

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA ETOMİDATA BAĞLI
MİYOKLONUSUN MAGNEZYUM İLE ÖNLENMESİ

Dr. Bülent ÜN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2009

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA ETOMİDATA BAĞLI
MİYOKLONUSUN MAGNEZYUM İLE ÖNLENMESİ

Dr. Bülent ÜN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Birgöl YELKEN

ESKİŞEHİR

2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Bülent ÜN'e ait "Anestezi indüksiyonunda etomidata bağlı miyoklonusun magnezyum ile önlenmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:23/11/2009

Jüri Başkanı Prof.Dr. Birgül YELKEN İmza

Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Üye Prof.Dr. Cemil SABUNCU İmza

Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Üye Prof.Dr. Sacit GÜLEÇ İmza

Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun

Tarih ve Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye, Prof. Dr. Cemil SABUNCU'ya, Prof. Dr. Yılmaz ŞENTÜRK'e, Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ'e, Prof. Dr. Birgül YELKEN'e, Doç. Dr. Ayten BİLİR'e, Yrd. Doç. Dr. Serdar EKEMEN'e; kliniğimizde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ahmet MUSMUL'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Ün B. Anestezi indüksiyonunda etomidata bağlı miyoklonusun magnezyum ile önlenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009. Bu çalışma Nisan 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında genel anestezi indüksiyonu verilen ASA I-II grubu randomize seçilen 100 hastaya uygulanmıştır. Çalışmamızda; anestezi indüksiyonunda kullanılan etomidatın yan etkisi olan miyoklonusun indüksiyondan 3 dakika önce intravenöz bolus magnezyum verilerek önlenmesi amaçlandı. Operasyon öncesi aydınlatılmış onam alınarak 8 saat aç bırakılan genel anestezi uygulanacak hastalardan ASA I-II grubu 100 olgu randomize kontrollü olarak 2 gruba ayrıldı. İndüksiyonda Grup I (M)'e indüksiyon öncesi 2,48 mmol (60 mg) magnezyum sülfat 0,5 ml hacimde intravenöz bolus olarak verildi ve Grup II (P)'ye (kontrol grubuna) ise eşit hacimde serum fizyolojik verildi ve 3 dakika beklendikten sonra indüksiyon ajanı genel anestetik olarak intravenöz bolus Etomidat 0.3 mg/kg uygulandı. Etomidat enjeksiyonunu takiben maske ile solunumları kontrol altına alınan hastalardaki miyoklonus olup olmadığı 'miyoklonus var/yok' şeklinde kaydedildi. Operasyon boyunca ve sonrasında hastaların sistolik arter basıncı (SKB), diyastolik arter basıncı (DKB), ortalama arter basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) kaydedildi. Miyoklonus varlığı açısından grup I (M) ile grup II (P) arasında önemli derecede fark (p<0,01) bulundu. Her iki grup arasında hemodinamik parametreler açısından fark bulunamadı. Sonuç olarak düşük doz magnezyumun etomidat ile indüksiyon öncesinde verilmesi istenmeyen bir yan etki olan miyoklonusu anlamlı ölçüde azaltmaktadır ve aynı zamanda hemodinamik stabiliteyi korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Etomidat, miyoklonus, magnezyum

ABSTRACT

Ün B. Prevention of myoclonus with magnesium, the side effect of etomidate used in general anesthetic induction. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation Department Medical Speciality Thesis, Eskişehir, 2009. We conducted this study between april 2008 and january 2009 on randomized 100 ASA I-II patients scheduled for general anesthesia. In our study; we aimed to prevent myoclonus, the side effect of etomidate with intravenous magnesium sulphate. After receiving informed consent, preoperative 8 hours non-per-oral patients were randomly assigned to 2 groups. Group I (M) received 2,48 mmol (60 mg) magnesium sulphate intravenous in 0,5 ml volume, whereas Group II (P) received same volume of saline. We waited 3 minutes and then injected general anesthetic induction agent etomidate 0,3 mg/kg. After finishing of injection, we observed and recorded the myoclonus score as "myoclonus present/absent". Systolic, diastolic and mean arterial blood pressures, heart rate, peripheral oxygene saturations are recorded perioperatively. Group I (M) was found to have statistically lower myoclonus scores than group II (P) ($p < 0,01$). There were no differences between two groups according to the hemodynamical parameters. In conclusion, we found that low dose magnesium is preventing myoclonus, the unwanted side effect of etomidate, thereby preserving the main advantage of etomidate, the hemodynamical stability.

Key Words: Etomidate, myoclonus, magnesium.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------------|------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR SAYFASI | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| TABLolar DİZİNİ | x |
| 1 GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2 GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1 Tarihçe | 2 |
| 2.2 Etomidat | 2 |
| 2.3 Miyoklonus | 5 |
| 2.4 Magnezyum | 6 |
| 3 GEREÇ VE YÖNTEM | 14 |
| 4 BULGULAR | 16 |
| 5 TARTIŞMA | 20 |
| 6 SONUÇ | 26 |
| KAYNAKLAR | 27 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------------------|-------------------------------|
| ark. | Arkadaşları |
| DKB | Diastolik kan basıncı |
| GABA | γ -amino bütirik asit |
| KAH | Kalp atım hızı |
| Mg | Magnezyum |
| OKB | Ortalama kan basıncı |
| SKB | Sistolik kan basıncı |
| SpO ₂ | Periferik oksijen satürasyonu |

ŞEKİLLER

| | | |
|-----|---|----|
| 2.4 | Serum magnezyum seviyesinin günboyu değişimi | 12 |
| 4.1 | Miyoklonus değerlerinin gruplara göre dağılımı | 17 |
| 4.2 | SpO ₂ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı | 19 |

TABLÖLAR

| | | |
|-----|---|----|
| 3.1 | Etomidat sonrası miyoklonus takibi | 14 |
| 4.1 | Hastaların demografik verileri | 16 |
| 4.2 | Gruplara göre miyoklonus varlığı dağılımı | 16 |
| 4.3 | Grupların SKB ortalama değerleri | 17 |
| 4.4 | Grupların DKB ortalama değerleri | 18 |
| 4.5 | Grupların OKB ortalama değerleri | 18 |
| 4.6 | Grupların KAH ortalama değerleri | 19 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

İntravenöz anesteziklerin öncelikli kullanım amacı diğer anesteziklerden 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 (1).

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

Yaygın olarak kullanılan bir intravenöz anestezik ajan olan etomidat bir karboksilli imidazol türevidir. İntravenöz indüksiyon ajanı olarak kardiyovasküler yan etkileri çok azdır ve özellikle hemodinamisi bozuk olan hastalarda indüksiyon sırasında tercih edilen stabil bir hemodinamik profil sunar. Ancak enjeksiyon sırasında ağrı, postoperatif bulantı, kusma, elektroensefalografik (EEG) aktivasyon, adrenal supresyon ve miyoklonus gibi bazı rahatsız edici yan etkileri de mevcuttur.

Genel anestezi indüksiyonu sırasında hastaların %50-80'inde etomidat verildikten sonra miyoklonik hareketler görülmektedir (2). Miyoklonus özellikle açlığı uygun olmayan hastalarda, açık göz yaralanmalarında, sınırlı kardiyopulmoner rezervi olanlarda sorun yaratabilmektedir.

Etomidatın ayrıca nöroprotektif, antioksidatif ve γ -amino bütirik asiterjik (GABA) stimulan etkileri vardır (3). Çeşitli ilaçlar örneğin opiyatlar ve benzodiazepinler, etomidatla anestezi indüksiyonu öncesinde verilerek miyoklonik hareketleri önleyip önlemedikleri araştırılmıştır (4,5). Ketamin ve magnezyumun küçük dozlarının propofolün enjeksiyon ağrısını azalttığı gösterilmiştir ve benzer dozlarda etomidatın enjeksiyon ağrısına ve miyoklonusa etkileri araştırılmıştır (6,7).

Bu çalışmada etomidatla anestezi indüksiyonunun hemen öncesinde verilen magnezyumun miyoklonus insidansını azaltıp azaltmadığı plasebo ile prospektif karşılaştırmalı olarak randomize-kontrollü araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Modern anestezi 1846'da eterin kullanılmasıyla başlar. Azot protoksitin kullanılması da aynı tarih ve dönemlerden geçmiştir. 1950'li yıllardan önce kullanılmakta olan inhalasyon anestezi maddelerinin çoğu patlayıcı olması sebebiyle sakıncalı idi.

Ameliyathanelerde elektro-koter ve giderek birçok elektrikli aletlerin kullanılması sebebiyle patlayıcı ve yanıcı olmayan inhalasyon anestezi maddelerinin bulunması gerekiyordu. İkinci Dünya Savaşı sırasında elde edilen deneyimlerden halojenlenmenin maddelerin patlayıcı özelliğini ortadan kaldırdığı anlaşılmıştır ve yapılan çalışmalar sırasında halotanın bulunması bir dönüm noktası olmuştur. Sonraları halotanın ortaya çıkan yan etkileri nedeniyle yeni maddelerin bulunmasına yönelik çalışmalar sonucu, bir seri metil-etil-eter sentezlenmiştir. En son olarak bulunan inhalasyon anesteziikleri, halojenli eter olan sevofluran ve desflurandır. Ama şimdiye kadar bulunan inhalasyon anesteziik ajanların hiçbiri ideal bir anestezi sağlamamıştır.

Son 20-25 yıldan beri yeni kısa etkili intravenöz ajanların klinik uygulamaya girmesiyle anestezi induksiyon ve idamesinde inhalasyon ajanları yerine, bolus ya da devamlı infüzyon halinde intravenöz ajanların kullanımı artmıştır. Yaygın kullanımda olan intravenöz induksiyon ajanı olan etomidat bu çalışmamızda ele alınacaktır.

2.2. Etomidat

Fizikokimyasal Özellikleri

Karboksilli imidazol türevi olan etomidatın yaklaşık %76,5'i başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanmasına rağmen yağdaki erir özelliği ve fizyolojik pH'daki yüksek non-iyonize fraksiyonu nedeniyle etki başlangıcı çok hızlıdır (8). Beyin-omurilik sıvısındaki etomidat konsantrasyonları plazmadaki serbest, proteine bağlanmamış konsantrasyon ile benzer olup, total plazma etomidat konsantrasyonunun yaklaşık %25'idir. 0,3 mg/kg dozda intravenöz etomidat uygulanmasından yaklaşık 36 saniye süren bir ortalama latent dönemden sonra

elektroensefalogram (EEG) aktivitesindeki ilk değişiklikler ortaya çıkar. Beyinden eliminasyon hızı da aynı şekilde oldukça hızlıdır (9).

Etomidat intravenöz enjeksiyondan 2 dakika sonra, akciğer, böbrek, kas, kalp ve dalak gibi yüksek oranda kanlanan organlara ulaşır (10). Etomidatın plazma konsantrasyonundaki uyanmayı sağlayacak derecede düşüşden ise redistribüsyon sorumludur (11).

Metabolizma

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

Ayrıca etomidatın daha küçük bir oranı oksidatif N-dealkilasyona girer. Etomidatın tüm metabolitleri inaktiftir (12).

Atılım

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

Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Kardiyovasküler sisteme etkileri minimaldir (8). Kardiyak kontraktilite değişmemekte veya çok az miktarda azalmakta, kalp hızı, kardiyak debi ve atım volümü genelde sabit kalmaktadır. Santral venöz basınç ve miyokardiyal oksijen (O₂) alımı değişmemekte, pulmoner arter ve sol ventrikül diyastol-sonu basınçları ise geçici olarak artmaktadır.

Kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda 0,3 mg/kg dozda intravenöz etomidat uygulaması ile kalp atım hızı, atım volümü ve santral venöz basınçta (SVB) belirgin bir değişim olmamaktadır. Ancak ortalama arter basıncı %15 oranında, periferik vasküler rezistans %17 oranında, miyokardiyal oksijen tüketimi %14 oranında azalmaktadır (14).

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

Respiratuar Sisteme Etkisi

0,3 mg/kg intravenöz etomidat uygulaması ile tidal volüm %26 oranında, dakika ventilasyon %21 oranında azalmakta, solunum sayısı ise %13 oranında artmaktadır (16).

Özellikle geriatric hastalarda 15-30 saniye süreli geçici bir apne periyoduna yol açtığı bilinmektedir (17). Ayrıca opioidlerle birlikte uygulanması da apne görülme insidansını artırmaktadır (18). Sürekli etomidat infüzyonu ile postoperatif solunum yetmezliğinin görülebildiği belirtilmiştir (19).

Serebrovasküler Sisteme Etkisi

Etomidat serebral metabolik hızı, serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı tiyopental ile aynı oranda azaltır (20).

Kardiyovasküler sisteme etkisinin minimal olması nedeni ile serebral perfüzyon basıncı korunur (21).

EEG değişiklikleri barbitüratlar ile olan değişikliklere benzese de, etomidatın somatosensorial uyarılmış potansiyelleri artırdığı bilinmektedir. Miyoklonus ve diskinezik hareketler intravenöz etomidat uygulaması sonrası görülebilmektedir ancak bunlar epileptik veya konvülzan EEG değişiklikleri ile bağlantılı değildir, düzensiz subkortikal disinhibisyon nedeniyle oluşur.

Etomidat hastaların çoğunda miyoklonusa yol açabilmektedir. Bu miyoklonik etki çoğu hastada hafif-orta şiddette iken, hastaların % 6-12 arasında çok şiddetli olabilmektedir (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 (23).

Uygulama ve Dozaj

İndüksiyon dozu 0,3 mg/kg'dir.

İndüksiyon dozunun etkisi 6-8 dakika sürer.

İnfüzyon dozu 0,6-2,4 mg/kg/saat'dir.

Kümülatif etkisinin olabileceği ve ayılma hızının doza bağımlı olduğu dikkate alınmalıdır (24).

Sık Görülen Yan Etkileri

Etomidatın en önemli yan etkilerden bir tanesi enjeksiyon ağrısıdır ve %30-80 arasında değişen oranlarda görülebilmektedir (25).

İndüksiyon esnasında %10 oranında ve postoperatif olarak da %30 oranında bulantı ve kusma görülebilmektedir (26).

Etomidat psödokolinesterazı inhibe ettiği için bu enzim düzeyi düşük hastalarda süksinilkolinin etkisi uzayabilmektedir (27).

Etomidata karşı hipersensitiviteye oldukça az rastlanmaktadır. Etomidat uygulamasından sonra nadir olarak histamin salımı gözlemlenebilmektedir (27).

2.3. Miyoklonus

Etomidat ile anestezi indüksiyonu sırasında en çok güçlük yaratan yan etki miyoklonusdur. Miyoklonusun gerçekleşme oranı genellikle etomidatın premedikasyonsuz kullanıldığı durumlarda %50-80 kadar yüksektir (28-30).

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 (31).

Ayrıca etomidat; talamokortikal demet içindeki inhibe edici ve uyarıcı etkilerin dengesinde bir değişiklik olması sonucunda somatosensoriyel olarak uyandırılan potansiyellerin genliğini de artırabilmektedir (32,33).

Subkortikal yapılar üzerinde kısıtlayıcı etkileri olduğu bilinen benzodiazepinler ve fentanilin etomidat ile kombinasyonundan sonra miyoklonusun yok olması subkortikal yapıların disinhibisyon teorisini doğrulamaktadır (29,30,34).

Miyoklonus sırasında çekilen EEG, hastaların derin anestezi altında olduğunu belirten yavaş δ -dalgaları içerir (35,36). Bu çok önemlidir, çünkü miyoklonus, yüzeysel hafif anestezi sırasında isteyerek yapılan hareketler ile karıştırılabilir.

Miyoklonus kendi gelişmesini sınırlayıcı ve kısa süreli olduğu için, anestezinin etomidattan yapılan ilave dozlarla derinleştirilmesi miyoklonusu engellemek yerine kardiyovasküler dengesizliğe yol açabilir (36).

Miyoklonus her ne kadar nöbetlere benzese de, etomidat sonucu ortaya çıkan miyoklonus sırasında çekilen EEG, genelleştirilmiş epileptik formlu hareketler gibi nöbetlerle bağdaştırılamaz (29,36,37).

Etomidat ile indüksiyondan sonra EEG'de epileptik form aktivitesine rastlanan hastaları anlatan Krieger ve arkadaşlarının (38) araştırması, önceden epilepsi hastalığı olmayıp da nöbet geçiren hastaları anlatan tek araştırmadır (29,35,37,38). Deneysel modellerde ve insanlarda, etomidatın antikonvülfif özellikleri olduğu kanıtlanmıştır (39,40). Bazı yazarlar ise, epilepsiye yakalanmaya yatkın hastalarda etomidat ile fokal (odaksal) nöbet aktivitesi arasında bazı bağlantılar bulmuşlardır (41,42).

2.4. Magnezyum

Magnezyum, potasyumdan sonra vücutta en fazla bulunan intrasellüler katyondur. Hücre fizyolojisi ve biyokimyasında önemli rolü vardır. Magnezyum birçok metabolik işlemin aktivatörü olarak gereklidir.

Bir ortalama yetişkin (70 kilogramlık) vücudu 24–28 gram magnezyum içerir. Bu miktarın yalnızca %1 kadarı ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır. İnsan vücudundaki magnezyum dağılımı şöyledir; Kemikler %67, eritrositler %0.7, iskelet kasları ve kalp %20, diğer organlar %10 ve ekstrasellüler sıvıda ise %1.3 oranında bulunur.

Serumda magnezyumun normal konsantrasyonu yaklaşık 0.8 – 1.1 mmol/L (1.6 - 2.2 mEq/L)'dir. Serum magnezyumunun %55'i iyonize, %30'u proteinlere bağlı ve %15 kadarı da bileşikler halinde bulunur. Hücre içi magnezyumun yaklaşık %60'ı mitokondrilerde bulunur. Ancak %5–10 gibi bir bölümü serbest iyon olarak sitoplazmada yer alır (43).

Fizyolojik Özellikleri

Magnezyum pozitif yüklü iki değerli iyon olarak, negatif yüklü iyonlarla kompleks oluşturur. Magnezyumun birçok biyolojik etkisi şelat oluşturma özelliğine bağlanmaktadır.

Magnezyum 260 kadar enzimin kofaktörüdür ve özellikle enerji temin eden veya depolayan hemen hemen bütün metabolik reaksiyonlar için gereklidir. Magnezyum özellikle enerjinin sağladığı oksidatif fosforilasyon gibi metabolik işlemlerde önem kazanır. Magnezyum olmadan vücutta enerji dönüşümü olamaz.

Magnezyum fizyolojik olarak kalsiyum ve fosfolipitlerle birlikte hücre geçirgenliğinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder. WHO (Dünya Sağlık Teşkilatı) günlük magnezyum ihtiyacını 300 mg olarak belirlemiştir. Bu ihtiyaç hamilelik, emzirme ve şiddetli stres altındaki kişilerde artmaktadır.

Farmakoloji

Magnezyum sadece önemli fizyolojik işlevler için gereken esansiyel bir element değil, aynı zamanda uygun farmakolojik özelliklere sahip güçlü bir ilaçtır.

Farmakodinami

Magnezyumun farmakodinamik profili; kalsiyumu antagonize etmesi ve membran stabilize edici etkisi yanında, nörotransmitter salınımını inhibe edici etkisi ile açıklanır.

Deneysel çalışmalar ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonundaki bir artışın membran stabilizasyonunu sağladığını göstermiştir. Bu hiperpolarizasyon, intrasellüler ve ekstrasellüler potasyum diffüzyon gradiyenti değişmesine de meydana gelir. Etki mekanizması ekstrasellüler membran yüzeyleri derindeki fosfolipidlerin negatif bağlanma bölgelerinin nötralizasyonuna dayanır.

Magnezyum iyonlarının bu etkileşimi membran stabilizasyonunu sağlar ve bunun sonucu olarak membran akışkanlığında azalma meydana gelir. Magnezyum fizyolojik bir kalsiyum antagonisti olarak bağlanma bölgelerinde yarışmalı olarak kalsiyumun yerini alır ve kalsiyumun hücre içine girişini inhibe eder. Aynı zamanda kalsiyum pompasını aktive ederek kalsiyumun hücre içinden çıkışını hızlandırır ve

böylece kalsiyum antagonisti etkisini şiddetlendirir. Magnezyum vücuttaki elektriksel uyarıları ileten nörotransmitterlerin (adrenalin ve noradrenalin) salınımını inhibe ederek, dolaylı yoldan uyarı iletimini baskılamış olur.

İyon pompaları da denilen Na^+/K^+ ve Ca^{++} ATPaz'larla ilgili olarak membran yapısında magnezyum bulunur. Kofaktör olarak magnezyum bulunmazsa, ATP'nin ADP ve fosfata parçalanması ile elde edilen enerji sağlanamaz. Bu enerji iyon pompaları için gereklidir. Magnezyum, adenzinden sonra en güçlü, doğal vazodilatördür. Periferik damarlar üzerine direk etki ile kan akışını arttırmalar ve antianjinal etki gösterir (44,45).

Farmakokinetik

Magnezyumun absorpsiyonu esas olarak ince barsaklarda olur. Absorpsiyon derecesi konsantrasyona ve magnezyum bileşiğinin tipine göre değişir.

Aşağıdaki faktörler magnezyum absorpsiyonunun azalmasına neden olur;

- Kalsiyum ve fosfat miktarı yüksek olan yiyecek ve içecekler
- Yağ oranı yüksek ve proteinden zengin diyet
- Alkol
- Tetrasiklinler.

Absorpsiyon ya aktif transport ya da sadece yüksek konsantrasyon durumunda difüzyonla gerçekleşir. Enteral absorpsiyondan sonra serumda yarılanma ömrü 4-5 saattir. İntravenöz uygulamadan sonra plazma yarılanma ömrü 5-10 dakika olarak bildirilmiştir.

Magnezyum atılımı büyük oranda böbreklerden olur. Safra yolu ve ter bezleri ile atılım oranı azdır. İstisnai olarak yüksek performans atletleri ter ile yüksek oranda magnezyum atarlar (46).

İlaç Etkileşimleri

Diüretiklerden özellikle kıvrım diüretikleri, ayrıca tiazidler ve ozmotik diüretikler magnezyum atılımında artışa ve bunun sonucu olarak belirti göstermeden hipomagnezemiye neden olurlar. Bunun aksine, potasyum tutucu diüretikler magnezyum metabolizmasını korurlar. İyatrojenik hipomagnezemi sitostatikler ve kalp glikozidleri ile tedavi sonrasında da meydana gelir.

Magnezyum Eksikliği

Magnezyum metabolizmasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir. Hipomagnezemi, plazma magnezyum konsantrasyonunun 0.80 mmol/L'nin altına düşmesidir. Çalışmalar magnezyum konsantrasyonunun servis hastalarının %10 kadarında %0.70 mmol/L altına düştüğünü göstermiştir (47).

Amerika Kemik ve Mineral Araştırma Grubu, Amerika Birleşik Devletlerindeki hastanelerde bulunan hastaların %10'unda, yoğun bakım hastalarının ise %65'inde magnezyum eksikliği olduğunu belirtmektedir (43).

Nedenleri

Yetersiz magnezyum alımının nedenleri arasında az yemek alışkanlığı, içecek seçimi (düşük magnezyumlu suların içimi), toprağın magnezyumdan zayıf olması, dengesiz beslenme sayılabilir.

Büyüme, hamilelik ve emzirme esnasında, zihinsel ve fiziksel stresin fazla olduğu zamanlarda magnezyum ihtiyacı artar. Ayrıca fazla miktarda alkol tüketimi, fosfattan zengin içeceklerin ve tuzun yüksek miktarda tüketimi ve magnezyum atılımını arttıran ilaçlarla yapılan tedaviler esnasında magnezyum gereksinimi artar.

Kronik diyare veya malabsorbsiyon sendromu gibi magnezyumun barsaklardan absorpsiyonunu azaltan hastalıklar ve ince barsak rezeksiyonu gibi durumlarda ortaya çıkar.

Hipomagnezemi Semptomları

Eğer magnezyum konsantrasyonu 0.50 mmol/L altına düşerse merkezi sinir sisteminde şiddetli bozukluklar meydana gelir ve bu durum 0.20 mmol/L altındaki konsantrasyonlarda hayati tehlike oluşturur.

Hipomagnezeminin klinik sonuçları 4 gruba ayrılır. Serebral belirtiler, artan hassasiyet, yorgunluk, anksiyete, depresyondur. Visseral belirtiler, bulantı, kusma, gastrointestinal kramplar, uterus spazmlarıdır. Kardiyak belirtiler, aritmi, taşikardi, anjina pektoris, dijitalere karşı hassasiyetin artmasıdır. Müsküler-tetanik belirtiler ise tremor, parestezi, karpopedal spazm, tetani nöbetleridir.

Tanı

Serum magnezyumu kantitatif miktar tayininde atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılır. 0.80 – 1.10 mmol/L normal değerlerdir (48). 0.80 mmol/L altındaki değerler hipomagnezemi gösterir ve magnezyum replasmanı gerekir. Tek başına serum magnezyum tayini hipomagnezemi tanısı için yeterli değildir. Çünkü yetersiz magnezyum alındığı durumlarda serum düzeyindeki düşüşler kemik ve dokulardaki stoklardan kompanse edilir. İdrarla magnezyum atılımının incelenmesi ile de magnezyum metabolizmasındaki dengesizlik saptanabilir. 24 saatlik idrarda normal atılım 4.3– 6.4 mmol/L'dir.

Magnezyum Uygulama Endikasyonları

Beslenme alışkanlıklarının hızla değişmesi, her geçen gün diyetle alınan magnezyum miktarını azaltmaktadır. Stres ve stres sonucu salınan hormonların metabolik etkileri de özellikle iyonik magnezyumun hızla tüketilmesine ve kalsiyum magnezyum oranının bozulmasına neden olur. Bu oranların değişmesinin kardiyovasküler sistemdeki enerji metabolizmasını bozacağı, yine bu oranlardaki bozulmanın vazokonstriksiyonda da önemli olacağı, yetersiz magnezyum alınımının astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının da etiyolojisinde yer aldığı belirtilmektedir (49).

Magnezyum uygulamasının kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğuna dair bilimsel veriler 30 yılı aşkın süredir mevcuttur. Magnezyum fazla miktarda kalsiyumun hücreye girişini inhibe ederek negatif inotropik etki gösterir. Ayrıca negatif kronotropik etki ile sinüs frekansını azaltarak kalp atım hızını düşürür.

Magnezyum, kalp yükünü ve kardiyak oksijen tüketiminin azalmasını (periferik dirençte azalma ve sinüs frekansında azalma ile) sağlarken oksijen sunumunu artırır (koroner vazodilatasyon).

Magnezyum, sinüs düğümünün ritmik refrakter peryodunun uzamasına neden olarak ritmik uyarıları inhibe eder. Ayrıca atriyoventriküler ileti zamanını uzatır. Dijital kullanımında hipomagnezemi sık izlenir. Serum magnezyum seviyesi normal, ancak lenfosit magnezyumu düşük hastalarda intravenöz magnezyum verilmesi

aritmleri düzeltebilmektedir. Dijital intoksikasyonlarında hipomagnezemi, hipokalemiden daha sık olarak görülür.

Aşırı olmayan etil alkol kullanımlarında dahi artan renal atılım nedeni ile magnezyum ihtiyacı artar. Kronik alkoliklerde de atılım fazlalığı, alımdaki azlık ve siroza bağlı sekonder hiperaldosteronizm nedeni ile eksiklik belirgindir (50). Yapılan hayvan deneylerinde magnezyum eksikliği olan farelerde nitrik oksit (NO) salınımının arttığı gösterilmiştir (51).

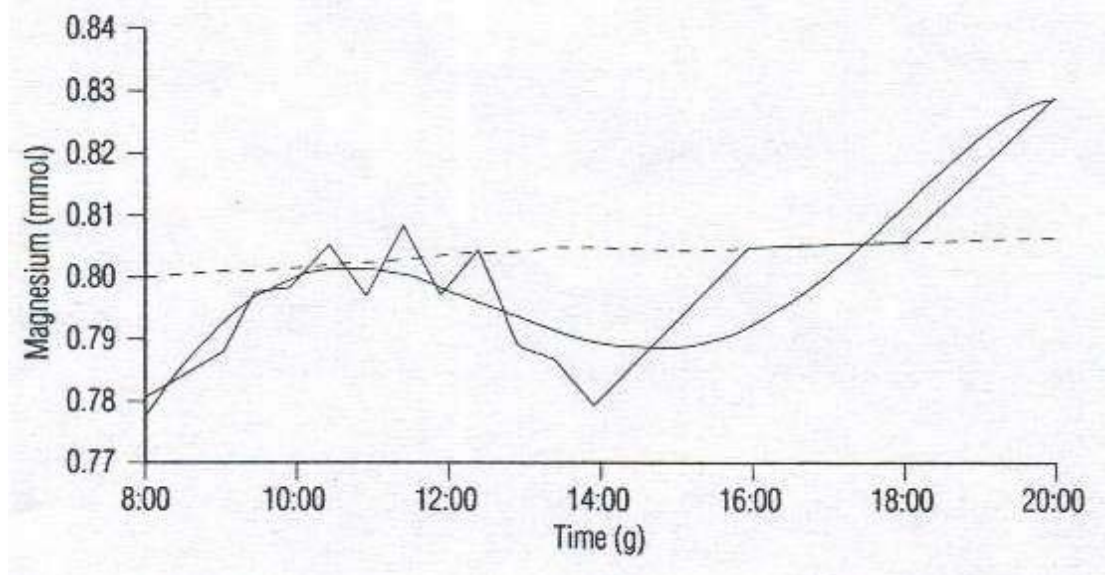
Klinik çalışmalar vücuttaki magnezyum miktarının yaş ile değiştiğini göstermiştir. Dokulardaki magnezyum oranı bebeklikten erişkin döneme geçişte iki katına çıkmaktadır. Ayrıca, serum magnezyum seviyesi gün boyu değişiklik göstermekte ve sabahları akşama oranla daha düşük düzeylerde olabilmektedir

Magnezyum doğada saf halde bulunmaz, genelde bileşikler halinde bulunur. En sık rastlanan bileşikler klorür, silikat, karbonat, sülfat ve diğerleridir. Deniz suyu, doğada en yüksek konsantrasyondaki magnezyum bileşimini (magnezyum klorür) bulundurur. (1.34 g/litre). Günlük kullanılan yumuşak içme sularında 2.5 mg/litre, sert sularda 150 mg/litre olmak üzere magnezyum bulunur.

Magnezyumun vücuttaki %65-70 kadarı kemiklerde bulunur ve kemik matriksinin güçlenmesinde rol oynar. Kemiklerde yer alan magnezyumun büyük bir kısmı, elementin eksikliğinde kullanılabilir biçimdedir. Kemik dışı magnezyum depoları kalp kası, beyin, karaciğer, tiroid bez ve böbreklerdir. Sadece %1 oranında serumda bulunur. Serum magnezyumunun %55'lik kısmı iyonize halde, %30'u proteinlere bağlı halde ve %15 kadarı da bileşikler halinde bulunur. Bu noktada iken serumdaki serbest magnezyum miktarının ölçülmesi vücuttaki magnezyumun %1'inin %55'ini yansıtır.

Yaş ilerledikçe magnezyum oranlarında değişiklikler olur, ileri yaşlarda %45'e varan oranlarda kayıplar olabilir. Hücre içerisindeki magnezyum dağılımını da incelersek %60 magnezyumun mitokondride (hücrede enerji üretilen kısım) yer aldığı, sadece %5-10 kadarının ise serbest halde hücre sitoplazmasında olduğu görülür. Normal serum magnezyum seviyeleri 0.8-1.0 mmol/litre arasındadır. Bu miktarın %55'lik kısmı iyonize formda, %32'si proteine bağlı olarak, %13'ü değişik bileşikler halinde (sitrat, fosfat ve benzeri) bulunur. Bu oluşumlardan sadece iyonize

olan kısım biyolojik olarak aktiftir. Magnezyum serum seviyesi günün saatlerine göre değişen (sirkadiyen) bir ritm gösterir.



Şekil 2.4. Serum magnezyum seviyesinin gün boyu değişimi

Bir yetişkinin günde alacağı magnezyum miktarı yaşı ve cinsiyetine bağlı olarak Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO)'na göre 300-350 mg/gün olmalıdır. Ayrıca stres, tek taraflı beslenme (örneğin diyetler, ayaküstü yemek) günlük magnezyum ihtiyacını artırmaktadır.

Magnezyum artı iki değerlikli olduğundan geriye dönüşü olan şelat tipli bağlar yapabilir. Karbonhidrat metabolizmasında temel görevler alır. Magnezyum vücutta enerji gerektiren tüm metabolik olaylarda önemli rol oynar. Biyolojik sistemde enerji demek olan ATP'nin kullanılabilmesi için magnezyum ile şelat yapmış olması şarttır. Bu nedenle Magnezyum-ATP kompleksi olarak isimlendirilir.

Hemen hemen tüm kinaz enzimlerinde magnezyum iyonu bulunur, magnezyumun hayati olarak bulunduğu bir başka yer ise polimerazlardır. Protein yapımından sorumlu olan bu enzimler; DNA, RNA gibi canlı hayatı için temel olan proteinlerin yapımından sorumludur. RNA'nın yapısının korunması magnezyumun bir başka şaşırtıcı özelliğidir.

Magnezyum elektriksel olarak kalsiyum ile aynı değeri taşır, bu nedenle kalsiyum ile yarışmaya girer ve kalsiyuma doğal bir antagonizma gösterir. Bu etkisi

ile kalsiyumun özellikle kalp kası ve sinirler üzerindeki aşırı ve olumsuz etkilerinin tedavisinde doğal bir β -bloker olarak kullanılır.

Biyolojik membranlar magnezyum iyonları ile fosfolipidler (özellikle kardiyolipin) ilişkiye girerek membran stabilizasyonunu sağlarlar.

Magnezyum pozitif yüklü divalent iyon olarak, negatif yüklü iyonlarla kompleks oluşturur. Magnezyum özellikle enerjinin saklandığı metabolik işlemlerde önem kazanır. Magnezyum olmadan vücutta enerji dönüşümü olamaz.

Kardiyak uyarılabilirlik regülasyonunda önemli bir rol oynayan magnezyum aynı zamanda vazomotor tonus, nöronal aktivite ve nöromüsküler transmisyonunda rol alır. Son zamanlarda, perioperatif magnezyum kullanımı dikkati çeken önemli bir konu olmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Fakültemiz Etik Kurulunun 30 Nisan 2008 gün ve 35 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, kalp yetmezliği olanlar, tekrar opere edilenler, koagülopatisi bulunanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalara genel anestezi komplikasyonları ve induksiyonda kullanılan etomidat ve magnezyum hakkında bilgi verilmiştir ve aydınlatılmış onam alınmıştır. Operasyon masasına alındıktan sonra kalp atım hızı, elektrokardiyografi (EKG), noninvazif kan basıncı, puls-oksometre ile periferik oksijen saturasyonu parametreleri monitörize edilmiştir.

Anestezi induksiyonundan önce 1. gruba (Grup M) 2,48 mmol (60 mg) magnezyum sülfat intravenöz bolus olarak verilmiş ve 2. gruba (Grup P) (kontrol grubuna) ise eşit hacimde intravenöz bolus olarak serum fizyolojik verilmiştir. 3 dakika beklendikten sonra induksiyon ajanı genel anestetik olarak intravenöz bolus Etomidat 0.3 mg/kg verilmiştir.

Bilinç kaybını takiben maske ile solunumları kontrol altına alınan hastalardaki miyoklonus olup olmadığı 'miyoklonus var/yok' şeklinde kaydedilmiştir.

İndüksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1'nci dakika, 2'nci dakika, 5'nci dakika, 10'ncü dakika, 20'nci dakikalarda sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basınçları (SKB, DKB, OKB), kalp atım hızı (KAH) ayrıca periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) kaydedilmiştir.

Tablo 3.1. Etomidat sonrası miyoklonus takibi

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

SPSS 13 programı kullanılarak normal dağılım varsayımını sağlayan ölçümsel değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında t-testinden yararlanıldı. Farklı zamanlarda ölçülen değişkenlerin farklılıklarının belirlenmesinde iki yönlü tekrarlı varyans analizi kullanıldı. Farklı ölçümlerin belirlenmesinde Mann Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik verilerin çapraz analizinde pearson chi-square χ^2 testi kullanıldı. Verilerin normallik testleri Kolmogorov-smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılmıştır. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir ve $p>0,05$ fark yok, $p<0,05$ fark var, $p<0,01$ önemli düzeyde fark var, $p<0,001$ ileri düzeyde fark var olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ASA, yaş, cins, kilogram bazında ağırlık dağılımları standart sapmalar ile birlikte Tablo 4.1’de görülmektedir.

Hastaların demografik verileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

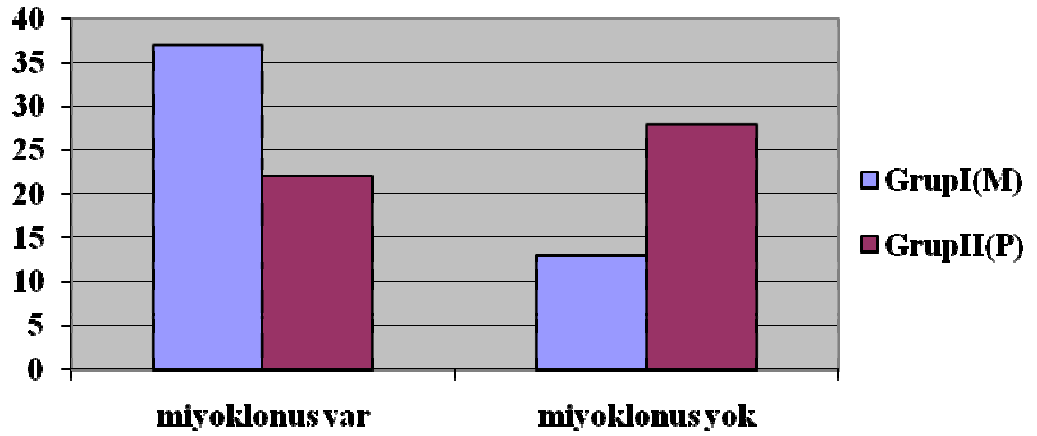
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri

| | Grup I (M) | Grup II (P) |
|---------------------|-------------------|--------------------|
| Hasta Sayısı | 50 | 50 |
| ASA (I/II) | 28/22 | 27/23 |
| Yaş (yıl) | 34,5±9,3 | 32,5±9,9 |
| Cins(K/E) | 23/27 | 22/28 |
| Ağırlık(kg) | 74,5±8,1 | 71,9±9,3 |

Gruplardaki miyoklonus skorları için yapılan değerlendirmeler Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara göre miyoklonus varlığı dağılımı

| Miyoklonus | Yok | Var |
|--------------------|------------|------------|
| Grup I (M) | 37 | 13 |
| Grup II (P) | 22 | 28 |
| N | 59 | 41 |



Şekil 4.1. Miyoklonus değerlerinin gruplara göre dağılımı

Gruplar arasında grup I (M) miyoklonus skorları grup II (P)' ye göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p < 0,1$).

Gruplar arasında indüksiyon öncesi (kontrol) SKB, DKB, OKB, KAH ve SpO₂ değerleri benzerdi ($p > 0,05$).

Bütün gruplarda SKB indüksiyon sonrasında indüksiyon öncesi (kontrol) SKB değerlerine göre benzerdi ($p > 0,05$). Entübasyon sonrası SKB kontrol değerlerine benzer seviyelere ulaştı.

Tablo 4.3. Grupların SKB ortalama değerleri (mmHg)

| SKB | İnd.Ön. | İnd.Son. | Ent.S1.dk | 2.dk | 5.dk | 10.dk | 20.dk |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Grup I (M) | 128,4 ±11,7 | 125,0 ±12,7 | 129,7 ±13,3 | 124,0 ±12,3 | 122,9 ±11,7 | 120,4 ±11,3 | 118,8 ±10,3 |
| GrupII (P) | 126,8 ± 12,0 | 124,9 ± 11,4 | 129,3 ± 13,6 | 124,3 ± 10,7 | 120,3 ±9,8 | 119,3 ±9,1 | 118,0 ±9,6 |

Grupların SKB değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.3'de görülmektedir.

Gruplar arası karşılaştırmada kontrol değerleri ve diğer zamanlarda SKB değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.4. Grupların DKB ortalama değerleri (mmHg)

| DKB | İnd.Ön. | İnd.Son. | Ent.S1.dk | 2.dk | 5.dk | 10.dk | 20.dk |
|----------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| Grup 1 (M) | 78,0 ±9,3 | 77,7 ±9,4 | 78,4 ±1,4 | 74,4 ±10,7 | 73,9 ±9,1 | 71,5 ±9,0 | 72,9 ±10,7 |
| Grup II (P) | 76,1 ±7,6 | 75,7 ±11,3 | 78,0 ±9,5 | 74,0 ±8,3 | 72,7 ±9,1 | 71,6 ±9,5 | 73,2 ±8,9 |

DKB değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.4’de görölmektedir. Gruplar arası karşılaştırmada kontrol değerleri ve diğer zamanlarda DKB değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Grupların OKB ortalama değerleri (mmHg)

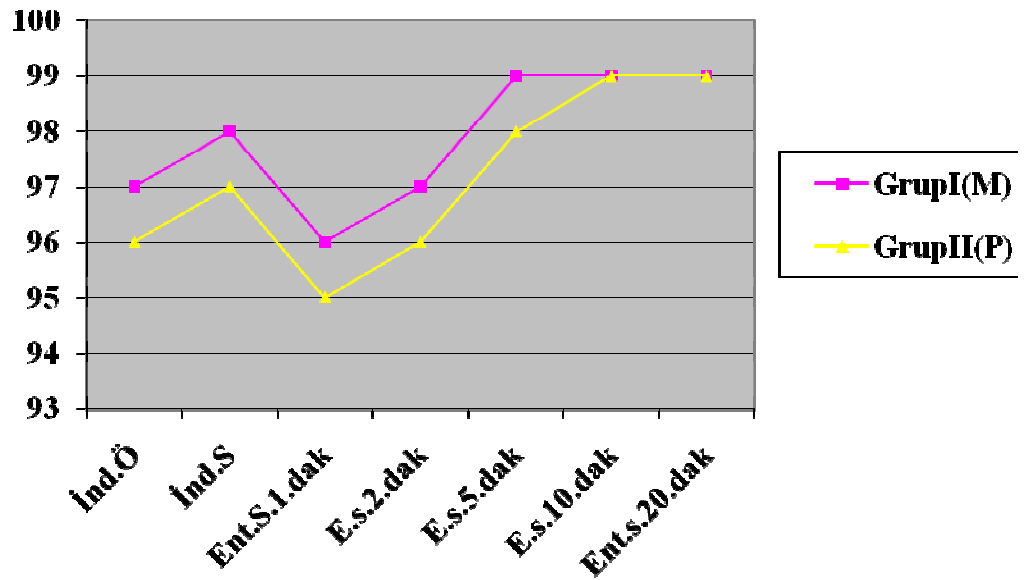
| OKB | İnd.Ön. | İnd.Son. | Ent.S1.dk | 2.dk | 5.dk | 10.dk | 20.dk |
|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Grup 1 (M) | 95,7 ±9,4 | 93,0 ±10,4 | 99,6 ±8,9 | 98,3 ±9,0 | 94,6 ±9,5 | 92,5 ±9,4 | 95,2 ±8,3 |
| GrupII (P) | 92,0 ±9,1 | 95,8 ±10,1 | 98,8 ±9,0 | 98,0 ±7,2 | 96,5 ±8,4 | 92,1 ±9,5 | 94,7 ±8,1 |

Gruplar arası karşılaştırmada OKB değerleri açısından tüm zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Grupların OKB değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.5’de görölmektedir.

Tablo 4.6. Grupların KAH ortalama değerleri (atım/dk)

| KAH | İnd.Ön. | İnd.Son. | Ent.S1.d | 2.dk | 5.dk | 10.dk | 20.dk |
|----------------|--------------|--------------|--------------|----------------|---------------|--------------|---------------|
| Grup 1 (M) | 84,1 ±8,8 | 86,3 ±7,2 | 89,5 ±7,2 | 82,6± ±10,1 | 78,5 ±8,9 | 75,0 ±8,7 | 75,0 ±9,8 |
| Grup II (P) | 82,1 ±4,1 | 87,0 ±4,5 | 89,1 ±6,1 | 84,4 ±10,2 | 80,9 ±10,2 | 77,8 ±9,0 | 76,1 ±10,5 |

Grupların KAH değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.6’da görülmektedir. Gruplar arası karşılaştırmada KAH açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

**Şekil 4.2.** SpO₂ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

İndüksiyon öncesi ve diğer ölçülen zamanlarda periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri iki grup arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Periferik oksijen saturasyonu ölçümlerinde ikinci grupta görülen hafif düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Prospektif randomize kontrollü olarak yapmış olduğumuz çalışmamızda kontrol (plasebo) grubuna göre anlamlı olarak bulduğumuz sonuç şudur: intravenöz magnezyum sülfatın 2.48 mmol (60 mg) dozunda 3 dakika önceden uygulanması genel anestezi indüksiyonu için kullanılan bir ajan olan ve intravenöz yolla uygulanan etomidatın istenmeyen yan etkisi olan miyoklonik hareketlerin insidansında azalmaya sebep olmuştur. Aynı zamanda etomidatın en büyük avantajı olan hemodinamik stabiliteye katkıda bulunmuş, en azından hemodinamiye olumsuz bir etkide bulunmamıştır.

Her ne kadar bir çok ilaç denenmiş olsa da etomidata bağlı miyoklonus insidansını azaltmaktaki mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Doenicke ve arkadaşlarına göre (2) miyoklonus etomidatın sebep olduğu düzensiz subkortikal disinhibisyon nedeniyle oluşur. Ates ve arkadaşlarının (3) yaptığı bir çalışmada diyabetik ratlarda etomidatın santral sinir sisteminde nöroprotektif etkileri gösterilmiştir. Miyoklonus, normal insan uykusunda görülebilen huzursuz bacak sendromuna benzer ve genellikle herhangi bir epileptik odak tarafından meydana gelmez. Huzursuz bacak sendromu (HBS) uyku ya da istirahat esnasında (otururken ve yatarken) bacaklarda hissedilen rahatsızlık, huzursuzluk, uykuya dalamama, kalkıp dolaşma veya hareket ettirme ihtiyacı, uyuşma, karıncalanma bazen de tam olarak tanımlanamayan bir histir. Bu sendromda nörolojik muayene normaldir. Her üç hastanın birinde ailevi geçiş yani genetik bir yatkınlık vardır. Demir eksikliği, şeker hastalığı, gebelik ve kanser sebep olarak suçlanmış olsa da hastaların yüzde doksanbeşinde herhangi bir bariz neden bulunamamaktadır.

Çalışmamızda magnezyum etomidata bağlı miyoklonusu azaltmıştır. Magnezyum ve miyoklonus ile ilgili yapmış olduğumuz literatür taramasında Memiş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada magnezyumun dozu (2.48 mmol = 60 mg) propofol enjeksiyon ağrısında efektif olan dozda seçilmiştir (7). Magnezyumun propofol indüksiyonunun hemen öncesinde intravenöz yoldan bolus olarak 2.48 mmol (60 mg) dozunda uygulanması istatistiksel olarak anlamlı ölçüde propofol enjeksiyon ağrısını azaltmıştır. Bu ilaçların farklı dozajları ile daha ileri çalışmalar yapılması da önerilmektedir.

Magnezyum muhtemelen vasküler endotelde ve santral sinir sisteminde N-Metil-D-Aspartat reseptörlerini non-kompetitif antagonize ederek çeşitli kimyasal mediyatörlerin (kalsiyum influks-ıçakımı, nitrik oksit, bradikinin) sebep olduğu ağrı ve çekme hareketlerini azaltmaktadır.

Çalışmamızda etomidatın enjeksiyon ağrısından kaynaklanan el-kol çekme hareketi ve miyoklonus arasındaki farkı anlamak için bir süre beklenilmiştir. Etomidatın intravenöz yoldan verilmesi tamamen bittikten sonraki hareketler miyoklonus lehine kabul edilmiştir.

Güler ve arkadaşlarının (6) yaptığı bir çalışmada etomidatın enjeksiyon ağrısına yönelik düşük doz magnezyum ve ketamin karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada düşük doz magnezyuma göre ketamin enjeksiyon ağrısını önlemekte daha üstün bulunmuştur. Ancak ketamin grubundaki hastaların %80'inde etomidat enjeksiyonu sırasında solunum depresyonu ve sedasyon gibi yan etkiler görülmüştür.

Bizim çalışmamızda magnezyum için seçtiğimiz doz propofol enjeksiyon ağrısını engelleyen dozdur. Özellikle küçük lümenli yüzeysel venlerden yapılan enjeksiyonu ağırlı olduğu bilinen etomidatın indüksiyonu öncesinde magnezyum verilmesi bu açıdan anlamlı olabilir. Bu düşük doz (60 mg) magnezyum ayrıca istatistiksel olarak anlamlı ölçüde miyoklonus insidansını da azaltmaktadır. Bu yüzden enjeksiyon ağrısı ve miyoklonus arasında dolaylı da olsa bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Ayrıca magnezyumun opiyatlar, benzodiazepinler, N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri gibi solunum depresyonu ve sedasyon gibi yan etkilerinin olmaması da bir avantaj olarak düşünülebilir.

Opiyatlarla yapılmış daha önceki yıllarda çalışmalarda etomidat ile genel anestezi indüksiyonunda miyoklonik hareketlerin azaldığı gösterilmiştir (52,53). Giese ve arkadaşlarının çalışmasında önceden 100 µg fentanyl verilmesi ile miyoklonus insidansı %8 daha düşük bulunmuştur (52).

Ancak Stockham ve arkadaşlarının (53) çalışmasında önceden 100 µg fentanyl verilmesi ile miyoklonus insidansında herhangi bir fark gösterilememiştir. Daha yüksek fentanyl dozlarıyla (250µg ve 500 µg) yapılmış çalışmalarda miyoklonus insidansı daha da azalmış ancak etomidat ile indüksiyon sırasında apne insidansı artmıştır (53).

Hueter ve arkadaşlarının (4) çalışmasına göre çok kısa etkiye başlangıç zamanı olan bir opiyat sufentanyl (0.3 µg/kg) etomidat sonrası miyoklonusu azaltmada plasebo grubuna göre %80 daha üstün bulunmuştur. Ancak Khalil ve arkadaşlarının (54) alfentanyl ve Klausen ve arkadaşlarının (55) buprenorfine gibi etkiye başlama süresi nispeten daha uzun olan diğer opiyatlarla yapmış oldukları çalışmalarda daha üstün ve verimli sonuçlar gösterilememiştir .

Castillo ve arkadaşlarının (56) pancuronium ve flunitrazepam (0.01 mg/kg intravenöz) ile yaptığı çalışmada da flunitrazepamın fentanyl ile karşılaştırıldığında miyoklonik hareketleri azaltmakta göreceli olarak yetersiz kaldığı gösterilmiştir . Benzodiazepinlerin de etomidat ile ilişkili miyoklonusu azaltıp azaltmadığı araştırılmıştır. Beklentilerin tersine Korttrilla ve arkadaşlarının (57) diazepam (0.0625 ile 0.0125 mg/kg intravenöz) ile yaptığı çalışmada myoklonus önlenememiştir.

Holthusen ve arkadaşlarının çalışmasına göre enjeksiyon ağrısının sebebi muhtemelen vasküler endotelde bulunan N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin uyarılmasıdır. Ayrıca magnezyumun analjezik etkisinin mekanizması da non-kompetitif N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonizmasıdır. N-Metil-D-Aspartat reseptörlerinin aktivasyonu hücre içine kalsiyum (Ca⁺⁺) iyonlarının girmesine yol açar, bunun sonucu olarak nitrik oksit (NO) üretimi uyarılır. Nitrik oksit sentetaz enzimi aktive olur ve örneğin bradikinin gibi kimyasal mediyatörler tarafından uyarılarak insanlarda venöz nosisepsiyondan sorumlu olurlar (58,59,60).

Schwarzkopf ve arkadaşlarının çalışmasına göre miyoklonik hareketlerin insidansı (5) kontrol (plasebo) grubuna göre (%90) 0.015 mg/kg midazolam (20%) verilen hastalarda anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Etkiye başlama zamanı nispeten uzun olan bazı benzodiazepinler örneğin diazepam (0.0625 ile 0.125 mg/kg intravenöz) ve flunitrazepam (0.01 mg/kg intravenöz) kullanılmış ancak miyoklonik hareketler önlenememiştir (56,57). İntravenöz midazolam kullanılan midazolam çalışmasının (5) başarılı olmasının nedeni bu ilacın hızlı etkiye başlaması olabilir. Schwartzkopf ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmaya göre midazolam 0.015 mg/kg intravenöz verilerek etomidat ile anestezi indüksiyonunda görülen miyoklonik hareketler anlamlı ölçüde azaltılmaktadır.

'Priming' yöntemi yani önceden düşük doz etomidat 0.05 mg/kg intravenöz yolla verme yöntemiyle Doenicke ve arkadaşlarının çalışmasına göre (2) miyoklonik hareketler azaltılmıştır. Ancak bu sonuç ile Schwartzkopf ve arkadaşlarının (5) sonuçları uyumlu değildir. Ayrıca Doenicke ve arkadaşlarının çalışmasına göre (2) farklı dozlarda etomidatın (0.03 mg/kg, 0.05 mg/kg veya 0.075 mg/kg intravenöz) 'priming' yöntemi ile verilmesi sayesinde yine efektif olarak miyoklonik hareketleri azalttığı gösterilmiştir.

Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma gibi literatürde etomidat veya propofolün enjeksiyon ağrısının önceden düşük doz magnezyum veya ketamin verilerek azaltıldığına gösterildiği az sayıda çalışma vardır (6,7,61).

Fentanyl ve alfentanyl miyoklonik hareketleri önlemekte etkilidir ve uzun süreli cerrahilerde tercih edilebilirler. Ancak Canessa ve arkadaşlarının (62) çalışmasında gösterildiği gibi örneğin elektif kardiyoversiyon gibi kısa süreli işlemlerde kullanılırsa hoş olmayan rezidüel solunum depresyonu gibi yan etkiler görülebilir. Benzer şekilde Ford ve arkadaşlarının elektif kardiyoversiyonda etomidat ve tiyopentali karşılaştırdıkları çalışmasında da (63) benzer istenmeyen rezidüel yan etkiler gösterilmiştir.

Benzodiazepinlerle oral premedikasyonun miyoklonik kas hareketleri üzerindeki etkisi henüz tartışmalıdır. Holdcroft ve arkadaşlarının (64) çalışmasında premedikasyon olarak 10-20 mg oral diazepam anestezi induksiyonundan bir saat önce verildiğinde istemsiz kas hareketlerini önlediği gösterilmiştir. Ancak Famewo-Oduğbesan ve arkadaşlarının (65) çalışmasında oral diazepam premedikasyonu ile veya düşük doz non-depolarizan nöromüsküler (pancuronium) blokerin önceden 'priming' yönteminde verilmesiyle miyoklonusun önlenemediği gösterilmiştir.

Miyoklonik kas hareketlerini baskılamakta midazolam 0.015 mg/kg intravenöz olarak yeterli midir değil midir sorusunun cevabı ise farklı dozlarda yapılacak daha ileri çalışmaların alanı olacaktır. Bugün için etkiye başlama hızı en önemli faktör olarak görülmektedir.

Sonuçta bizim magnezyum çalışmamızla da uyumlu olarak Schwartzkopf ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmaya göre midazolam (0.015 mg/kg intravenöz) miyoklonik hareketlerin insidansını azaltmaktadır ve aynı zamanda etomidatın hemodinamik stabilite avantajlarını korumaktadır. Magnezyumun midazolama

üstünlüğü ise solunum depresyonu ve sedasyon gibi yan etkilerinin olmaması olarak düşünülebilir.

Stockham ve arkadaşlarının çalışmasına göre (53) etkiye başlama süresi 5-8 dakika olan fentanyl ile farklı dozlarda (100µg, 250µg ve 500 µg) kontrollü olarak randomize gruplara uygulanmıştır. Miyoklonus oranı karşılaştırıldığında anlamlı farklar bulunmuştur. Etomidattan 5 dakika önce verilen 500 µg fentanyl grubunda hiç miyoklonus görülmemiştir, ama tüm hastalarda etomidat enjeksiyonu sırasında apne görülmüştür (53).

Etomidattan 2 dakika önce verilen 100 µg fentanyl miyoklonus oranını etkilememiştir, çünkü fentanylin etkiye başlama zamanı 5-8 dakikadır. Sufentanylin etkiye başlama zamanı 2-4 dakikadır, mevcut verilere göre sufentanyl 0.3 mg/kg dozunda önceden uygulandığında etomidat ile anestezi indüksiyonu sırasında miyoklonus insidansını azaltmaktadır. Etkiye başlama süresinin kısa olması bu çalışmanın iyi sonuçlarını açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda etomidattan 3 dakika önce verdiğimiz düşük doz magnezyumun miyoklonus insidansını azaltması, magnezyumun etkiye başlama süresinin kısa olduğunu gösterebilir.

Yakın dönemde yapılan Khalil ve arkadaşlarının (54) çalışmasında alfentanyl 5 mg/kg ile miyoklonus insidansı %25 olarak gösterilmiştir. Klausen ve arkadaşlarının (55) çalışmasında ise etkiye başlama süresi uzun olan buprenorfinin miyoklonus üzerinde hiçbir etkisi gösterilememiştir.

Fentanyl tedavisinin en sık yan etkisi apne olduğundan sufentanyl ile yapılan çalışmada apne insidansına da bakılmış ve hiçbir hastada apne görülmemiştir (4). Ayrıca bulantı ve kaşıntı da rapor edilmemiştir. Ancak Hueter ve arkadaşlarının çalışmasındaki sufentanyl grubu hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek sedasyon seviyesi, solunum frekansında azalma gözlenmiştir.

Hueter ve arkadaşlarının (4) yaptığı sufentanyl çalışması sadece bayan hastalarda yapılmıştır ancak etomidat sonrası görülen miyoklonik hareketlerin cinsiyete bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda da cinsiyete bağlı anlamlı bir fark gösterilememiştir, ayrıca çalışmamızda diğer demografik parametreler açısından da hiçbir fark gösterilememiştir.

Erken doğumun önlenmesinde yani 36 haftadan önce doğum eyleminin başlamasında tokolitik ajan olarak ritodrin ve magnezyum sülfat kullanılmaktadır.

Uterus kasılmaları ve miyoklonus arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Sadece hamile bayanlarda yapılmış başka bir çalışmada kullanılan magnezyum dozu (360 mg) bizim çalışmamıza (60 mg) göre daha yüksektir. Arıkan ve arkadaşlarının çalışmasında (66), hamileliğin 13. ile 38. haftalarında günde 360 mg ek oral magnezyum tablet alınması, kontrol grubu (plasebo) ile karşılaştırıldığında hastanede kalış oranında % 45 ve hastanede kalış süresinde de % 55 oranında azalma sağlamıştır. Sonuç olarak erken uterus kasılmalarının önlenmesinde etkinliği kanıtlanmış olan magnezyum sülfatın hastane maliyetini azalttığı, ekonomik olduğu gösterilmiştir. Ancak motor son plakta etki göstermekte olan nöromusküler blokerlerin etki süresini anlamlı ölçüde uzatmakta olduğu da unutulmamalıdır.

Dahle ve arkadaşlarının (67) yaptığı bir çalışmada baldırlarında kramp olan 73 hamile kadın randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba 3 hafta süreyle oral magnezyum tablet (15 mmol = 360 mg /gün) verilmiş, diğer kontrol grubuna ise plasebo tablet verilmiştir. Hamilelikten kaynaklanan bacak krampları üç haftalık magnezyum tedavisi sonrasında azaldığı halde kontrol grubunda herhangi bir azalma görülmemiştir. Bu çalışmadaki dikkat çekici bir fark ise seçilen dozun bizim çalışmamızda kullanılan dozun 6 katı olmasıdır.

Sonuç olarak kullanılan magnezyum dozuna bağlı olarak enjeksiyon ağrısı, bacak krampları, huzursuz bacak sendromu, erken uterus kasılmaları ve miyoklonus arasında doğrudan veya dolaylı bir ilişki varsa farklı doz ve farklı hasta gruplarıyla yapılacak daha ileri çalışmalarla aydınlatılması beklenmektedir.

6. SONUÇ

Bizim çalışmamızda genel anestezi indüksiyonunda kullanılan etomidatın yan etkisi olan miyoklonusun önlenmesinde düşük doz magnezyum sülfatın kullanılabilmesi gösterilmiştir. Randomize kontrollü prospektif olarak yapılan bu çalışmada demografik veriler açısından herhangi bir anlamlı fark yoktur. Miyoklonus varlığı açısından kontrol (plasebo) grubu ile magnezyum grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Hemodinamik parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Etomidatın en büyük avantajı olan hemodinamik stabilite bu çalışmada korunmuş, istenmeyen bir yan etki olan miyoklonus ise düşük doz magnezyum ile anlamlı ölçüde önlenmiştir. Magnezyumun farklı dozlarıyla ve farklı hasta gruplarıyla daha ileri çalışmalar yapılarak miyoklonusun üzerindeki bilinmezlikler aydınlatılabilir.

Sonuç olarak düşük doz magnezyumun etomidat ile genel anestezi indüksiyonu öncesinde intravenöz yolla verilmesi istenmeyen bir yan etki olan miyoklonusu anlamlı ölçüde azaltmaktadır ve aynı zamanda etomidatın en büyük avantajı olan hemodinamik stabilite korunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Esener Z. Klinik Anestezi Logos Yayıncılık, Samsun, 2004; sf 97.
2. Doenicke A.W., Roizen M.F., Kugler J, et al. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology* 1999; 90:113–9.
3. Ates Ö, 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.
4. Hueter L, Schwarzkopf K, Simon M, et al. Pretreatment with sufentanil reduces myoclonus after etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 48.
5. Schwarzkopf K, Hueter L, Simon M, Fritz H. Midazolam pretreatment reduces etomidate-induced myoclonic movements. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 18–20.
6. Aygun G, et al. Magnesium Sulfate Pretreatment Reduces Myoclonus After Etomidate *Anesth Analg* 2005; 101: 705-709.
7. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, et al. The use of magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol. *Anesth Analg* 2002; 95: 606–8.
8. Morgan G, Maged S.M., Murray M.J., *Clinical Anesthesiology* 3th edition. The Mc Graw Hill Companies Inc, New York, 2002; sf 172.
9. Sonntag H; *Intravenöse Hypnotika und Anesthetika* In; A.Doenicke, D. Ketler, W.F. List, J. Tornow, D. Thompson; *Anesthesiologie*, Berlin Heidelberg, 1992; sf 61-65.
10. Janssen PAJ, Niemegeers CJE; Marsboom RPH; Etomidate, R-(+)-Ethyl-I-(α -methyl-benzyl) imidazol-5-carboxylate, *Anzheim Forsch* 1971; 21: 1234.
11. Monografie Etomidate *Bundesanzeiger* 1991; 43: 101.
12. R. Larsen; *Anesthesia* (4. Auflage) Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1994; sf 217-219.
13. Sonntag H; *Intravenöse Hypnotika und Anesthetika* In; A.Doenicke, D. Ketler; *Anesthesiologie*, Berlin Heidelberg, 1992; sf 65.

14. Patschke D, Bruckner J.B., Eberlein J.H., et al; Effects of Althesin, Etomidate and Fentanyl on hemodynamics and myocardial oxygen consumption in man. *Can Anaesth J* 1977; 24: 57.
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. Morgan M, Lumley J, Whitmon J.G., et al. Respiratory effects of etomidate *Br J Anaesth* 1977; 49: 233.
18. Hempelman G, Seitz W, Piepen-Bnocke S; Kombination von etomidate und fentanyl, *Anesthesist* 1977; 26: 231.
19. Kalende Z; The use of etomidate as an induction agent in fentanyl anesthesia, *Etomidate*. Edited by Doenicke A, Berlin, 1977; sf 130-139.
20. Mass E, Powell D, Gibson R.M., et al; Effect etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure, *Br J Anaesth* 1979; 51; 346.
21. Renau A.M., Vernheit J, Macrez P, et al; Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia in man, *Br J Anaesth* 1978; 50: 1047.
22. Kugler J, Doenicke A, Laub M; The EEG after etomidate, *Etomidate*. Edited by Doenicke A, Berlin, 1977; sf 31-48.
23. Morgan G, Maged S.M., Murray M.J., *Clinical Anesthesiology* 3th edition. The Mc Graw Hill Companies Inc, New York, 2002; sf 173.
24. Esener Z. *Klinik Anestezi Logos Yayıncılık*, Samsun, 2004; sf 119.
25. Holdcraft A, Morgan M, Whitman J.G., et al. Effects of dose and premedication on induction complications with etomidate. *Br J Anaesth* 1976; 48: 199.
26. Kuy B. A clinical assesment of the use of etomidate in children. *Br J Anaesth* 1976; 48: 207.

27. 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.
28. Mayer M, Doenicke A, Nebauer A.E. Propofol and Etomidate- Lipuro for induction of general anaesthesia. Haemodynamics, vascular compatibility, subjective findings and postoperative nausea. *Anaesthesist* 1996; 45,1082-1084.
29. Kugler J, Doenicke A, Loub M. The EEG after etomidate. *Anaesthesia Wiederbelebung* 1977;106, 31-48.
30. Carlos R, Innerority S. Effect of premedication on etomidate anaesthesia. *Br J Anaesth* 1979; 51, 1159-1162.
31. Modica P.A., Tempelhoff R, White P.F. Pro- and anticonvulsant effects of anaesthetics. *Anesth Analg* 1990; 70, 433-444.
32. 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.
33. Mc Phersan R.W., Sell B, Traystman R.J. Effects of thiopental, fentanyl and etomidate on upper extremity somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986; 65, 584-589.
34. Doenicke A, Kugler J, Penzal G, Loub M. Cerebral function under etomidate, a new non- barbiturate iv hypnotic. *Anaesthesist* 1973; 22, 357-366.
35. 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.
36. Doenicke A, Roizen M.F., Kugler J, Kroll H, Foss J. Does “priming” decrease the incidence of myoclonus with etomidate? *Anesthesiology* 1997; 87, sf 302.

37. Ghoneim M.M., Yamada T. Etomidate; A clinical and electroencephalographic comparison with thiopental. *Anaesth Analg* 1977; 56, 479-485.
38. Krieger W, Copperman J, Laxer K.D. Seizures with etomidate anaesthesia. *Anaesth Analg* 1985; 64 , 1216-1227.
39. Lawson S, Gent J.P., Goodchild C.S. Convulsive thresholds in mice during the recovery phase from anaesthesia induced by propofol, thiopental and etomidate. *Br J Pharmacology* 1991; 102, 879-882.
40. Poyne T.A., Bleck T.P. Status Epilepticus. *Crit Care Clinics*. 1987; 13, 17-38.
41. Krieger W, Koerner M, Generalised grand-mal seizure after recovery from uncomplicated fentanyl–etomidate anaesthesia. *Anaesth Analg* 1987; 66, 284-285.
42. Ebrahim Z.Y., Deboer G.E., Luders H, Hahn J.F., Lesscer R.P. Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth. Analg.* 1986; 65, 1004-1006.
43. Murray J et al. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism, Raven Pres, 1993; 21.
44. Horn B. Magnesium and the cardiovascular system., *Magnesium* 1987; 6, 109-111.
45. Zumkley H, Spieker C; Die magnesium fibel, Einham Verlog Reinbek, 1991; sf 51.
46. Woods K.L., Barnett D.B. Magnesium in acute myocardial infarction. *British M Journal* 1995; 310: 1669-1670.
47. Schaff H.V. New surgical techniques; implications for the cardiac anesthesiologist; mini thoracotomy for coronary revascularization without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 112 supp1; 6-9.
48. Flack M et al. Die bestimmung der magnesium konzentration in koerperflüssigkeiten. *Internist* 1989; 30, 51-56.

49. Britton J, Pavord I, Richards K, Wisniewski A, Knox A, Lewis S, Tattersfield A, Weiss S. Wheezing and Airway hyperactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994; 6; 334 (8919): 356-62.
50. Seeling S.M. Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss; Pathogenesis, prevalence and manifestations of magnesium on chloride loss *Am J Cardiology* 1989; 63, 46-216.
51. Mak I.T., Komarov A.M., Wagner T.L., Stafford R.E., Dickens B.F., Weglicki W.B. Enhanced nitric oxide production during magnesium deficiency and its role in mediating red cell glutathion loss. *Am J Physiol* 1996; 271: 385-390.
52. Giese J.G., Stockham R.J., Stanley T.H., et al. Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 871-6.
53. Stockham R.J., Stanley T.G.H., Pace N.L., et al. Fentanyl pretreatment modifies anaesthetic induction with etomidate. *Anaesth Intensive Care* 1988; 16: 171-6.
54. Khalil S.N., Lawson K.S., Hanis C.L., et al. Alfentanyl decreases myoclonus caused by etomidate. *Middle East J Anesthesiol* 1999; 15: 185-93.
55. Klausen N.O., Johansen S.H., Janstrup F, Hansen J.G. Preoperative buprenorphin does not prevent myoclonia seen after etomidate. *Br J Anaesth* 1982; 54: 475.
56. Castillo M.J., Villalonga M.A., Nalda F.M.A. Prevención farmacológica de las mioclonías durante la inducción anestésica con etomidate: estudio comparativo entre fentanil, flunitrocepan y pancuronio. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1987; 34: 270-2.
57. Korttilla K, Tammisto T, Aromaa U. Comparison of etomidate in combination with fentanyl or diazepam, with thiopentone as an induction agent for general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1979; 51: 1151-7.
58. McCrirrick A, Hunter S. Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 1990; 45: 443-4.

59. Holthusen H. Involvement of the NO/cyclic GMP pathway in bradykinin-evoked pain from veins in humans. *Pain* 1997; 69: 87–92.
60. Dubé L, Granry J.C. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003; 50: 732–46.
61. Tan C.H., Onsiong M.K., Kua S.W. The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women. *Anaesthesia* 1998; 53: 302–5.
62. Canessa R, Lema G, Urzua J, Dagnino J, Concha M. Anesthesia for elective cardioversion: a comparison of four anesthetic agents. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 566-568.
63. Ford S.R., Maze M, Gaba D.M. A comparison of etomidate and thiopental anesthesia for cardioversion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 563-565.
64. Holdcroft A, Morgan M, Whitwam J.G., Lumley J. Effect of dose and premedication on induction complications with etomidate. *Br J Anaesth* 1976; 48: 199-205.
65. Famewo C.E., Odugbesan C.O. Further experience with etomidate. *Can Anaesth Soc J* 1978; 25: 130-132.
66. Arikan G, Gücer F, Schöll W, Weiss P.A.M. Frühgeburtlichkeit unter oraler magnesiumsubstitution bei unkomplizierten schwangerschaften. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1997; 57: 491-495.
67. Dahle et al. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy induced leg cramps. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 175-180.

