılımı	21
4.7. Miyoklonusun gruplara göre dağılımı	22

## 1. GİRİŞ

İntravenöz anestezi indüksiyonu veya idamesini sağlamak için pek çok ilaç geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur (1). İntravenöz anesteziklerin öncelikli kullanım amacı diğer anestezik ajanlardan daha hızlı bir indüksiyon sağlamalarıdır. İdeal bir intravenöz anestezik ajandan; hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlaması, vital fonksiyonlar üzerine etkisinin minimal olması, birikici etki göstermemesi, inaktif metabolitlere yıkılması, hipersensitivite, enjeksiyon yerinde reaksiyon, ağrı, bulantı, kusma gibi etkilerinin olmaması, stabil bir solüsyon halinde olması beklenir (2). Aynı zamanda ideal bir intravenöz anestezik ajan analjezi ve kas gevşekliği de sağlamalıdır (1).

Henüz tüm bu özellikleri içeren bir ilaç bulunmamakla birlikte yapılan araştırmalar ile ideal bir intravenöz anesteziğin elde edilmesine çalışılmaktadır (3).

Yaygın olarak kullanılan bir intravenöz anestezik ajan olan etomidat bir karboksilli imidazol derivativesidir (3). İntravenöz indüksiyon ajanı olarak kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde minimal değişikliğe neden olur (1). Bu özelliği nedeniyle hemodinamisi bozuk olan hastalarda indüksiyon sırasında tercih edilen bir ajandır (4). Ancak enjeksiyon sırasında ağrı, postoperatif bulantı, kusma, elektroensefalografik (EEG) aktivasyon, adrenal supresyon, miyoklonus ve hıçkırık gibi bazı rahatsız edici yan etkileri de mevcuttur (1,3).

Etomidat kullanılması sonrasında premedikasyonsuz hastaların % 50-80'inde miyoklonik hareketler görülebilmektedir (3,5-7). Miyoklonus özellikle açlığı uygun olmayan hastalarda, regurjitasyon nedeniyle, açık göz yaralanmalarında intraoküler basıncın artması nedeniyle sorun yaratabilmektedir (5).

Etomidatın ayrıca nöroprotektif, antioksidatif ve gama amino bütirik asiterjik (GABA) stimülan etkileri vardır (8). Çeşitli ilaçlar örneğin opiyatlar, benzodiazepinler, deksmedetomidin, tiyopentalin etomidatla anestezi indüksiyonu öncesinde verilerek miyoklonik hareketleri önleyip önlemedikleri araştırılmıştır (6,8-10). Önlemek için pek çok ilaç denense de etomidata bağlı miyoklonusun mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (3).

Bu çalışmada etomidatla anestezi indüksiyonunun hemen öncesinde verilen tramadolün miyoklonus insidansını azaltıp azaltmadığının prospektif randomize kontrollü olarak araştırılması planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.İntravenöz Anestezikler

En kısa tanımı ile intravenöz kullanılan anestezik ajanlardır. Genellikle anestezi indüksiyonunda kullanılmalarına karşılık günümüz teknolojisinin tıba sağladığı olanaklar ile anestezik ilaçların intravenöz yoldan doze edilmiş olarak sürekli verilmesi gerçekleşmiş, total intravenöz anestezi uygulanabilir hale gelmiştir. Bunun dışında intravenöz anestezikler premedikasyonda, dengeli anestezide, kısa girişimlerde ve sedasyon sağlamak amaçlı kullanılır hale gelmiştir. İntravenöz ilaçların daha çok tercih edilir olmasının nedenlerinden biri de, birçoğunun intravenöz olarak kullanıldıktan sonra etkilerini ortadan kaldıracabilecek antagonist ilaçlara sahip olunmasıdır (11).

İlk olarak 1665 yılında duyarsızlık oluşturmak amacıyla Sigismunt Elsholtz intravenöz yoldan opiyat solüsyonu uygulayarak, bilinçli olarak intravenöz anesteziyi gerçekleştirmiştir. 1930'lu yıllara kadar kullanılan anestezik ilaçların etkileri tam olarak anlaşılammış, eliminasyonlarının uzunluğuna bağlı uzun süren etkilerinin huzursuzluk ve emniyetsizlik yaratmaları kullanımlarında tereddütlere neden olmuştur (11).

İntravenöz anestezi, gerçek olarak 1932'de Weese ve Scharpff'ın heksobarbitonu bildirdikleri ilk yazı ile devreye girmiştir. 1932'de tiyopental, 1959'da diazepam, 1972'de etomidat, 1970'de ketamin, 1989'da propofol kullanıma girmiştir (11).

Ancak bu ilaçların hiçbiri ideal intravenöz anestezik olarak nitelendirilemezler. İdeal bir intravenöz anestezi ajanının, solunum ve kardiyak depresan etkilerinin minimal olması, hipnoz, amnezi, analjezi ve kas gevşemesi sağlaması beklenir (1). Ayrıca etkisi hızlı başlamalı, suda çözünebilmeli, geniş ve güvenli terapötik alana sahip olmalı, kümülatif olmamalı ve bulantı, kusma, lokal irritasyon, miyoklonus, anaflaktik reaksiyon gibi etkiler de göstermemelidir (11).

## 2.2. Etomidat

### Tarihçesi

Etomidat, 1965 yılında Jansen ve arkadaşları tarafından sentez edilmiştir. 1972 yılında ise yine aynı araştırmacılar tarafından hipnotik özelliğinin açıklanması ile birlikte önce Avrupa'da, daha sonra Amerika'da deney hayvanlarında ve insanlarda anestezi özellikleri araştırılmış ve klinik uygulamaya girmiştir (12).

### Farmakolojik Özellikleri

Karboksilli imidazol türevidir (13). Etomidatın iki izomeri vardır. Ancak sadece (+) izomer hipnotik olarak aktiftir. Etomidat suda çözünmez ve nötral solüsyonunda stabil değildir. Bu nedenle pek çok solvent ile formüle edilmiştir. Diğer anestezi ajanlarla karıştırıldığında presipitasyon oluşturmaz (1).

Etomidat primer olarak ester hidrolizi ile etomidat karboksilik aside dönüşür veya N-dealkalizasyon ile metabolize olur. Ana metabolit inaktiftir. Böbreklerden %85, safra ile %13 oranında metabolit şeklinde atılır. Yalnızca %2'si değişime uğramadan atılır (1).

Etomidat intravenöz enjeksiyondan iki dakika sonra, akciğer, böbrek, kas, kalp ve dalak gibi yüksek oranda kanlanan organlara ulaşır (1). Çoğul dozlarından veya infüzyonundan sonra derlenme genellikle hızlıdır. Uyanma zamanından 10 dakika önce infüzyon sonlandırılmalıdır (1).

İlacın başlangıç distribüsyon yarı ömrü 2,7 dakika, redistribüsyon yarı ömrü 29 dakika eliminasyon yarı ömrü 2.9-5.3 saattir (1). Etomidatın plazma konsantrasyonundaki uyanmayı sağlayacak derecede düşüşünden ise redistribüsyon sorumludur (1). Karaciğer tarafından eliminasyonu yüksektir. Bu nedenle hepatik kan akımını etkileyen ilaçlar eliminasyon yarı ömrünü değiştirir (1).

Etomidat %75 oranında proteine bağlanır. Serum protein düzeyini değiştiren patolojik durumlar serbest fraksiyon miktarını artırır ve verilen dozun abartılı bir hemodinamik yanıt oluşturmaya neden olabilir. Etomidatın kısa eliminasyon yarı ömrü, hızlı klirensi onu tek bir dozda, çoklu dozda veya sürekli infüzyon halinde uygulanmasına uygun kılar (1).

Etomidatın indüksiyon dozu 0,2-0,6 mg/kg arasında değişir. İndüksiyon dozundan(0.3mg/kg) sonra etki başlangıcı hızlıdır (1). İndüksiyon dozunun etkisi 6-8 dakika sürer. İnfüzyon dozu konusunda çeşitli şemalar tasarlanmıştır. Genel olarak

0,6-2,4 mg/kg/saat'dir. Kümülatif etkisinin olabileceği ve ayılma hızının doza bağımlı olduğu dikkate alınmalıdır (14).

### **Kardiyovasküler Sisteme Etkisi**

Etomidatın kardiyovasküler sisteme olan minimal etkisi, diğer hızlı etki başlangıçlı indüksiyon ajanlarından ayrılmasına neden olur. Etomidat ile görülen hemodinamik stabilite sempatik sinir sistemi ve baroreseptör fonksiyonlarının her ikisi üzerine etkisi olmamasına bağlıdır (1).

Normal indüksiyon dozunda kalp atım hızı, ortalama arteriyel kan basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı, santral venöz basınç, atım hacmi, kardiyak indeks, pulmoner ve sistemik vasküler rezistansta hemen hemen hiç değişikliğe neden olmaz. Miyokardiyal oksijen sunumu ve tüketimi oranı korunur (1).

Bariz kardiyovasküler hastalığı olanlarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (15). Tüm bunlar etomidatın kardiyak rezervi düşük hastalarda, uygun bir intravenöz ajan olduğunu ortaya koymaktadır (16).

### **Respiratuar Sisteme Etkisi**

Etomidatın ventilasyon üzerine minimal etkisi vardır. Reaktif hava yolu olanlarda ve sağlıklı hastalarda histamin salınımına neden olmaz (1). İntravenöz 0,3 mg/kg etomidat uygulaması ile tidal volüm %26 oranında, dakika ventilasyon %21 oranında azalmakta, solunum sayısı ise %13 oranında artmaktadır (16).

Etomidatla indüksiyon kısa süreli hiperventilasyona neden olur. Bazen bu durumu özellikle geriatric hastalarda 15-30 saniye süreli geçici bir apne periyodu izlemektedir (1). Sürekli etomidat infüzyonu ile postoperatif solunum yetmezliğinin görülebildiği belirtilmiştir (17).

### **Santral Sinir Sistemine Etkisi**

Etomidatın santral sinir sistemi üzerine primer etkisi hipnozdur. Analjezik etkisi yoktur. Hipnoz oluşturma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak büyük oranda GABA-adrenerjik sistemle ilişkilidir (1).

Etomidat serebral metabolik hızı, serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı, tiyopental ile aynı oranda azaltır (18). Kardiyovasküler sisteme etkisinin minimal olması nedeni ile serebral perfüzyon basıncı korunur (1).

EEG de burst supresyon yapacak dozlarda verildiğinde yüksek intrakraniyal basınçlı hastalarda intrakraniyal basıncı % 50 oranında azalır. Bu azalma diğer nöroprotektif ajanların aksine ortalama arteriyel kan basıncındaki azalma ile ilişkili değildir. Hayvanlarda akut kortikal iskemik hasardan sonra etomidat verilmesi beyin hasarını azaltmıştır. Fakat beyin sapı gibi daha derin yapılar etomidat ile iskemik korunmadan faydalanamayabilir (1).

Normal indüksiyon dozundan sonra etomidat intraoküler basıncı hızla %30-60 oranında düşürür. Bu düşüş 5 dakika ile sınırlıdır (1). Ancak etomidat indüksiyonunda görülebilen miyoklonusa bağlı intraoküler basınç artışı gözlenebilir (10).

EEG değişiklikleri barbitüratlar ile olan değişikliklere benzer (19). Ancak farklı olarak etomidatın somatosensorial uyarılmış potansiyelleri artırdığı bilinmektedir (20). Miyoklonus ve diskinezik hareketler intravenöz etomidat uygulaması sonrası görülebilmektedir. Ancak bunların epileptik bir odaktan değil de huzursuz ayak fenomeni gibi subkortikal disinhibisyondan kaynaklandığı öngörülmüştür (3).

Etomidat hastaların çoğunda miyoklonusa yol açabilmektedir. Bu miyoklonik etki çoğu hastada hafif-orta şiddette iken, hastaların % 6-12'sinde çok şiddetli olabilmektedir (21).

Deneysel modellerde ve insanlarda, etomidatın antikonvülfif özellikleri olduğu kanıtlanmıştır (1). Etomidat aynı zamanda grand mal nöbetlerle de ilişkili bulunmuştur. Bazı yazarlar ise, epilepsiye yakalanmaya yatkın hastalarda etomidat ile fokal (odaksal) nöbet aktivitesi arasında bazı bağlantılar bulmuşlardır (22).

### **Endokrin Sisteme Etkisi**

Etomidatın indüksiyon dozları kortizol ve aldosteron sentezinde görev alan enzimleri geçici olarak inhibe eder. Uzun süreli infüzyonları adrenokortikal supresyona yol açabilir (13). Klinik önemi yoktur. Çünkü şu ana kadar milyonlarca kullanıma rağmen olumsuz klinik sonuç bildiren bir yayın yoktur. İndüksiyondan sonraki en düşük kortizol seviyeleri bile normal aralıktadır (1).



### **Diğer Yan Etkileri**

Etomidatın en önemli yan etkilerinden biri enjeksiyon ağrısıdır ve %0-50 arasında değişen oranlarda görülebilmektedir (1).

İndüksiyon esnasında %10 oranında ve postoperatif olarak %30 oranında bulantı ve kusma görülebilmektedir (23). Fentanil ilavesi bulantı kusma oranını daha da artırır (1,24).

Etomidat psödokolinesterazı inhibe ettiği için bu enzim düzeyi düşük hastalarda süksinilkolinin etkisi uzayabilmektedir (25). Nondepolarizan nöromusküler blokörlerin blokajını uzatır (1).

### **2.3. Etomidat İlişkili Miyoklonus**

Etomidat ile anestezi indüksiyonu sırasında en çok güçlük yaratan yan etki miyoklonusdur. Miyoklonus regürjitasyonu ve aspirasyonu arttırabilir. Açık göz yaralanmalarında vitreus prolapsusuna neden olabilir. Elektrik kardiyoversiyon sırasında miyoklonik hareketler elektrokardiografi (EKG) kaydını bozabilir (10). Miyoklonusun gerçekleşme oranı genellikle etomidatın premedikasyonsuz kullanıldığı durumlarda %50-80 kadar yüksektir (3,5-7).

Miyoklonusun nörolojik mekanizması netlik kazanmamıştır (3,8,26,27). Doenicke ve arkadaşları (3) EEG çalışması ile miyoklonusun epileptik bir odaktan değil de normal uyku sırasındaki huzursuz bacaklar fenomeni gibi subkortikal disinhibisyondan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Kugler ve arkadaşları (28) olası mekanizmayı etomidat sonrası inhibitör devrelerin uyarıcı nöronal devrelerden daha önce baskılanması olarak açıklamışlardır.

Miyoklonusun gerçekleşmesine getirilebilecek açıklamalardan biri, bilinçli halden bilinçsiz hale geçişte, beyin korteksi altındaki (subkortikal) yapıların geçici disinhibisyonudur. 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 akışından kaynaklanıyor olabilir (29).

Ayrıca etomidat, talamokortikal demet içindeki inhibe edici ve uyarıcı etkilerin dengesinde bir değişiklik olması sonucunda somatosensoryel olarak uyarılmış potansiyellerin amplitüd ve latensini de artırabilmektedir (20,30).

Subkortikal yapılar üzerinde kısıtlayıcı etkileri olduğu bilinen benzodiazepinler ve fentanilin etomidat ile kombinasyonundan sonra miyoklonusun azalması, subkortikal yapıların disinhibisyon teorisini doğrulamaktadır (3,28,31).

Miyoklonus sırasında çekilen EEG, hastaların derin anestezi altında olduğunu belirten yavaş  $\delta$ (delta)-dalgaları içerir (32,33). Bu çok önemlidir, çünkü miyoklonus, yüzeysel hafif anestezi sırasında isteyerek yapılan hareketler ile karıştırılabilir.

Miyoklonus her ne kadar nöbetlere benzese de, etomidat sonucu ortaya çıkan miyoklonus sırasında çekilen EEG, genelleştirilmiş epileptik formlu hareketler gibi nöbetlerle bağdaştırılmaz (19,28,33). Doenicke ve arkadaşları (3) benzer EEG dalga aktivitesi göstermelerinden yola çıkarak etomidat ile oluşan miyoklonusun nonpileptik miyoklonus ile benzer mekanizmalarla oluşabileceğini öngörmüşlerdir.

## 2.4.Tramadol

### Tarihçe

Almanya'da 1960'lı yılların başında spazmolitik-antihistaminik amaçlı geliştirilen yeni bir ajan üzerinde yapılan çalışmalar sırasında bu ajanın antinosisepatif aktivitesinin ve santral sinir sistemi etkisinin var olduğunun fark edilmesi ile keşfedilmiştir. Ancak ilk olarak 1977'de ampul formu, 1980'de de oral formu kullanılmaya başlanmıştır. 1990'lı yılların başında tramadolun analjezik etkinliğinin naloksan ile kısmen bloke edilmesinin gösterilmesi ek olarak nonopioid mekanizmanın da varlığına dikkatleri çekmiştir (34).

### Farmakolojik Özellikleri

Tramadol Hidroklorür yapıcı kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir. Farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür (35).

Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip santral etkili sentetik bir analjeziktir. Zayıf mü opioid reseptör agonisti etkisine ek olarak noradrenalin ve serotonin presinaptik geri alımını inhibe etmekte aynı zamanda serotonin salınımını stimüle etmektedir. Monoaminlerin geri alım mekanizmasını bloke edici etkisi ile tramadol santral sinapslarda noradrenalin ve serotonin seviyelerinin yükselmesine

yol açar (34). Son zamanlarda tramadolün doğrudan serotonin salınımı etkisi olduğu öne sürülmektedir (36).

Tramadolün monoaminerjik sisteme etkisi, opioid etkinliğin görüldüğü konsantrasyonda olmaktadır. Bu monoaminerjik mekanizma ile antidepresan benzeri etki oluşturduğu çeşitli çalışmalarla vurgulanmıştır (34).

Tramadol, (+) enantiomer ve (-) enantiomer olmak üzere iki enantiomerden oluşur. Her iki enantiomer de farmakolojik olarak aktiftir. (+) tramadol ve metaboliti O-desmetiltramadol(M1) opioid agonistik etki ve serotonin geri alım inhibisyonuna sebep olurken, (-) tramadol noradrenelin geri alım inhibisyonuna yol açmaktadır. Enantiomerler analjezik etki bakımından birbirleri üzerinde sinerjik ilişki gösterirken yan etkiler konusunda antagonistik etkileşim göstermektedir. Bu etkileşim, opioide has yan etkilerin daha az görülmesine neden olmaktadır. Opioid agonist etkisini mü reseptörlerine zayıf, delta ve kappa reseptörlerine daha zayıf bağlanarak göstermektedir. Opioid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O- desmetil tramadol ile sağlanır (34).

Analjezik etkinlik ve antidepresan benzeri etki yanında lokal anestezi etkilerinin varlığı da belirtilmiştir (37). Tek başına kullanıldığında periferik sinirler üzerine olan lokal anestezi etkilere sahip olabileceği öngörülmüştür (36). Bu bulgular tramadolün bilinen mevcut mekanizmalarına ek olarak farklı etkilerinin olduğunu düşündürmektedir (34).

Oral alımdan sonra tramadolün biyoyararlanımı %70, parenteral uygulamada ise %100'dür (34). Oral uygulamada ilaç aktivitesi bir saat içinde, parenteral uygulamada ise enjeksiyonu takiben başlamaktadır (38).

Tramadolün dokulara afinitesi yüksektir (38). Beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara kolay ve hızlı geçer. Plazmada %20 oranında proteinlere bağlanır (34).

Karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir ve 11 adet metaboliti vardır. Tek aktif metaboliti O-desmetiltramadoldür (34).

Tramadolün %30'u değişmeden, %60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, %1'i safra yoluyla geri kalanı ise dışkı ile atılır. Tek doz intravenöz veya oral tramadolün plazma yarılanma ömrü  $5.1 \pm 0.8$  saattir (34).

Karaciğer sirozunda veya renal yetmezlikte ana bileşiğin ve aktif metabolitinin eliminasyonu azalacağından tramadolün dozunu yarıya indirmek ve doz aralığını iki katına çıkarmak gerekir. Hepatik ve renal fonksiyonun yaşa bağlı azalma göstermesi nedeniyle tramadolün biyoyararlanımı ve yarı ömrü yaşlı hastada artış gösterir (34).

Tramadolün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle tolerans ve bağımlılığa yol açma olasılığı düşüktür. Mü reseptörlerine afinitesinin ve etkinliğinin zayıf olmasının bu durumda pay sahibi olduğu düşünülmektedir (34).

Tramadolun oral, parenteral, rektal uygulama formları vardır. Önerilen dozu 200-400 mg/gündür (34). İntravenöz enjeksiyonlar 50mg/dk olacak şekilde yavaş uygulanmalıdır (38). İntravenöz bolus dozu 1-2 mg/kg dır (34).

Tramadolün toksik dozlarda kullanımının konvülsiyona neden olduğu, çalışmalarda bildirilmiştir. Bu etki monoaminerjik mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Ancak terapötik dozlarda, tramadolün kendisi tek başına konvülsiyon için yüksek risk oluşturmamaktadır. Yüksek dozda uygulama, epilepsi öyküsü, antidepresan ilaçlar(monoaminoksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri) gibi konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlarla birlikte kullanımı, hazırlayıcı faktörler olarak değerlendirilmektedir (38).

Karbamazepin, simetidin gibi hepatik enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla kullanıldığında tramadolün dozunun yükseltilmesi gerektiği belirtilmektedir. Oral antikoagulanlar ile birlikte alınımında etkileşim henüz tam netliğe kavuşmamışsa da INR değerini uzatabileceği akılda tutulmalıdır (38).

### **Kardiovasküler Sisteme Etkileri**

Nadiren bradikardi ve hipertansiyon gözlenebilir (38). Ancak mekanizma net belirtilmemiştir. Bazı kaynaklarda da yine seyrek olarak hipotansiyon yapabileceği belirtilmiştir (34). Yapılan çalışmalar hemodinamik sorunların yüksek dozda ve hızlı verilmesiyle gelişebileceğini belirtmişleridir (39).

### **Solunum Sistemine Etkileri**

Solunum depresyonu terapötik dozlarda yok denecek kadar azdır. Morfin ve pethidinin eşdeğer dozları ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tramadolün solunum üzerinde plaseboya benzer bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Tramadol larenks

aktivitesini doza bağı olarak deprese etmektedir ve bu etkinin monoaminerjik mekanizma ile olduğı düşünölmektedir (34).

### **Ürogenital Sisteme Etkileri**

Diğer opioidler gibi idrar retansiyonuna sebep olabilmektedir. Bu etkisinin postoperatif dönemde morfin ile benzer olduğunu gösteren çalışmaların yanında daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (34).

### **İmmün Sisteme Etkileri**

Başta opioidler olmak üzere analjezik ilaçların immün sistemi baskıladıklarına dair literatürde kanıtlar vardır. Oysa zayıf opioid olan tramadolün, immün supresif etkisinin olmadığı tam aksine Natural Killer hücrelerinin aktivitesini, lenfosit proliferasyonunu ve interlökin-2 üretimini arttırdığı ileri sürölmüştür (34).

### **Gastrointestinal Sisteme Etkileri**

Bulantı, kusma ve konstipasyon gibi gastrointestinal yan etkileri vardır. Fakat tramadolün diğer opioidlere göre gastrointestinal fonksiyonları daha az etkilediğı saptanmıştır (34).

### **Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Toksik dozlarda konvülsiyona neden olduğı hayvan ve insan çalışmalarında bildirilmiştir. Bu mekanizmada özellikle dopaminin rolü olduğı ileri sürölmektedir (40). Ancak terapötik dozlarda ve hazırlayıcı faktörler (epileptik hastalar, konvülsiyon eşiğini düşüren ilaç kullanımı) dışlanarak kullanıldığında bu risk söz konusu değildir (34).

### **Diğer Yan Etkileri**

Tramadolün bahsedilen yan etkileri dışında baş ağrısı, yorgunluk, uyku hali, sersemlik, ağız kuruluğı ve terleme gibi yan etkileri görölebilmektedir. Baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğı, terleme monoaminerjik komponente, yorgunluk, uyku hali, bulantı, kusma konstipasyon gibi yan etkiler ise daha çok opioid komponente bağı ortaya çıkmaktadır (34).

### **Kullanım Alanları**

Kuvvetli opioidlere göre intestinal motilite, düz kas kontraksiyonu, solunum depresyonu ve sedasyon etkilerinin daha az olması, vital parametreleri daha az etkilemesi nedeniyle postoperatif ağrı kontrolünde kullanılmaktadır (34).

Postoperatif titreme tedavisinde de kullanılmış ve etkin olduğu gözlenmiştir. Bu etkisinin monoaminerjik mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Postoperatif titremeyi önleyici etkisinde serebral alfa-2 adrenoreseptör ile etkileşiminin rol oynadığı ileri sürülmektedir (41).

Bunun dışında renal kolik, akut disk hernisi, akut herpes zoster gibi akut ağrılı durumlarda da kullanılmaktadır (34).

Kronik ağrı tedavisinde tramadol zayıf opioid ve nonopioid mekanizmasının analjezik etkide sinerjik etki oluşturması, yan etkilerinin diğer opioidlere göre daha az olması nedeniyle özellikle tercih edilir hale gelmiştir. Osteoartrit, fibromiyalji, diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, bel ağrıları ve kanser gibi birçok kronik ağrılı durumlarda kullanılmıştır (34).

Tramadolün huzursuz bacak sendromunda etkin olduğu belirtilmiş, geleneksel ilaçlarla kontrol altında tutulamadığında denenmesi önerilmiştir (42). Tramadolün özellikle tedaviye dirençli olgularda veya diğer tedavilerde yan etkilere meyilli hastalarda kullanımı sözkonusudur (43). Huzur bacak sendromundaki mekanizması net değildir. Opioid ve monoaminerjik mekanizmanın yanında dopamin döngüsünü arttırdığına dair kanıtlar ileri sürülmüştür (44). Tekrarlayan tramadol verilmesinin D2 ve D3 reseptörlerinin artışı ile birlikte artmış dopamin iletimi yoluyla lökomotor hiperaktiviteyi indüklediğine dair çok sayıda kanıt vardır (43). İnvitro çalışmalarda tramadolün etkilerinin, mü reseptörleri ve noradrenalin, serotonin gerilim taşıyıcıları üzerinden olduğu gösterilmişse de tramadol tedavisinde augmentasyonun görüldüğü veriler üzerine tramadolün, dopamin döngüsünü arttırdığı iddia edilmiştir (44).

Huzursuz bacak sendromunda tedaviyle birlikte belirtilerin artış gösterdiği ‘‘augmentasyon’’ dönemi özellikle dopaminerjik ajanların bir sorunu iken nondopaminerjik ajan olduğu kabul edilen tramadol ile de gösterilmiştir (43,44). Augmentasyonun mekanizması henüz net olarak anlaşılamamıştır. Ancak huzursuz bacak sendromu fizyopatolojisinde dopaminerjik sistemin etkisine dair bir kanıt olarak gösterilmiştir (43).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Fakültemiz Etik Kurulunun 28 Şubat 2011 gün ve 14 sayılı kararı ile yapılmıştır. Hasta izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında elektif veya acil ameliyatı planlanan ASA I-II grubu 18-69 yaş arası 100 hasta prospektif çalışmaya dahil edildi.

Ciddi böbrek, akciğer, karaciğer ve endokrin hastalığı olanlar, ciddi kalp yetmezliği olanlar, tekrar opere edilenler, koagulopatisi bulunanlar, nörolojik hastalığı olan, ilaç alerjisi olan, son 24 saat içinde analjezik veya sedatif kullanmış olan, sitotoksik ilaç, antidepresan ilaç(selektif serotonin geri alım inhibitörü, trisiklik antidepresan, monoaminoksidaz inhibitörü), nöroleptik ilaç kullanımı olan olgular, sık alkol kullanımı, hamilelik, emzirme, hipovolemi, şok, dehidratasyon, serebravasküler kanama varlığı ya da şüphesi, kafa içi basınç artışı, kafa travması, nedeni bilinmeyen bilinç kaybı olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Hastalar rastgele, Grup T (Tramadol Grubu) ve Grup S (Salin Grubu) olarak 50'şer kişilik iki gruba ayrıldı.

Hastalara genel anestezi komplikasyonları ve indüksiyonda kullanılan etomidat ve indüksiyon öncesi kullanılan tramadol hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam alındı. Operasyon masasına alındıktan sonra kalp atım hızı, EKG, noninvazif kan basıncı, puls-oksimetre ile periferik oksijen saturasyonu parametreleri monitörize edildi Grup T'deki hastalara operasyondan hemen önce 100 mg tramadol 100 ml SF içinde 10 dakikada gidecek şekilde infüze edildi. Grup S' deki hastalara ise 10 dakikada gidecek şekilde 100 ml SF infüze edildi.

İndüksiyon ajanı genel anestetik olarak intravenöz bolus 10 saniyede 0.3 mg/kg etomidat verildi. Bilinç kaybını takiben maske ile solunumları kontrol altına alınan hastalarda miyoklonus olup olmadığı 2 dakikalık bir gözlemden sonra 'miyoklonus var/yok' şeklinde kaydedildi.

Tablo 3.1. Etomidat sonrası miyoklonus takibi.

Miyoklonus skoru	Miyoklonus	Cevap
0	Yok	Miyoklonus için negatif yanıt
1	Var	Miyoklonus için pozitif yanıt

İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1'inci dakika, 2'nci dakika, 5'inci dakika, 10'uncu dakika, 20'nci dakikalarda sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basınçları (SAB, DAB, OAB), kalp atım hızı (KAH) ayrıca periferik oksijen saturasyonları (SpO<sub>2</sub>) kaydedildi. Etomidat verilmesinden 2 dakika sonra kas gevşemesi için vekuronyum bromür 0,1 mg/kg dozunda kullanıldı ve vekuronyumun verildikten 3 dakika sonra endotrakeal entübasyon yapıldı. Endotrakeal entübasyon sonrasında anestezi uygulaması % 30 oksijen, % 70 nitroz oksit içinde % 2 sevofluran ile sürdürüldü.

Araştırma sonucu elde edilen veri ve bilgiler, amaçlar doğrultusunda SPSS 17.0(Statistical Package for the Social Sciences) programı yardımıyla değerlendirildi. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Bağımsız Örnekler (Independent Samples) t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup için karşılaştırmalarında Bonferroni testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Araştırmada tüm bulgular p=0.05 anlamlılık düzeyinde ve p=0.01 ileri anlamlılık düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirildi.



#### 4.BULGULAR

Bu çalışma yaşları 19 ile 69 arasında değişen 56'sı (%56) kadın, 44'ü (%44) erkek toplam 100 olgu üzerinde uygulandı. Olguların ortalama yaşı  $44,75 \pm 15,51$  (19 - 69) idi. Olguların kilo ortalaması  $73,9 \pm 12,4$  (45 – 106) idi. Olguların tamamı ASA I ve ASA II idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

		Grup T		Grup S		p
		Ort	Ss	Ort	Ss	
<b>Yaş</b>		44,64	15,69	48,90	15,17	0,173
<b>Kilo</b>		75,26	13,06	72,51	11,73	0,273
		N	%	N	%	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	29	58%	27	55%	0,771
	<b>Erkek</b>	21	42%	23	45%	
<b>ASA</b>	<b>I</b>	32	64%	29	57%	0,485
	<b>II</b>	18	36%	21	43%	

Grup T ve Grup S arasında yaş ve kilo ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Grup T ve Grup S arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Grup T ve Grup S arasında ASA dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

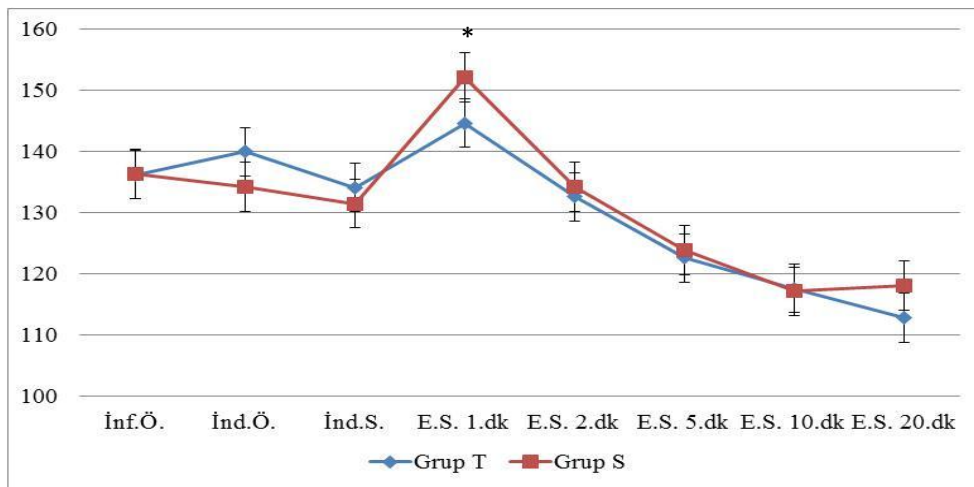
Grup S'deki olguların entübasyon sonrası 1.dakika SAB ortalaması, Grup T'deki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). Grup T ve Grup S arasında diğer SAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. SAB Bulgularının gruplara göre dağılımı

	Grup T		Grup S		t	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İnfüzyon öncesi	136,200	15,314	136,388	21,150	-0,051	0,960
İndüksiyon öncesi	139,980	15,839	134,204	19,769	1,606	0,112
İndüksiyon sonrası	134,140	19,056	131,510	19,064	0,686	0,494
Entübasyon sonrası 1.dk	144,600	19,250	152,082	16,225	-2,089	<b>0,039*</b>
Entübasyon sonrası 2.dk	132,640	22,458	134,204	21,801	-0,352	0,726
Entübasyon sonrası 5.dk	122,620	18,015	123,959	23,256	-0,320	0,750
Entübasyon sonrası 10.dk	117,660	17,854	117,163	21,105	0,127	0,900
Entübasyon sonrası 20.dk	112,860	17,176	118,163	17,855	-1,506	0,135

\* $p < 0.05$ 

Gruplara göre SAB dağılımı Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

\* $p < 0.05$ 

Şekil 4.1. Gruplara göre SAB çizgisel grafiği

Her iki gruptaki olguların, indüksiyon sonrası SAB değerine göre, entübasyon sonrası 1.dakika SAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Entübasyon sonrası 1.dakika SAB değerine göre, entübasyon sonrası 2.dakika SAB değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Entübasyon sonrası 2.dakika SAB değerine göre, entübasyon sonrası 5.dakika SAB değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Her iki gruptaki olguların SAB değerlerinde meydana gelen diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

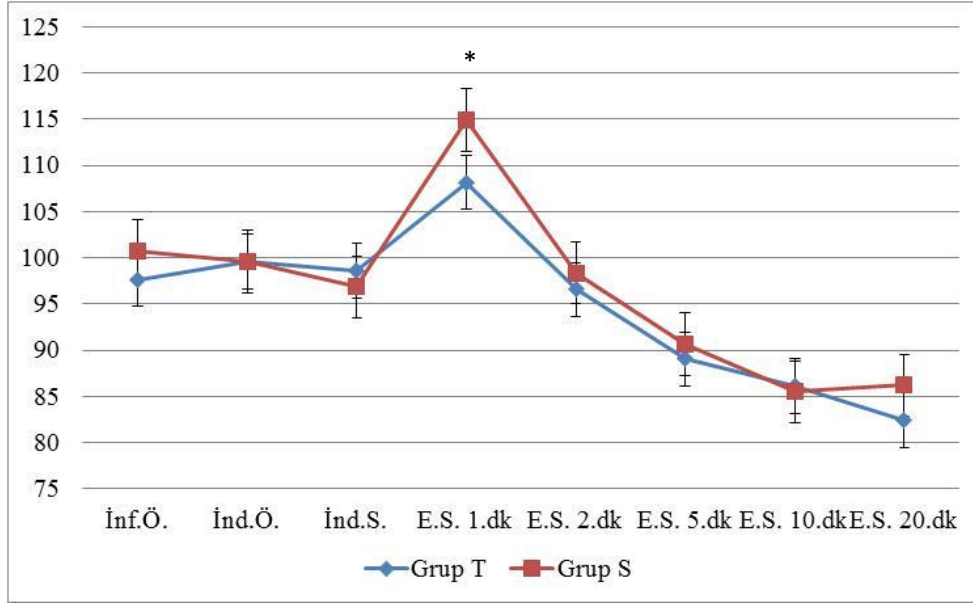
Grup S'deki olguların entübasyon sonrası 1.dakika OAB ortalaması, Grup T'deki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Grup T ve Grup S arasında diğer OAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. OAB Bulgularının gruplara göre dağılımı

	Grup T		Grup S		t	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İnfüzyon öncesi	97,680	12,325	100,796	18,744	-0,975	0,332
İndüksiyon öncesi	99,620	7,464	99,592	16,983	0,011	0,992
İndüksiyon sonrası	98,580	15,014	96,878	15,140	0,562	0,576
Entübasyon sonrası 1.dk	108,180	16,862	114,918	14,345	-2,140	<b>0,035*</b>
Entübasyon sonrası 2.dk	96,560	18,239	98,388	18,833	-0,491	0,625
Entübasyon sonrası 5.dk	89,040	16,037	90,653	18,736	-0,461	0,646
Entübasyon sonrası 10.dk	86,080	15,469	85,531	16,109	0,173	0,863
Entübasyon sonrası 20.dk	82,420	14,982	86,204	14,979	-1,257	0,212

\* $p<0.05$

Gruplara göre OAB dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



\* $p < 0,05$

Şekil 4.2. Gruplara göre OAB çizgisel grafiği

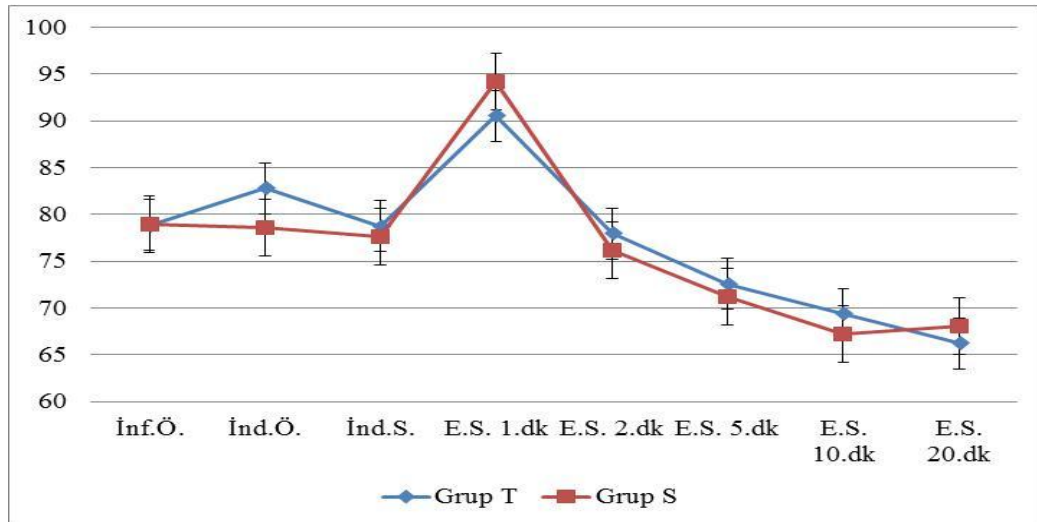
Her iki gruptaki olguların, induksiyon sonrası OAB değerine göre, entübasyon sonrası 1.dakika OAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Entübasyon sonrası 1.dakika OAB değerine göre, entübasyon sonrası 2.dakika OAB değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Grup S'deki olguların entübasyon sonrası 2.dakika OAB değerine göre, entübasyon sonrası 5.dakika OAB değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Her iki gruptaki olguların OAB değerlerinde meydana gelen diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Grup T ve Grup S arasında DAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo4.4).

Tablo 4.4. DAB Bulgularının gruplara göre dağılımı

	Grup T		Grup S		t	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İnfüzyon öncesi	78,860	11,916	78,939	13,666	-0,031	0,976
İndüksiyon öncesi	82,800	10,550	78,633	12,526	1,792	0,076
İndüksiyon sonrası	78,760	12,096	77,612	13,826	0,440	0,661
Entübasyon sonrası 1.dk	90,520	16,796	94,163	14,123	-1,167	0,246
Entübasyon sonrası 2.dk	77,940	17,057	76,204	16,975	0,507	0,613
Entübasyon sonrası 5.dk	72,560	16,146	71,224	15,725	0,417	0,678
Entübasyon sonrası 10.dk	69,360	14,078	67,184	13,476	0,785	0,434
Entübasyon sonrası 20.dk	66,220	15,280	68,082	14,277	-0,626	0,533

Gruplara göre DAB dağılımı Şekil 4.3’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Gruplara göre DAB çizgisel grafiği

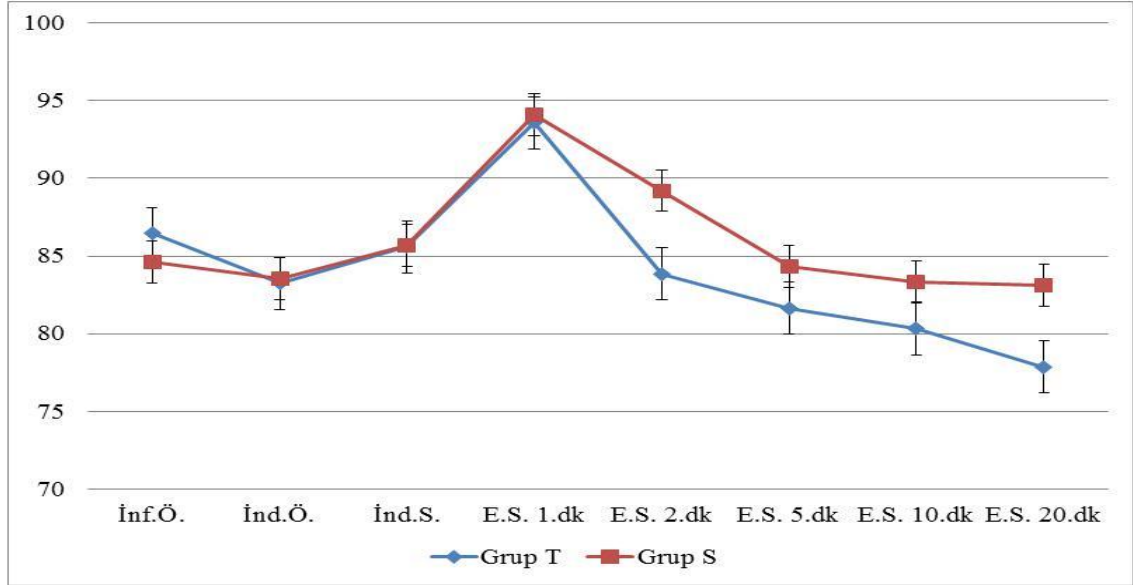
Her iki gruptaki olguların, indüksiyon sonrası DAB değerine göre, entübasyon sonrası 1.dakika DAB değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Entübasyon sonrası 1.dakika DAB değerine göre, entübasyon sonrası 2.dakika DAB değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Her iki gruptaki olguların DAB değerlerinde meydana gelen diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Grup T ve Grup S arasında KAH ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. KAH Bulgularının gruplara göre dağılımı

	Grup T		Grup S		t	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İnfüzyon öncesi	86,440	18,420	84,592	13,208	0,575	0,567
İndüksiyon öncesi	83,240	17,784	83,551	13,031	-0,099	0,921
İndüksiyon sonrası	85,580	17,157	85,653	13,002	-0,024	0,981
Entübasyon sonrası 1.dk	93,560	15,867	94,061	14,407	-0,164	0,870
Entübasyon sonrası 2.dk	83,840	19,233	89,204	14,569	-1,566	0,121
Entübasyon sonrası 5.dk	81,640	16,669	84,347	16,522	-0,811	0,419
Entübasyon sonrası 10.dk	80,340	14,335	83,347	15,778	-0,993	0,323
Entübasyon sonrası 20.dk	77,860	13,205	83,102	13,790	-1,932	0,056

Gruplara göre KAH çizgisel grafiği Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Gruplara göre KAH çizgisel grafiği

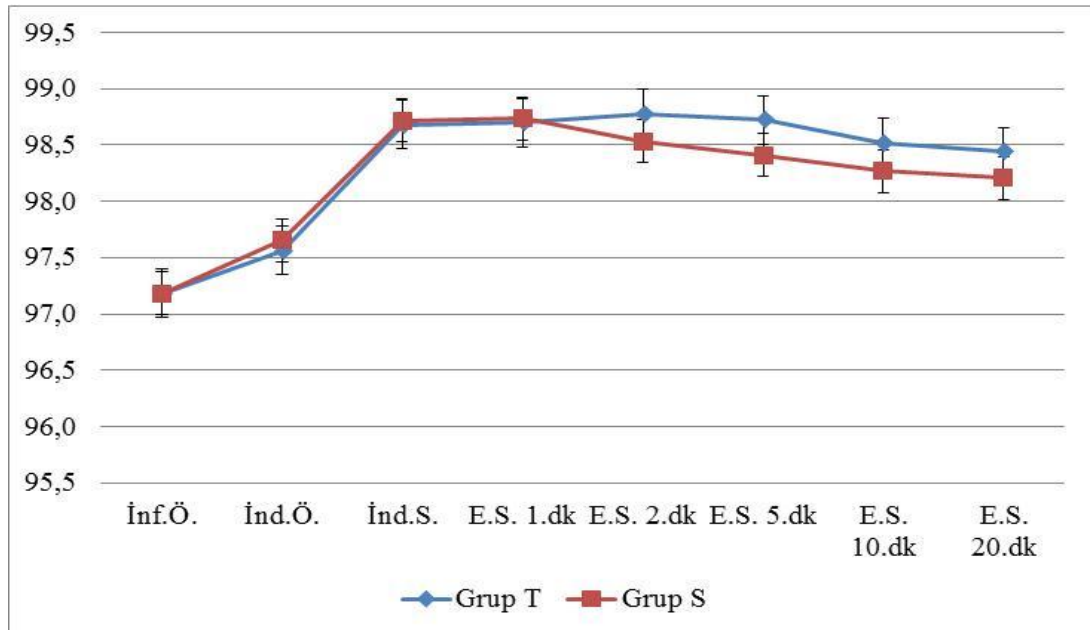
Grup T'deki olguların, infüzyon öncesi KAH değerine göre, induksiyon öncesi KAH değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Her iki gruptaki olguların induksiyon sonrası KAH değerine göre, entübasyon sonrası 1.dakika KAH değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Entübasyon sonrası 1.dakika KAH değerine göre, entübasyon sonrası 2.dakika KAH değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Entübasyon sonrası 2.dakika KAH değerine göre, entübasyon sonrası 5.dakika KAH değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Grup T'deki olguların entübasyon sonrası 10.dakika KAH değerine göre, entübasyon sonrası 20.dakika KAH değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Her iki gruptaki olguların KAH değerlerinde meydana gelen diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Grup T ve Grup S arasında SpO2 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. SpO<sub>2</sub> Bulgularının gruplara göre dağılımı

	Grup T		Grup S		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İnfüzyon öncesi	97,180	2,561	97,184	2,205	1185,000	0,777
İndüksiyon öncesi	97,560	2,426	97,653	2,232	1211,000	0,920
İndüksiyon sonrası	98,680	1,236	98,714	1,443	1150,000	0,586
Entübasyon sonrası 1.dk	98,700	1,249	98,735	1,287	1191,500	0,807
Entübasyon sonrası 2.dk	98,780	1,148	98,531	1,276	1098,500	0,358
Entübasyon sonrası 5.dk	98,720	1,262	98,408	1,368	1080,000	0,293
Entübasyon sonrası 10.dk	98,520	1,233	98,265	1,497	1142,000	0,549
Entübasyon sonrası 20.dk	98,440	1,215	98,204	1,683	1193,500	0,821

Gruplara göre SpO<sub>2</sub> çizgisel grafiği Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Şekil 4.5. Gruplara göre SpO<sub>2</sub> çizgisel grafiği



Her iki gruptaki olguların, induksiyon öncesi SpO2 değerine göre, induksiyon sonrası SpO2 değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Grup S 'deki olguların entübasyon sonrası 1.dakika SpO2 değerine göre, entübasyon sonrası 2.dakika SpO2 değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Her iki gruptaki olguların SpO2 değerlerinde meydana gelen diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

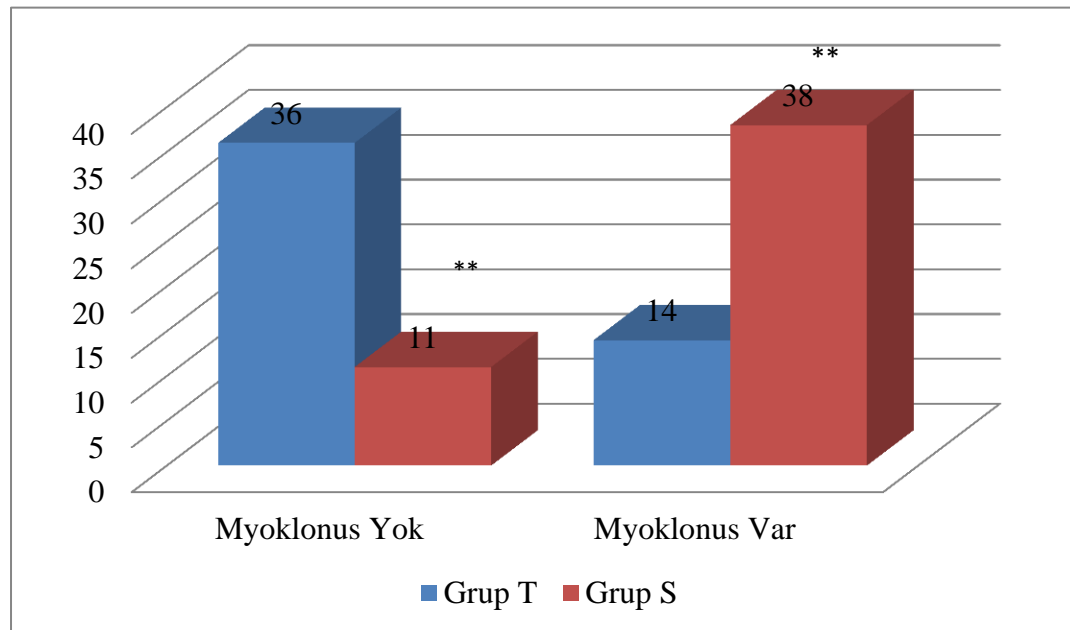
Grup T 'deki olguların 14'ünde (%28,0) miyoklonus var idi. Grup S 'deki olguların 38'inde (%77,6) miyoklonus var idi. Grup S 'deki olgularda miyoklonus görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Miyoklonusun gruplara göre dağılımı

		Grup T		Grup S		<i>p</i>
		N	%	N	%	
<b>Miyoklonus</b>	<b>Yok</b>	36	% 72,0	11	% 22,4	<b>0,000**</b>
	<b>Var</b>	14	% 28,0	38	% 77,6	

\*\* $p<0,01$

Gruplara göre miyoklonus sütun grafiği Şekil 4.6' da gösterilmiştir.



\*\* $p<0,01$

Şekil 4.6. Gruplara göre miyoklonus sütun grafiği.

## 5. TARTIŞMA

Etomidatın istenmeyen etkilerinden biri olan miyoklonusun önlenmesinde zayıf bir mü reseptör agonisti olan tramadolün etkinliğini araştırdığımız bu çalışmada bir diğer hedef de bu miyoklonus önleyici etkide tramadolün opierjik mekanizması dışında monoaminerjik ve diğer olası mekanizmalarının rolünün belirlenmesidir.

Her ne kadar çok sayıda ilaç denenmiş olsa da etomidata bağlı miyoklonus insidansını azaltmaktaki mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Doenicke ve arkadaşlarına (3) göre etomidata bağlı miyoklonus huzursuz bacak sendromuna benzer şekilde düzensiz subkortikal disinhibisyon nedeniyle oluşur. Fakat bu subkortikal disinhibisyonun hangi mekanizma ile oluştuğu konusunda veriler yetersizdir.

Huzursuz bacak sendromunda üzerinde durulan birincil mekanizma yetersiz dopamin iletimine bağlı dopaminin inhibitör nöronlar olan GABAerjik ara nöronları üzerindeki etkisinin kalkması sonucu oluşan disinhibisyondur. Bunun dışında opierjik, seratonerjik, noradrenerjik ve kolinerjik mekanizmaların da rolü olabileceği düşünülmektedir (45).

Tedavide öncelikli olarak dopaminerjik ilaçlar kullanılmaktadır. Opioidler dopaminerjik tedaviye yanıt vermeyen olgularda tercih edilmektedir. Ancak yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli kullanımını kısıtlamaktadır (42).

Diğer opioidlere göre daha az yan etki potansiyeli olan ve dirençli olgularda kullanılmak üzere huzursuz bacak sendromu tedavi şemasında yerini alan ve zayıf bir opioid olan tramadolün dopamin döngüsünü arttırdığına dair görüşler mevcuttur (44).

Etomidat ile oluşan miyoklonusu yok etmek için fentanil, alfentanil, remifentanil ve sufentanil gibi güçlü opioid ajanlar kullanılmış ve değişik oranlarda miyoklonusu azalttığı tespit edilmiştir. Ancak opioidlere bağlı yan etkiler kullanımını kısıtlayan önemli bir sorundur.

Etomidat ile ilişkili miyoklonusdaki subkortikal disinhibisyonun giderilmesinde mü reseptör blokajının primer rolü olduğu varsayıldığında, mü reseptörüne diğer opioidlere göre zayıf olarak bağlanan tramadolün, miyoklonusu önlemede etkinliğinin diğer opioidlere göre daha az olacağı beklenen bir sonuçtur. Ancak tramadolün huzursuz bacak sendromunda olduğu gibi monoaminerjik mekanizmasının ve dopamin döngüsü üzerindeki iddia edilen etkisinin subkortikal disinhibisyon üzerinde etkisi olabileceği düşünülürse etkinliğinin beklenenden daha

yüksek oranda ortaya çıkması olasıdır. Üstelik tramadolün yan etki profilinin diğer opioidlere göre daha az olması genel anestezi gerektiren kısa süreli cerrahi girişimlerde etomidatla birlikte rahatlıkla kullanılmasını sağlayacaktır.

Prospektif, randomize, kontrollü olarak yapmış olduğumuz çalışmamızda 100 mg intravenöz 10 dakika infüzyon şeklinde uygulanan tramadol grubunda miyoklonus oranı %28 bulunmuştur. Aynı hacimde ve şekilde serum fizyolojik verilen kontrol grubunda ise bu değer %78 bulunmuştur. Tramadol grubunda kontrol grubuna göre miyoklonus oranları anlamlı derecede düşük belirlenmiştir.

Etomidatla bağlı miyoklonusu önlemek için kullanılan tedavi öncesi ajanların çoğu miyoklonus sıklığını %20-30'luk bir düzeye indirmekle beraber bazı araştırmacılar miyoklonusun tam kaybını bildirmektedir. Ancak sedasyon ve apne gibi önemli yan etkileri nedeniyle bu ilaçların özellikle kısa süreli işlemlerde etomidat miyoklonusunda ön tedavi olarak kullanımını kısıtlamaktadır (9,26). Ayrıca çalışmanın premedikasyonsuz yapılıp yapılmadığı ve miyoklonus gözlem süresinin sonucu değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Etomidat ile ilişkili miyoklonusun önlenmesinde etkinlikleri araştırılan ajanlar sıklıkla opioidler, benzodiazepinler, magnezyum sülfattır. Bunun yanında deksmedetomidin ve lidokainle de çalışmalar yapılmış ve yanıt alındığı bildirilmiştir (46,47).

Etomidatla bağlı miyoklonusu önlemede bir nonkompetitif N Metil D Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan magnezyumun değişik dozları (60-1500mg) ile yapılmış çalışmalar mevcuttur (10,27,48). Ancak bu çalışmalarda da miyoklonus insidansı diğer çalışmalarla benzerdir (%24-40). Üstelik plasebo grubu miyoklonus oranları bizim çalışmamıza oranla daha düşük tespit edilmiştir (%55-56) (10,48).

İlaçların dışında priming yöntemi denilen indüksiyon öncesi düşük doz etomidat verilerek ya da injeksiyon hızını azaltarak miyoklonus oranları azaltılmaya çalışılmış ve anlamlı sonuçlar bildirilmiştir (3,49). Mekanizmanın net olmadığı ancak ilacın uygun hızda verilmeyişi sebebiyle korteksin daha hızlı inhibe olduğu kanısına varılmıştır (49). Yavaş ve hızlı enjeksiyonların her ikisi de miyoklonusu azaltmada savunulmuştur (1).

Opioidlerin miyoklonusu azalttığı gösterilmesine rağmen etki mekanizması hala net değildir (9,50). Kısa süreli işlemlerde opioid verilmesi olası respiratuar depresyon nedeniyle arzulanmamaktadır (9). Ayrıca göğüs kas rijiditesi, bradikardi, hipotansiyon, bulantı, kusma konstipasyon gibi yan etkileri vardır ki; bu yan etkiler etomidata bağlı miyoklonusun engellenmesinde ideal bir ön tedavi ajanı olarak kabul edilmesini engellemektedir (51-56).

Fentanil ile yapılan çalışmalarda etomidata bağlı miyoklonus üzerinde fentanilin doz bağımlı etkinliği gösterilmiş ancak yine doz bağımlı olarak apne gibi yan etkiler gözlenmiştir (24,26). Fassoulaki ve arkadaşları (57) etomidat indüksiyonu öncesi verilen fentanilin miyoklonus oranını değiştirmedeğini saptamıştır. Hiç yanıt alınamamasında etomidatın, fentanilin başlangıç süresinden önce verilmesinin payı olduğu düşünülmektedir (9).

Sufentanil ile yapılan bir başka çalışmada miyoklonik hareketler tamamen ortadan kaldırılmış fakat %60 hastada sedasyon bildirilmiştir (9). Parsiyel opioid reseptör agonisti olan buprenorfinin etomidat ile ilişkili miyoklonusta etkinliği gösterilememişken, alfentanil ile yapılan bir çalışmada miyoklonusun anlamlı oranda azaldığı bildirilmiştir (%25) (50,58). Ancak yine alfentanilin, yapılan bir başka çalışmada etomidat ilişkili miyoklonusu anlamlı ölçüde azaltmakla birlikte az da olsa kalp hızını arttırdığına ve solunum depresyonu yaptığına dair bulgular tespit edilmiştir (59).

Remifentanil ile yapılan çalışmalarda miyoklonusun tam olarak kaybı sözkonusu olmasa da diğer opioid ajanlara göre çok daha düşük seviyelere indirdiği gözlemlenmiştir. Ancak yine opioidler bağlı yan etkiler gözlenmiştir. Remifentanilin etomidat ile ilişkili miyoklonus üzerine olan etkisinin benzodiazepin olan midazolamla karşılaştırıldığı bir çalışmada remifentanilin miyoklonus insidansını %17'ye indirdiği belirtilmiştir. Ancak hastaların % 10'unda göğüs kas rijiditesi ve bradikardi gözlenmiştir (6). Sang Woo Lee ve arkadaşlarının (60) remifentanille yaptığı çalışmada remifentanil alan gruplarda kalp atım hızlarında ve indüksiyon sonrasında OAB da anlamlı düşüş saptanmıştır.

Kelsaka ve arkadaşlarının (61) yaptığı bir çalışmada remifentanil verilen grupta miyoklonus oranı %7 bulunmuştur. Bu miyoklonus oranı çalışmamızdaki miyoklonus oranlarına göre daha düşük tespit edilmiştir. Ancak miyoklonus gözlem süresi 1 dakika ile sınırlı tutulmuştur ki bir çalışmaya göre etomidata bağlı

miyoklonusun yarısından fazlası 1 dakikadan sonra görülmektedir (3). Çalışmamızda bu sebeple gözlem süresi 2 dakika olarak ayarlanmıştır. Ayrıca Kelsaka'nın çalışmasında her iki grup hastalar, oral 7.5 mg midazolam ile premedike edilmişlerdir. Plasebo grubundaki miyoklonus oranı diğer çalışmalara ve bizim çalışmamıza göre az da olsa daha düşük bulunmuştur (%69) (61).

Opioidler dışında etomidat ilişkili miyoklonus üzerinde etkinliği araştırılan diğer bir ilaç grubu da benzodiazepinlerdir (52). Benzodiazepinler tek başlarına kullanıldıklarında ılımlı bir hemodinamik profil sergilerlerse de solunum fonksiyonları üzerine belirgin depresan etkileri sözkonusudur.

Benzodiazepinler etkilerini GABAA reseptör kompleksinin aktivasyonu ile gösterirler (62). Farklı GABA reseptörleri üzerinde farklı etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Bu teori etomidata bağlı miyoklonusu azaltmaktaki etkilerini açıklamakta kullanılmıştır (63).

Benzodiazepinlerden etomidat ilişkili miyoklonus üzerine etkileri en çok araştırılan diazepamdır (52). Beklentilerin tersine yapılan bir çalışmada diazepam ile miyoklonus önlenememiştir (62). Yine bir benzodiazepin olan flunitrazepam ile yapılan bir başka çalışmada ise flunitrazepamın miyoklonik hareketleri azaltmakta göreceli olarak yetersiz kaldığı gösterilmiştir ve bu yetersiz etkinin, ilaçların (diazepam ve flunitrazepam) etki başlama süresinin nispeten uzun olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (48). Diazepamla yapılan bir başka çalışmada diazepamın etomidat ile ilişkili miyoklonus üzerindeki etkinliği anlamlı saptanmış, fakat % 25 oranında sedasyon bildirilmiştir (52).

Midazolam ve etomidata bağlı miyoklonus ile ilgili yapılan çalışmalarda miyoklonus insidansı yaklaşık olarak %20-40 olarak belirtilmişken, Hüter ve ark. (52) yaptığı çalışmada midazolam grubunda miyoklonus oranını %10 bulmuştur (6,8,63). Ancak plasebo grubundaki miyoklonus oranının çalışmamızdaki ve diğer çalışmalardaki kontrol gruplarının miyoklonus oranlarından daha düşük olduğu gözlenmiştir (%50). Bu miyoklonus oranındaki düşüklük yaş ortalamasından kaynaklanıyor olabilir. Genel olarak yapılan tüm çalışmalarda grupların yaş ortalaması 60 in altında iken bu çalışmada yaş ortalaması her iki grupta da 70 yaş ve üstüdür. Yapılan bir çalışmada 60 yaş üstü miyoklonus görülme oranı %11 tespit edilmiştir. 60 yaş altında ise % 29 tespit edilmiştir (3,62). Etomidat ilişkili

miyoklonus ile ilgili başka bir araştırmada ise yaşla miyoklonus insidansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (5).

Aktolga ve ark. (63) midazolam ön tedavisi ile yaptıkları bir çalışmada midazolamın miyoklonusu azalttığı fakat sedasyona neden olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak hemodinamik bir değişikliğe rastlanmamıştır.

Çalışmamızda hemodinamik olarak veriler incelendiğinde tramadol grubunun entübasyon sonrası 1. dakika SAB ve OAB değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu değerlerdeki düşüklük tramadol ile endotrakeal entübasyona artmış hemodinamik yanıtın baskılanması olarak yorumlanabilir. Tramadol grubunda ayrıca infüzyon öncesi KAH değerleri, induksiyon öncesi KAH değerlerine göre, entübasyon sonrası 20. dakika KAH değerleri, entübasyon sonrası 10. dakika KAH değerlerine göre belirgin düşük tespit edilmiştir. Fakat kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tramadol ile nadiren de olsa bradikardi ve hipertansiyon gözlenebilir (38). Ancak bu hemodinamik etki ile ilgili mekanizma net belirtilmemiştir. Bir çalışmaya göre hipertansiyonun adrenalin emilim inhibisyonuna bağlı olduğu görüşü ileri sürülmüştür (64). Bazı kaynaklarda ise seyrek de olsa özellikle hızlı intravenöz uygulamada hipotansiyon yapabileceği belirtilmiştir (34,65).

Opioidler hipotalamo-hipofizo-adrenal eksenindeki reseptör aracılı etkiler vasıtasıyla stres yanıtı modüle ederler. Sempatik tonusu azaltırken vagal ve parasempatik tonusu artırırlar (36). Zayıf opioid olan tramadolün bradikardi ve hipotansiyon yapıcı etkisi bu mekanizma ile açıklanabilir. Ancak yapılan çalışmalarda entübasyona hemodinamik yanıtı baskılamada güçlü opioid olan fentanil kadar etkin olmadığı tespit edilmiştir (66).

Tramadolün hemodinamik değişkenler üzerine etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ancak hemodinamiye olan etkileri minimal olarak belirlenmiştir (66-76).

Gerek intravenöz gerekse oral tramadol ile yapılan araştırmalarda KAH ve SAB değerlerinde anlamlı olmayan düzeyde azalma tespit edilmiştir (67,68,71).

Bigat ve ark. (66) tramadolün ve fentanilin entübasyona ve ekstübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı olan etkisini karşılaştırdıkları bir çalışmada her iki ilacın verilmesini takiben SAB ve KAH değerlerinde anlamlı düşüş, entübasyon ve ekstübasyon sonrası ise her iki grupta artış saptamışlardır. Tramadolün hemodinami

üzerinde etkileri olduğunu fakat fentanilin gerek ilaç verildikten sonra gerekse entübasyon ve ekstübasyon sonrası hemodinamik değerleri daha çok baskıladığı sonucuna varmışlardır.

Van den Berg ve ark. (70) tramadolün entübasyona hemodinamik yanıtı engelleyemediğini saptamış ve bu yetersiz etkinin tramadolün verilmiş zamanından kaynaklandığını vurgulamıştır.

Bazı araştırmacılar ise tramadolün SAB ve DAB değerlerinde geçici artışa neden olduğunu saptamışlardır (64,69). Bir başka çalışmada ise tramadolün kardiyovasküler yan etkilerinin az olduğu, bu nedenle kardiyak riskli olgularda diğer opioidlere üstünlükleri olduğu bildirilmiştir (74).

Tramadolün diğer opioidlere göre yan etkilerinin daha az olduğu bilinmektedir. Tramadolün sık görülen yan etkileri bulantı, kusma başta olmak üzere ağız kuruluğu, yorgunluk, baş ağrısı, uyku hali, sersemlik ve terlemedir. Fakat tüm bu yan etkilerin güçlü analjeziklerle karşılaştırıldığında daha düşük oranda ve kolaylıkla önlenbilir olduğu tespit edilmiştir (34). Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunda tramadole ait minimal oranda yan etki tespit edildiği için bizim çalışmamızda tramadole ait yan etkiler değerlendirilmemiştir.

Schnitzer'in tramadol ile kronik bel ağrılı hastalarda yaptığı çalışmada en sık yan etki bulantı olarak %16.8 oranında tespit edilmiştir (34). 3068 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada 2502 hastada hiçbir yan etki görülmezken diğer hastalarda yan etki olarak en sık koordinasyon bozukluğu ikinci sıklıkta da bulantı tespit edilmiştir (34).

Yapılan çalışmalarda tramadol ile görülen ve en sık yan etkilerinden biri olan bulantı ve kusma insidansında artış olmadığı belirtilmiştir (73,74,76).

Çalışmamızda elde ettiğimiz etomidata bağlı miyoklonus oranları rehberliğinde diyebiliriz ki; tramadol, hızlı etki başlangıcı, minimal yan etki profili, kardiyovasküler sisteme olan etkilerinin göz ardı edilebilir düzeyde olması nedeniyle etomidatın kullanıldığı gerek kısa süreli, gerekse uzun süreli anestezi gerektiren girişimlerde etomidat ilişkili miyoklonusu önlemek amacı ile diğer ön ilaçlara iyi bir alternatif olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızdaki verilere göre tramadol, etomidat ile ilişkili miyoklonusun önlenmesinde yeterli etkinliğe sahip bir ilaç olarak kabul edilebilir. Üstelik zayıf bir opioid olmasına rağmen diğer opioidlerin indirmediği miyoklonus oranlarına yakın miyoklonus oranları sergilemiştir. Bu da etomidat ile ilişkili miyoklonusun önlenmesinde opiyat mekanizması kadar monoaminerjik mekanizma ve olası dopaminerjik mekanizmasının da etkili olduğuna dair bir kanıt olarak değerlendirilebilir. Ancak bu konuda net bir sonuca varabilmek için tramadol ve etomidat ilişkili miyoklonus ile ilgili daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Şu ana kadar etomidat ilişkili miyoklonusun önlenmesinde tramadolün kullanıldığına dair bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda kullandığımız tramadol dozunu ve uygulama şeklini belirlerken tramadol ile preemtif analjezi amaçlı yapılan çalışmalar baz alınmıştır (75-78). Ve bu dozun etomidat ile ilişkili miyoklonusu önlemekte yeterli olduğu kanısına varılmıştır.

Yan etki insidansı ve hemodinamik profil açısından diğer opioidlere göre daha ılımlı etkileri olan tramadol yaptığımız bu çalışmada yalnızca entübasyon sonrası kan basıncı değerleri diğer gruba göre daha düşük bulunmuş ancak hemodinamik stabilite bozulmamıştır. Bu anlamda etomidat ile ilişkili miyoklonusu önlemede ön ilaç olarak kullanılan diğer ajanlara göre yan etki oranlarının azlığı ve hemodinami üzerine minimal etkilerinin olması özellikle kısa süreli girişimlerde bir avantaj sayılabilir. Ancak bu konuda da tramadole bağlı yan etki kayıtların tutulduğu başka çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Sonuç olarak intravenöz infüzyon halinde ön tedavi olarak verilen tramadol etomidat ile ilişkili miyoklonusu hemodinamiyi fazla etkilemeden azaltmaktadır.



**KAYNAKLAR**

1. Miller R.D. Miller Anestezi Güven Bilimsel Yayıncılık, İzmir, 2010, 6.Basım; sf 317-377
2. Esener Z. Klinik Anestezi Logos Yayıncılık, Samsun, 2004, sf 97-103
3. Doenicke A.W., Roizen M.F., Kugler J, et al. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology* 1999; 90:113-9
4. Doenicke A: Etomidate, a new intravenous hypnotic. *Acta Anaesthesiol Belg* 1974; 25:307-315
5. Choi JM, Choi IC, Jeong YB, Kim TH, Hahm KD. Pretreatment of rocuronium reduces the frequency and severity of etomidate-induced myoclonus. *J Clin Anesth* 2008;20:601-4
6. Hwang JY, Kim JH, Oh AY, Do SH, Jeon YT, Han SH. A comparison of midazolam with remifentanyl for the prevention of myoclonic movements following etomidate injection. *J Int Med Res* 2008;36: 17-22
7. Ates O, Yücel N, Çaylı S.R., et al. Neuroprotective effect of Etomidate in the central nervous system of Streptozocin-,induced diabetic rats. *Neurochem Res* 2006;31:777-783
8. Schwarzkopf K, Hueter L, Simon M, Fritz H. Midazolam pretreatment reduces etomidate-induced myoclonic movements. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 18-20.
9. Hueter L, Schwarzkopf K, Simon M, et al. Pretreatment with sufentanil reduces myoclonus after etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:48
10. Satılmış T, Güler A, Pamuk A.G., Ayhan B, ve ark. Etomidat sonrası miyoklonusu önlemede farklı magnezyum sülfat dozlarının karşılaştırılması. *TARD Dergisi* 2010; 38(3):184-189
11. Özatamer O. Batislam Y. Özgencil E. Alkaya F. Anestezide Güncel Konular II, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1-23
12. Feijani R.F., Propofol ve etomidat lipuronun induksiyon özelliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006;2-4

13. Morgan G, Maged S.M., Murray M.J., Clinical Anesthesiology 3th edition. The Mc Graw Hill Companies Inc, New York, 2002;sf 172.
14. Esener Z. Klinik Anestezi Logos Yayıncılık, Samsun, 2004; sf 119.
15. Hempelman G, et al; Hemodynamic effects of etomidate-a new hypnotic in patients with myocardial insufficiency, Etomidate, Edited by Doenicke A, Berlin, 1977; sf 31-48
16. Morguarat B, Waibel H, Bruckner Y.D., et al. The influence of etomidate on ventilation and gas change. Edited by Doenicke A, Berlin, 1977; sf 113-118
17. Kalende Z; The use of etomidate as an induction agent in fentanyl anesthesia, Etomidate. Edited by Doenicke A, Berlin, 1977; sf 130-139
18. Mass E, Powell D, Gibson R.M., et al; Effect etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure, Br J Anaesth 1979; 51;346
19. Ghoneim MM, Yamada T: Etomidate: A clinical and electroencephalographic comparison with thiopental. Anesth Analg 1977; 56:479-485
20. Mc pherson RW, Sell B, Traystman RJ: Effects of thiopental, fentanyl, and etomidate on upper extremity somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology 65:584-589, 1986
21. Kugler J, Doenicke A, Laub M; The EEG after etomidate, Etomidate. Edited by Doenicke A, Berlin, 1977; sf 31-48
22. Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H, et al: Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. Anesth Analg 65: 1004-1006, 1986
23. Kay B; A Clinical assessment of the use of etomidate in children. Br. J. Anaesth. 48;207, 1976
24. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, et al: Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. Anesth Analg 64: 871-876, 1985
25. Renemon R.S, Jonssen P.A.J. The experimental pharmacology of Etomidate, a new potent short-acting intravenous hypnotic, Etomidate. Edited by Doenicke A, Berlin, 1977; sf 1-5

26. Stockham RJ, Stanley TGH, Pace NL, et al. Fentanyl pretreatment modifies anaesthetic induction with etomidate. *Anaesth Intensive Care* 1988;16:171-6
27. Güler A, Satılmış T, Akıncı SB, Celebioğlu B, Kanbak M. Magnesium sulfate pretreatment reduces myoclonus after etomidate. *Anesth Analg* 2005;101:705-9
28. Kugler J, Doenicke A, Laub M. The EEG after etomidate. *Anaesthesiol resusc* 1077;106:31-48
29. Modica P.A., Tempelhoff R, White P.F. Pro- and anticonvulsant effects of anaesthetics. *Anesth Analg* 1990;70, 433-444
30. Sloan T.B., Ranai A.K., Toleikis J.R., Kont A. Improvement of intraoperative somatosensory evoked potentials by etomidate. *Anesth Analg* 1988;67:582-585
31. Zacharias M, Dundee JW, Clarke RS, Hegarty JE: Effect of preanaesthetic medication on etomidate. *Br J Anaesth* 51:127-133,1979
32. Reddy R.V., Moorthy S.S., Diedorg S.F. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, and propofol. *Anesth Analg* 1993;77,1008-1011
33. Doenicke A, Roizen MF, Kugler J, Kroll H, Foss J. Does ‘priming’ decrease the incidence of myoclonus with etomidate? *Anesthesiology* 1997;87, sf 302
34. Keskinbora K., Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol Ağrı Dergisi, 2006;18:1,5-19
35. Kayaalp OS, Tıbbi Farmakoloji, Ankara, 1990;1,2,3, 1918-1919.
36. Miller R.D. Miller Anestezi Güven Bilimsel Yayıncılık, İzmir, 2010, 6.Basım; sf 379-437
37. Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH: Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23: 580-583
38. Tramadol Salutas Pharma Barleben, Almanya
39. Stoelting R. K., Miller R.D., Temel Anestezi, Güneş Tıp Kitabevleri, 5. Baskı, 2010, sf.97-111

40. Gasse C: Incidence of first time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy* 2000;20:629-634
41. Krause T, Tonner PH, Scholz J, Schweers S, Schulte am Esch J: Interaction of tramadol with cerebral alpha 2-adrenoreceptors: Possible role in attenuation of postoperative shivering. *Anesthesiology* 1999; 91: A-388
42. Acar S, Gencer AM, Huzursuz bacak sendromunda güncel tedavi. *Romatizma Dergisi* 2005;20,2: 59-65
43. Vertugno et al. Augmentation of restless legs syndrome with long-term tramadol treatment. *Movement Disorders*, 2007 Vol. 22, No. 3, 424-427
44. Early C.J, Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol. *Sleep Medicine* 7 (2006) 592-593
45. Akpınar Ş, Aydın H, Kütükçü Y. Huzursuz Bacaklar Sendromu, Vijilanstaki Değişmelerde EEG Alfa Aktivitesinden Deltaya veya Yüksek Alfaya Geçişe Zorlayan Sapmaların Yol Açtığı Diensefalospinal Dopamin Sisteminin Talamik Fokal Akatizisi Sonucudur. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.* 2007;10(1-2): 7-19
46. Gultop F, Akkaya T, Bedirli N, Gümüş H. Lidocaine pretreatment reduces the frequency and severity of myoclonus induced by etomidate. *J Anesth* 2010 24:300-302
47. Mızrak A, Koruk S, Bilgi M, Kocamer B, Erkutlu İ, Ganıdağlı S, Öner Ü. Pretreatment with Dexmedetomidine or Thiopental Decreases Myoclonus after Etomidate: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial *Journal of Surgical Research*; 2010:159, e11-e16
48. Ün B. Anestezi indüksiyonunda etomidata bağlı miyoklonusun magnezyum ile önlenmesi. *Uzmanlık Tezi, Eskişehir* 2009; 20-26
49. Sang- Hwan Do, Sung-Hee Han, Sang-Hyun Park, Jin-Hee Kim, Jin- Y oung Hwang. The effect of injection rate on etomidate- induced myoclonus. *Korean J Anesthesiol* 2008;3:305-7
50. Khalil S.N., Lawson K.S., Hanis C.L., et al. Alfentanil decreases myoclonus caused by etomidate. *Middle East J Anesthesiol* 1999; 15:185-93

51. Fassoulaki A, Theodoraki K, Melemini A. Pharmacology of Sedation Agents and Reversal Agents. *Digestion* 2010;82:80–83
52. Hüter L, Schreiber T, Gugel M, Schwarzkopf K, Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: a prospective randomized study in patients undergoing elective cardioversion. *Anesth Analg* 2007;105:1298-302
53. Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, et al: A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth* 2002; 14: 494-499
54. Chung F, Mulier JP, Scholz J, et al: A comparison of anaesthesia using remifentanyl combined with either isoflurane, enflurane or propofol in patients undergoing gynecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:790-798
55. Schutter J, Albrecht S, Breivik H, et al: A comparison of remifentanyl and alfentanyl in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 307-317
56. Davis PJ, Lerman J, Suresh S, et al: A randomized multicenter study of remifentanyl compared with alfentanyl, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 982-989
57. Fassoulaki A, Pateras C, Kaniaris P. Fentanyl in the prevention of etomidate induced myoclonus. *Cah Anesthesiol* 1987;35:201-2
58. Klausen N.O., Johansen S.H., Janstrup F., Hansen J.G Preoperatif buprenorphin does not prevent myoclonia seen after etomidate. *Br J Anaesth* 1982;54:475
59. Collin RI, Drummond GB, Spence AA. Alfentanyl supplemented anaesthesia for short procedures. A double-blind study of alfentanyl used with etomidate and enflurane for day cases. *Anaesthesia*. 1986 May;41(5):477-81.
60. Sang Woo Lee et al. The effect of remifentanyl for reducing myoclonus during induction of anesthesia with etomidate *Korean J Anesthesiol* 2009; 57(4): 438-43

61. Kelsaka E, Karakaya D, Sarihasan B, Barış S. Remifentanil pretreatment reduces myoclonus after etomidate. *Journal of Clinical Anesthesia* 2006;18,83-86
62. Korttrilla K, Tammisto T, Aromaa U. Comparison of etomidate in combination with fentanyl or diazepam, with thiopentone as an induction agent for general anesthesia. *Br J Anaesth* 1979;51:1151-7
63. Aktolga S, Güneş Y, Gündüz M, Işık G. Acomparison of midazolam and dexmedetomidine for prevention of myoclonic movements and pain following etomidate injection. *J Anaesth Pharmacol* 2010; 26,2:162-166
64. Vickers M, O'Flaherty D, Szekely M, Read M, Yoshizumi J: Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia* 1992; 47:291-6.
65. Coşkun E. Lomber disk cerrahisinde preemtif ve potoperatif uygulanan lornoksikam ve tramadolün postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi İstanbul, 2008, 26-37
66. Bigat Z, Kayacan N, Akbaş M, Karlı B, Erman M. Tramadol Entübasyon ve Ekstübasyonda Oluşan Hemodinamik Yanıtı Önler mi? *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2003; 31: 214-218
67. Christine M, et al. Effect of intravenous administration of tramadol hydrochloride on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. *American Journal of Veterinary Research* August 2009; 70: 8, 945-949
68. Buyoung Woo Ko, Jae-Hang Shim, Byung-Ro Lee, Hee-Yoon Cho. Analgesic Effects of Tramadol During Panretinal Photocoagulation *Korean Journal of Ophthalmology* 2009;23:273-276
69. Müller H, Stoyanov M, Brahler A, Hempelman G: Effects of tramadol on hemodynamics and respiration during N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> ventilation and in the postoperative period. *Anaesthesist* 1982; 31:601
70. Van den Berg AA, Haliday E: Attenuating of vasomotor responses to tracheal intubation. Comparison of tramadol, pethidine, nalbuphine and placebo. *Br J Anaesth* 1998; 80:A65.
71. Paravicini D, Zander J, Hansen J: Effects of tramadol on hemodynamics and blood gases in the early postoperative period. *Anaesthesist* 1982; 31:611.

72. Besler M, Devrim S, Akyıldız A, Süren M, Yalman A, Çelik M: Endotrakeal entübasyon karşı oluşan hemodinamik yanıt üzerine tramadolün etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2000; 28:270
73. Coetzee JF, Loggerenberg Van H: Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. *Br J Anesth* 1998; 81:737.
74. Arar C, Alagöl A, Esgin S, Turan NF, Pamukçu Z. Abdominal Cerrahide Klonidin ve Tramadol Premedikasyonu: İndüksiyon, Hemodinami ve Erken Postoperatif Ağrı Üzerine Etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2004; 32: 27-32
75. Kılıçcıoğlu F, Kaygusuz K, Gürsoy S, Gürelik B, Mimaroglu C. Preemptif Uygulanan Tramadol ve Lornoksikamın Erken Postoperatif Analjezi ve Stres Yanıt Üzerine Etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2006; 34(4):219-227
76. Şencan A , Cavlak B, Adanır A, Aksun A, Özgürbüz U, Aran G, Karahan N. Preemptif Uygulanan Tramadol ile Lornoksikam'ın Postoperatif Ağrı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007; 35(5):299-304
77. Cafiore T, Di Minno RM, Sivoletta G, Di Iorio C. Immediate postoperative pain management in patients under going major abdominal surgery after remifentanyl-based anesthesia: Sufentanil vs tramadol. *Minevra Anesthesiol* 2004;70:661-9
78. FuZhou Wang, XiaoFeng Shen, ShiQin Xu, YuSheng Liu. Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pharmacological Reports* 2009;61:1198-1205

