

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

PROPOFOL İNDÜKSİYONUNA DÜŞÜK DOZ KETAMİN
EKLENMESİNİN ROKURONYUM İLE ENTÜBASYONA
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pelin Traje TOPÇUOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2006

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

PROPOFOL İNDÜKSİYONUNA DÜŞÜK DOZ KETAMİN
EKLENMESİNİN ROKURONYUM İLE ENTÜBASYONA
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pelin Traje TOPÇUOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Saadet ÖZGEN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2006

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca beni destekleyen, yeni ve özgür fikirlere açık olarak yetişmemi sağlayan ayrıca tez çalışmamın gerçekleşmesine önemli katkıları bulunan bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Ülkü Aypar'a, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Saadet Özgen'e ve tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca çalışma sırasındaki yardımlarından dolayı Sayın Dr. Şennur Uzun'a, sevgili bölüm arkadaşlarıma ve çalışmanın özellikle istatistiksel analizindeki yardımları ve göstermiş olduğu sevgi ve sabırdan dolayı sevgili eşim Dr. Halil Doğruel'e sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Topçuoğlu PT, Propofol İndüksiyonuna Düşük Doz Ketamin Eklenmesinin Rokuronyum ile Entübasyona Etkilerinin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Tezi. Ankara, 2006

Kas gevşeticilerin etki başlama süresi entübasyon hızı ve kolaylığını etkiler. Bu süre ilacın nöromüsküler kavşağa ulaşım hızıyla ve kas kan akımı ile ilişkilidir. Ketamin sempatomimetik etkisiyle rokuronyumun etki başlama süresini kısaltır. Priming ile bu süre daha da kısaltılabilir. Bu hipotezle, biz düşük doz ketamin ve priming tekniğinin birlikte kullanımının rokuronyum ile entübasyon hızına ve kalitesine etkilerini araştırdık. ASA I-II grubu hastalar randomize olarak dört gruba(n=30) ayrıldı ve 2.5 mg/kg propofol ile indüksiyon yapıldı. Grup priming ve ketamin-priming'e, 0,06 mg/kg rokuronyum ile 2 dk önce priming yapıldı. İndüksiyonu takiben 0,54 mg/kg entübasyon dozu verildi ve 60 sn sonra entübasyon yapıldı. Ketamin ve kontrol gruplarında priming yapılmadan 0.6 mg/kg rokuronyum (entübasyon dozu) verildi. Grup ketamin ve ketamin-priming'e, propofolden önce 0.5 mg/kg ketamin verildi. Bir dk sonraki entübasyon koşulları mükemmel, iyi veya kötü diye sınıflandırıldı. Hastaların kalp hızı, non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonları 1 dk aralıklarla ölçüldü. Nöromüsküler monitörizasyon adduktor pollicis kasına takılan S/5 M-NMT nöromuskuler transmisyon modülü (Datex-Ohmeda, Madison, WI) ile yapıldı. Rokuronyumun entübasyon dozundan TOF Count = 0 olana kadar geçen süre kaydedildi. Parametrik değişkenler tek yönlü ANOVA ve Post Hoc testleri yapılarak non-parametrik değişkenler Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U ve Two-Sample Kolmogrov-Smirnov testleri ile değerlendirildi. Daha iyi entübasyon koşulları sağlaması açısından, ketamin ve ketamin-priming grupları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ketamin grubunda %46.6 mükemmel, %50 iyi, %3.3 kötü, ketamin-priming grubunda %56.6 mükemmel, %33.3 iyi, %10 kötü (p=0.001) sonucuna karşılık kontrol grubunda %20 mükemmel, %33.3 iyi ve %46.6 kötü sonuç bulundu. Priming ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Hızlı indüksiyon için propofolle beraber kullanılan düşük doz ketaminin, rokuronyum verilmesinden 1 dk sonra yapılan entübasyon koşullarını iyileştirdiği, primingin ise etkisinin olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Entübasyon koşulları, ketamin, priming, rokuronyum.

ABSTRACT

Topçuoğlu PT, The influence of low dose ketamine on intubating conditions during induction of anaesthesia with propofol and rocuronium. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Anesthesiology, Ankara 2006.

Onset of action of muscle relaxants is influenced by cardiac output and muscle blood flow. Ketamine reduces the onset time of rocuronium. Onset is also shortened by priming. Accordingly, we investigated that priming combined with low dose ketamine is superior to either technique used separately. Four groups of randomly allocated patients (n=30), ASA I-II, were induced with propofol 2.5mg/kg. In groups priming and ketamine-priming, 0,06 mg/kg of rocuronium was followed by a 2-min priming interval. Induction was followed by an intubation dose of 0,54 mg/kg. Then a 60-s intubation was attempted. In groups ketamine and control the same sequence was repeated except for sham priming and an intubation dose of 0.6 mg/kg. In groups ketamine and ketamine-priming, ketamine 0.5 mg/kg was injected before propofol. In groups priming and control, an equivalent volume of normal saline was injected as placebo. Tracheal-intubating conditions after 1 min were classified as excellent, good or poor. During the induction of anaesthesia, arterial pressure and heart rate were measured every 1 min. Neuromuscular function was measured using S/5 M-NMT neuromuscular transmission module (Datex-Ohmeda, Madison, WI) on the adductor pollicis muscle. The interval from the end of injection of the intubating dose of rocuronium until TOF Count = 0 was recorded. One-way ANOVA with post Hoc, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U and Two-Sample Kolmogrov-Smirnov tests were used for statistical analysis. Intubating conditions were graded %46.6 excellent, %50 good and %3.3 poor in ketamine group and %56.6 excellent, %33,3 good and %10 poor in ketamine-priming group compared with control. There were statistically significant differences between control and ketamine, ketamine-priming groups. There were no statistical significant differences between control and priming groups. Low dose ketamine used with propofol for rapid induction, improves the intubating conditions evaluated after 1 min of its administration, priming has no positive effect on it.

Key words: Intubating conditions, ketamine, priming, rocuronium

İÇİNDEKİLER

BOŞ SAYFA	i
İÇ KAPAK SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Sinir kas kavşağı	3
2.2 Nöromüsküler blokerler	4
2.2.1 Depolarizan kas gevşeticiler (süksinilkolin)	4
2.2.1.1 Yan etkileri	5
2.2.2 Non-depolarizan kas gevşeticiler	6
2.2.2.1 Tubokürarin	10
2.2.2.2 Metokürin	10
2.2.2.3 Atrakuryum	10
2.2.2.4 Sisatrakuryum	11
2.2.2.5 Mivakuryum	11
2.2.2.6 Doksakuryum	11
2.2.2.7 Pankuronyum	12
2.2.2.8 Venkuronyum	12
2.2.2.9 Pipekuronyum	12
2.2.2.10 Rapakuronyum	13
2.2.2.11 Asimetrik mixed-onium chlorofumaratlar (430A)	13
2.2.2.12 Biskuaterner tropinil diester türevleri (TAAC3)	13
2.2.2.13 Rokuronyum	13
2.2.2.13.1 Farmakoloji ve yan etkiler	14
2.2.2.13.2 Atılım yolları ve metabolizma	14
2.2.2.13.3 Farmakodinamik	14
2.2.2.13.4 Farmakokinetik	15
2.2.2.14 Non-depolarizan kas gevşeticilerin yan etkileri	15
2.3 Nöromüsküler blok monitörisasyonu	16
2.3.1 Sinir sitümüstasyon tipleri	18
2.4 Priming	19
2.5 Ketamin	20
2.5.1 Metabolizma	20
2.5.2 Etki mekanizması	21
2.5.3 Doz ve uygulama yolları	21
2.5.4 Endikasyonları	22

2.5.5	Kontrendikasyonları	23
2.5.6	Organ sistemlerine etkisi	23
2.6	Propofol	25
2.6.1	Metabolizma	25
2.6.2	Farmakokinetik	25
2.6.3	Sistemlere etkisi	26
3	GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1	Hasta grupları ve uygulama	28
3.2	İstatistiksel yöntem	30
4	BULGULAR	31
5	TARTIŞMA	38
6	SONUÇ	43
7	KAYNAKLAR	44
	BOŞ SAYFA	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ach	Asetilkolin
Sch	Süksinilkolin
ED	Etkin Doz
dk	Dakika
sn	Saniye
msn	Milisaniye
iv	İntravenöz
im	İntramusküler
SSS	Santral sinir sistemi
NDKG	Non-depolarizan kas gevşeticiler
MMG	Mekanomyografi
EMG	Elektromyografi
EEG	Elektroensefalografi
TOF	Dörtlü Uyarı (train of four)
DBS	Çift patlamalı uyarı (double burst stimulasyon)

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Non-depolarizan kas gevşeticilerin kimyasal yapıları	7
Şekil 4.1: Entübasyon koşullarının gruplara göre dağılımı	32
Şekil 4.2: Ortalama arter basınçlarının gruplar arası dağılımı	35
Şekil 4.3: Kalp hızının gruplar arası dağılımı	37

TABLULAR

Tablo 2.1: Nondepolarizan kas gevşeticilerin sınıflandırılması	8
Tablo 2.2: Kas gevşeticilerin metabolizma ve atılım yolları	9
Tablo 2.3: Ketamin doz ve uygulama yolları	22
Tablo 3.1: Entübasyon koşulları	30
Tablo 4.1: Demografik bilgiler	31
Tablo 4.2: Entübasyon koşullarının gruplara göre dağılımı ve p değerleri	32
Tablo 4.3: Entübasyon koşullarının ayrıntılı değerlendirmesinde p değerleri	33
Tablo 4.4: Ortalama TOF Count 0 ve p değerleri	34
Tablo 4.5: Ortalama arter basınçlarının gruplar arası dağılımı	35
Tablo 4.6: Kalp hızının gruplar arası dağılımı	36

1.GİRİŞ

Kas gevşeticilerin etki başlama süresi hızlı entübasyonun gerektiği hallerde, entübasyonun hızı ve kolaylığını belirler. Donati ve ark¹, kas gevşeticilerin etki başlama süresini, nöromüsküler kavşağa ve nikotinik reseptörlere ulaşım hızının etkilediğini ve bunun kardiyak output ile doğrudan ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Mevcut non-depolarizan kas gevşeticiler içinde rokuronyum en kısa etkili olanıdır ve suksinilkoline alternatif olarak kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2). Sparr ve ark'nın³ çalışmalarında 60 saniyede 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum ile yapılan entübasyonların % 20-25'inde vokal kord ve diyafram hareketi gözlenmiş, bunun ilacın vokal kord ve diyafram seviyesinde daha yavaş etkimesine veya induksiyonda kardiyak outputun düşmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir. İndüksiyonda kardiyak output ve tansiyonu değiştirmeyen ilaçların daha hızlı ve kaliteli entübasyon şartları sağladığı gösterilmiştir (4,5). Tan ve ark'nın⁶ propofol induksiyonuna efedrin eklenmesinin rokuronyum ile entübasyon kalitesine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında entübasyon koşullarını mükemmel, iyi, zayıf ve kötü olarak sınıflandırmışlar ve mükemmel entübasyon sayısının efedrin verilen grupta daha çok olduğunu göstermişlerdir. Leykin ve ark⁷ rokuronyuma priming ve efedrin eklenmesinin, entübasyon koşullarına etkilerini araştırdıkları çalışmalarında priming ve efedrinin entübasyon şartlarını iyileştirdiğini göstermişlerdir.

Değişik induksiyon ajanlarının endotrakeal entübasyona etkileri gösterilmiştir. Hans ve ark⁵, Baraka ve ark⁸ ile Leykin ve ark⁹ ketamin ile induksiyon yapılan hastalarda entübasyon koşullarının thiopental grubuna göre daha iyi olduğunu ancak rokuronyumun etki süresini değiştirmedini göstermişlerdir. Skinner ve ark¹⁰ propofol ile induksiyonun etomidat göre daha iyi entübasyon şartları sağladığını göstermişlerdir. Dobson ve ark¹¹ propofol ile thiopentali karşılaştırdıkları çalışmalarında propofol-rokuronyum kombinasyonu ile rokuronyumun efektif entübasyon süresini daha kısa bulmuşlardır. Ledowski ve ark¹² etomidat induksiyonuna, ketamin veya fentanil eklenmesinin, rokuronyum ile entübasyon şartlarına etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, ketamin eklenen grupta daha iyi entübasyon koşulları sağlandığını göstermişlerdir.

Efektif entübasyon süresinin kısaltılması değişik yöntemlerle mümkün olabilmektedir; bunlar kas gevşeticinin yüksek dozlarda kullanılması veya priming

olarak sayılabilir (13). Priming, non-depolarizan kas gevşeticilerin paralyze neden olmayan çok düşük dozlarında asıl entübasyon dozundan 3-6 dakika önce verilmesiyle elde edilir, bu yöntem ile entübasyon süresi için gereken sürenin kısaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14-16).

Propofol ile indüksiyona, semptomimetik etkilerinden dolayı düşük doz ketamin eklenmesi kas gevşeticinin nöromusküler kavşağa daha hızlı ulaşmasını sağlayabilir, böylece entübasyon için daha iyi ağız açıklığı, vokal kord ve diyafram cevabı daha kısa sürede sağlanabilir, priming bu süreyi daha da kısaltabilir hipotezinden yola çıkılarak araştırma planlandı.

İndüksiyonda düşük doz ketamin ve priming tekniğinin birlikte kullanılmasının, rokuronyumun blok başlama süresine ve entübasyon koşullarına etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 SİNİR KAS KAVŞAĞI

Motor nöron, spinal kordun ön boynuzundan nöromusküler aralığa büyük bir myelinli akson olarak devam eder. Kasa ulaştığı zaman pek çok kas hücresiyle temas kurmak için dallara ayrılır. Kas lifi membranı ile bağlantı yapan bu bölge, bir motor ünit olarak bilinen sinir-kas kavşağı adını alır. Presinaptik ve postsinaptik membranlar 20 nm genişliğinde bir sinaptik yarık ile ayrılmışlardır. Bu yarığın içerisinde, kollojen ve diğer ekstrasellüler matriksleri içeren bir membran bulunur. Asetilkolinesteraz enzimi, bu membranın kollejen fibrillerine tutunur. Kas hücresinde, birleşme kıvrımında zengin voltaja duyarlı Na^+ kanalları bulunmaktadır. Her bir presinaptik membranın aktif bölümünde, asetilkolin içeren sinaptik veziküller bulunur. Asetilkolin (Ach), sinir lifi son ucunda sitozolde sentezlenir ve veziküllere taşınır. Her presinaptik bölgedeki aktif bölüm, asetilkolinin salınımı için özelleşmiştir ve postsinaptik hücrelerin karşısında yer almışlardır (18).

Asetilkolin, sinaptik aralıkta kaldığı süre içinde, postsinaptik alandaki Ach reseptörlerini aktive eder. Sinaptik kıvrımlarda asetilkoline duyarlı, temelde Na^+ kanallarından meydana gelen tübüler yapıda spesifik reseptörler vardır. Ach 0.1 ms içinde sinaptik aralıktan kas membranının reseptörlerine geçer ve reseptör proteinlerindeki yapısal değişiklik aracılığıyla, açılan kanallardan Na^+ ve Ca^{++} iyonunun kas lifinin içine girmesine ve K^+ iyonunun dışarı çıkmasına neden olur (18). Ach, sinaptik aralıktaki asetilkolin esteraz enzimi tarafından hızla metabolize edildiğinden, asetilkolinin reseptördeki ömrü 1 ms kadardır. Ach, asetilkolin esteraz enzimi ile asetat ve koline yıklılır, bir kısmı sinaptik alanın dışına diffüze olur. Açığa çıkan kolin, tekrar ach yapımında kullanılmak üzere sinir ucundan sitoplazmaya aktif olarak geri alınır. Sonuç olarak, Ach kanallarının açılması ile kas lifi membranında son plak potansiyeli oluşturulur. Bu olay aksiyon potansiyelini başlatır ve kas kasılması gerçekleşir. İskelet kasında kasılma olabilmesi için, oluşan aksiyon potansiyelinin kas lifi boyunca, transvers tübüllerle (T tübülleri) taşınması gerekir. Taşınan bu aksiyon potansiyeli, sarkoplazmik retikulumun longitudinal tübüllerindeki çok sayıda Ca^{++} kanalının açılmasına ve Ca^{++} iyonlarının hızla serbestleşmesine yol açar. Kas kasılmasından sorumlu olan Ca^{++} iyonları böylece sarkoplazmaya verilmiş olur. Serbestleşen Ca^{++} iyonları miyofibrillere diffüze olarak,

troponin-C ye bağlanarak, kasılmayı başlatır. Aksiyon potansiyelinden hemen sonra, Ca^{++} sarkoplazmik retikulumu geri pompalanır (18).

2.2 NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER (KAS GEVŞETİCİLER)

İskelet kası gevşemesi; derin inhalasyon anestezisi, bölgesel sinir blokajı veya sinir kas kavşağını bloke eden ajanlarla sağlanabilir. Harold Griffith 1942 yılında, anestezi sırasında rafine edilmiş kürar (Güney Amerika yerlilerinin kullandığı ok zehiri) kullandığı araştırmasının sonuçlarını yayınlamıştır. Böylece kas gevşeticiler anestezide sıkça kullanılan ilaçlar arasına girmiştir. Griffith'in de belirttiği gibi sinir kas kavşağını bloke eden ilaçlar anestezi değil, paralizi oluştururlar, başka bir deyişle kas gevşeticiler şuursuzluk, amnezi veya analjezi sağlamazlar (19). Kas gevşeticiler asetilkolin reseptörlerinde oluşturdukları etkiye göre depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticiler olarak iki grupta ele alınırlar.

2.2.1 Depolarizan Kas Gevşeticiler (Süksinilkolin)

Tüm kas gevşetici ajanlar yapısal olarak ach molekülü ile ilişkili olup, kuaterner amonyum bileşikleridir. Depolarizan kas gevşeticiler asetilkolin molekülünü taklit ederler ve sinir kas kavşağında kolinerjik nikotidik reseptörlere bağlanırlar (20).

Süksinilkolin (Sch), iki ach molekülünün bir metil asetat grubu ile arka arkaya bağlanması ile oluşur. Süksinilkolin ach molekülü gibi sinir kas kavşağındaki kolinerjik reseptörleri uyarır. Sch, hızlı etki başlangıcı ve çok kısa etki süresi ile depolarizan grubun kullanılan tek üyesidir. Sch için ED_{95} 0,51-0,63 mg/kg'dır. ED_{95} sinir kas yanıtında ortalama %95 baskılanmaya yol açan dozu tanımlar (21). Süksinilkolinin 1 mg/kg dozu ile yaklaşık 60 saniyede sinir kas uyarısında baskılanma oluşturulabilir. Butirilkolinesteraz (plazma kolinesteraz veya psödokolinesteraz olarak bilinir) aktivitesinin genotipik olarak normal olduğu bireylerde derlenme süresi 9-13 dakikadır. Sch reseptöre uzun süre bağlı kalarak sürekli depolarizasyona ve bloğa (Faz I blok) neden olur, sinaptik aralıkta yıkılamaz, elimine olması için aralıktan plazmaya difüze olması gerekir ve plazmada bulunan psödokolinesterazla yıkılır (22).

Depolarizan blok (Faz I blok), asetilkolin, inhalasyon anesteziikleri, hipotermi, solunumsal alkaloz ve magnezyum etkisi ile potansiyalize olur. Asidoz ve nondepolarizan kas gevşeticilerle ise antagonize olur. Depolarizan blokta tetanik uyarıya alınan yanıtta sönme oluşmaz, dörtlü uyarılara alınan yanıtlar ise eşit yükseklikte sönür. Bir depolarizan kas gevşeticinin uzun süre tekrarlayan dozlarda kullanımı veya genetik olarak anormal plazma kolinesteraz aktivitesi olan hastalarda tetanik uyarıya alınan yanıtta sönme ve post-tetanik fasilitasyonun gözleendiği nondepolarizan benzeri blok ortaya çıkar (Faz II blok, dual blok, bifazik blok, desensitizasyon bloğu). Dual bloğun etkisinin geri döndürülmesini hızlandırmak için antikolinesteraz kullanılması gerekir (23).

2.2.1.1 Yan etkileri

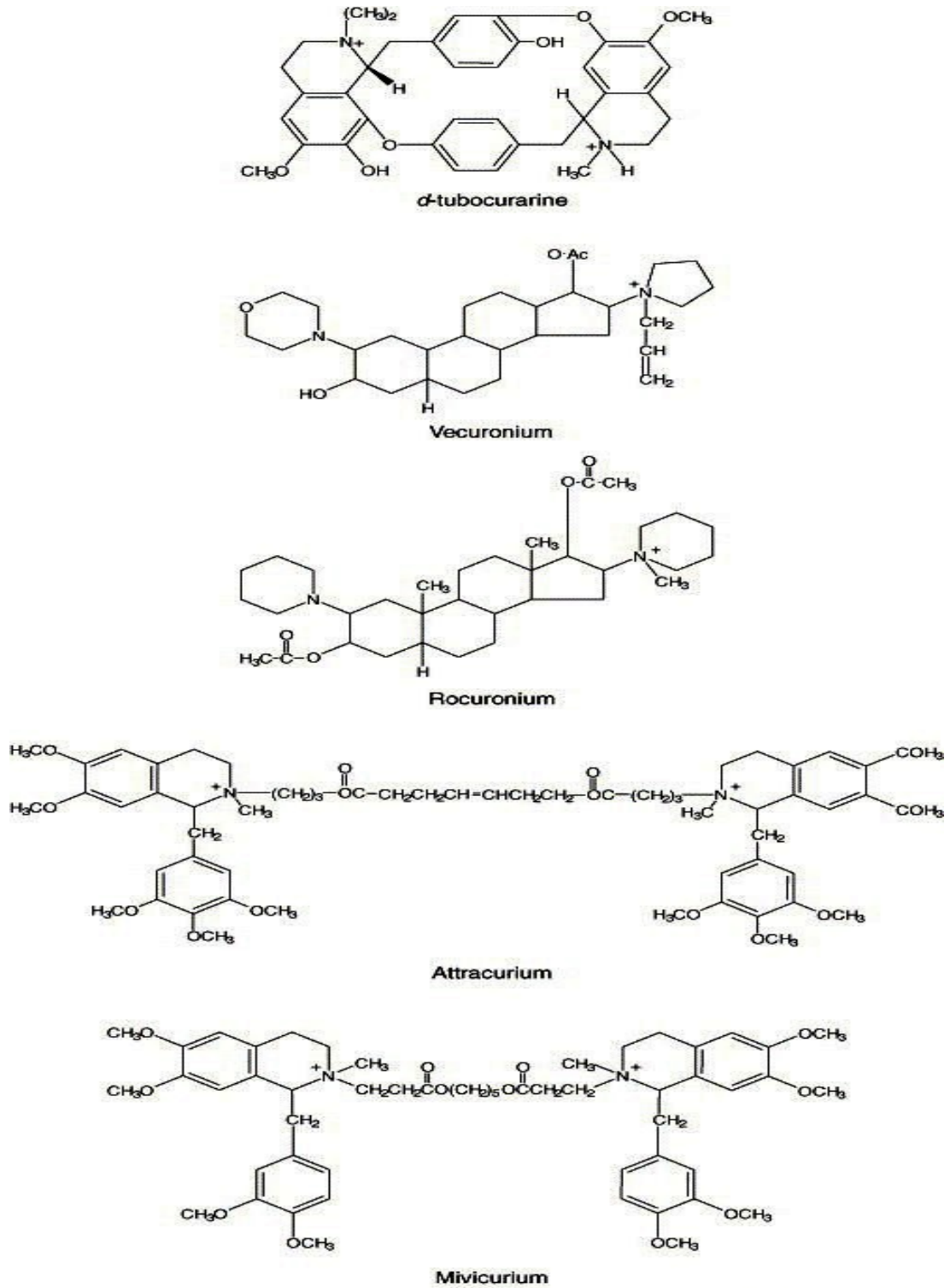
Sch, bütün kolinerjik otonom reseptörleri uyarır. Kolinerjik sistemin nikotinic reseptörleri, hem sempatik hem de parasempatik gangliyonlarda bulunur. Muskarinic reseptörler ise kalpte, sinüs düğümünde yer alır. Süksinilkolinin düşük dozları ile hem negatif inotropik hem de negatif kronotropik etki ortaya çıkar. Yüksek dozda Sch ise taşikardi ve pozitif inotropik etkiye yol açabilir. Otonomik stimülasyonun klinik etkileri sinüs bradikardisi, kavşak ritimleri ve ventriküler disritmilerdir (24). Sch uygulamasına bağlı olarak serum potasyum düzeyleri yaklaşık 0,5 mEq/L yükselir, bu hafif yükselme disritmiye neden olmaksızın genellikle tolere edilir. Ancak yanık hasarı, masif travması, nörolojik ve metabolik bozuklukları ve hipovolemisi olan hastalarda yaşamı tehdit eden potasyum yükselmeleri olabilir. Göz içi basıncında artışa neden olur, 2-4 dk da en yüksek seviyesine ulaşır ve 6 dk sonra normal düzeylere döner. İntragastrik basınçta yükselme, intrakranial basınç artışı, miyalji ve massater spazmı süksinilkolinin diğer yan etkileridir (24).

Bir çok yan etkisi olmasına rağmen süksinilkolin hızlı etki başlangıcı, derin kas gevşekliği sağlaması ve kısa etki süresi nedeniyle hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Eski yıllara göre endotrakeal entübasyonda kullanımı azalmıştır, buna rağmen hızlı indüksiyonda hala en çok tercih edilen kas gevşetici ajandır. Endotrakeal entübasyon için 1 mg/kg dozda süksinilkolin 60 sn sonra uygun koşulları sağlar. Son çalışmalarda hızlı entübasyon koşulları gerekmeksizin 0,5-0,6 mg/kg dozda süksinilkolin ile uygulamadan 60 sn sonra yeterli endotrakeal entübasyon koşullarının sağlandığı bildirilmiştir (25).

2.2.2 Non-depolarizan Kas Gevşeticiler

Non-depolarizan blok yapan kas gevşeticiler (NDGK), kasın kasılmasını sağlayacak uyarının sinirden kasa iletimini engellerler. Motor son plaktaki kolinerjik reseptörlerin alfa ünitelerine bağlanarak asetilkolinin bu reseptörlere bağlanmasını engellerler ve blok süresince Na^+ kanallarının kapalı kalmasını sağlarlar. Bağlandıkları reseptörle bir iletişime girmezler. Böylece depolarizasyon olmaz, sonuçta kas kasılması ortaya çıkmaz. Non-depolarizan kas gevşetici ilaçların reseptöre afinitesi asetilkolinden fazla olduğu için, asetilkolin ile yarışarak reseptöre bağlanırlar. Bu tip bloğa kompetitif blok denir. Bloktan önce fasikülasyonlar ve seyirme yüksekliğinde artış görülmez, dörtlü uyaranlara alınan yanıtlar giderek zayıflar. Non-depolarizan blok asetilkolinesterazlarla antagonize olur, volatil anestezikler, magnezyum ve hipotermi ile potansiyalize olur. Asidoz bloğun derinliğini ve süresini uzatır (19, 23).

Kullanımda olan kas gevşeticiler kimyasal yapılarına (stereoid, benzilkinolinyum ve diğer bileşikler) veya etki sürelerine (uzun, orta ve kısa etkili) göre sınıflandırılırlar. Nondepolarizan kas gevşeticilerin kimyasal yapıları ayrıntılı olarak şekil 2.1' de ve sınıflandırılmaları da tablo 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Non-depolarizan kas gevşeticilerin kimyasal yapıları

Tablo 2.1: Non-depolarizan kas gevşeticilerin sınıflandırılması²⁰

		Klinik Etki Süresi			
		Uzun etki (>50 dk)	Orta etki (20-50 dk)	Kısa etki (10-20 dk)	Çok Kısa etki (<10 dk)
Steroid bileşikler		Pankuronyum Pipekuronyum	Vekuronyum Rokuronyum	Rapakuronyum	-
Benzilizokinolinyum bileşikleri		d-Tubokürarin Metokürin Doksakuryum	Atrakuryum Sisatrakuryum	Mivakuryum	-
D i ğ e r l e r i	Asimetrik miks- onium klorofumarat	-	-	-	430A
	Bikuaterner tropinil diester	-	-	-	TAAC3
	Fenolik eter	Gallamin	-	-	-
	Dialel toksiferine türevleri	Alkuronyum	-	-	-

Tablo 2.2: Kas gevşeticilerin metabolizma ve atılım yolları²⁰

İlaç	Metabolizma	Atılım (%)		Metabolitler
		Böbrek	Karaciğer	
Süksinilkolin	Bütirikolinesteraz (%98-99)	<%2	Yok	Monoester ve kolin
430A	Sistein Hidroliz	?	?	Non-aktif sistein ürünü, kloroformat monoester ve alkol
Mivakuryum	Bütirikolinesteraz (%95-99)	<%5	Yok	Monoester ve kuaterner alkol
Rapakuronyum	3-desasetil metaboliti	%20	Bilinmiyor	3-OH türevi ve ORG 9488
Atrakuryum	Hofmann eliminasyonu ve nonspesifik ester hidrolizi (% 60-90)	%10-40	Yok	Laudanozin, akrilatlar, alkoller ve asitler
Sisatrakuryum	Hofmann eliminasyonu (%77)	%16		Laudanozin, akrilatlar
Vekuronyum	Karaciğer (%30-40)	%40-50	%50-60	3-OH metaboliti
Rokuronyum	Yok	<%10	>%70	Yok
Pankuronyum	Karaciğer (%10-20)	%85	%15	3-OH metaboliti
d-tubokürrarin	Yok	%80	%20	Yok
Pipekuronyum	%10	>%90	<%10	% 5 kadar 3-OH metaboliti
Metokürrin	Yok	>%98	<%2	Yok
Doksakuryum	Yok	>%90	<%10	Yok
Alkuronyum	Yok	%80-90	%10-20	Yok
Gallamin	Yok	%100	%0	Yok

2.2.2.1 Tubokürarin

Tersiyer amin grubu içeren bir monokuaterner bileşigidir. Kuaterner amonyum grubu asetilkolini taklit eder ve reseptöre bağlanmadan sorumludur. Tubokürarinin önemli bir kısmı metabolize olmaz. Eliminasyonun yaklaşık %50'si ilacın uygulanmasını izleyen ilk 24 saatte renal atılımla olur, %10'luk kısmı ise safra yoluyla atılır. Renal yetmezlik ilacın etki süresini uzatır. İlaç ülkemizde kullanılmamaktadır (19).

2.2.2.2 Metokürin

Tubokürarinin biskuaterner türevidir. Tubokürarine çok benzer ve eliminasyonunda tubokürarinde olduğu gibi %50 renal, %5'ten az bir kısmında safra yoluyla olur. Histamin salınımına neden olur. Yüksek dozlarda uygulandığında hipotansiyon, taşikardi, bronkospazm ve alerjik reaksiyonlar görülür. İyot alerjisi olanlarda aşırı duyarlılık görülebilir (19).

2.2.2.3 Atrakuryum

Tüm kas gevşeticiler gibi atrakuryumunda bir kuaterner grubu vardır ancak benzilzokinolinyum yapı, atrakuryumun kendine özel parçalanma şekline sorumludur. Atrakuryum böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına bağlı olmaksızın büyük ölçüde metabolize olur ancak %10'dan daha az bir kısmı değişmeden böbrekler ve safra yoluyla atılır. İki şekilde metabolize olur. Ester hidrolizi spesifik olmayan esterazlar tarafından gerçekleştirilir. Hoffmann eliminasyonu fizyolojik pH ve ısıda non enzimatik bir parçalanmadır. Endotrakeal entübasyon dozu 0.5 mg/kg'dır, 10-20 dk da bir 0.1 mg/kg ek dozlar yapılmalıdır. Yaşla birlikte doz önemli bir değişiklik göstermez. Soğukta saklaması çok önemlidir, 2-8 °C de aktivitesi korunurken, oda sıcaklığında aktivitesi her ay %5-10 azalır. Histamin salınımına neden olur, astımlı hastalarda kullanılması önerilmez. Hoffmann eliminasyonu sonucu ortaya çıkan laudanozin santral sinir sisteminde eksitasyona neden olarak konvülziyon eşliğini düşürür (19).

2.2.2.4 Sisatrakuryum

Atrakuryumu oluşturan 10 izomerden birisidir. Atrakuryum gibi sisatrakuryumda Hoffmann eliminasyonuna uğrar. Metabolizma ve eliminasyonu böbrek ve karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. Sisatrakuryum 0.1-0.15 mg/kg dozla iki dakikada entübasyon koşullarını oluşturur. Buzdolabında saklanmalı ve dolaptan çıktıktan sonraki 21 gün içinde tüketilmelidir. Sisatrakuryum plazma histamin seviyelerinde doza bağlı değişiklik oluşturmaz ve otonomik yan etkiler yaratmaz (19).

2.2.2.5 Mivakuryum

Mivakuryum bir benzilizokinolinyum türevidir. Süksinilkolin gibi psödokolinesterazlarla metabolize olur. Çok az bir kısmı ise gerçek kolinesterazlarla metabolize edilir. Psödokolinesteraz seviyesi düşük veya atipik olan hastalarda blok süresi uzar. Heterozigot atipik gene sahip hastalarda blok iki kat uzarken, homozigot hasta grubunda blok süresi çok daha uzundur. Süksinilkolinle oluşan bloğun aksine, kolinesteraz antagonistleri bu bloğu ortadan kaldırabilir. Edrofonyum, mivakuryumla oluşan bloğu geri döndürmede neostigmine göre çok daha etkindir. Mivakuryumun metabolizması karaciğer ve böbreğe bağlı değildir. Ancak buna rağmen karaciğer ve böbrek hastalarında gebelerde ve postpartum dönemde plazma kolinesterazlarındaki etkilenme nedeniyle blok süresi uzayabilir. Mivakuryum da atrakuryum gibi histamin salınımına neden olur. Yavaş enjeksiyon hızıyla histaminin oluşturacağı yan etkiler önlenebilir. Etkisi çocuklarda daha çabuk başlar ve daha kısa sürer. Endotrakeal entübasyon için 0.15-0.2 mg/kg doz yeterlidir (19).

2.2.2.6 Doksakuryum

Mivakuryum ve atrakuryuma benzeyen bir benzilizokinolinyum türevidir. Başlıca atılım yolu böbreklerdir. Plazma kolinesterazları ile çok az miktarda hidrolize olur. Böbrek hastalıklarında etki süresi uzar. Endotrakeal entübasyon için 0.05 mg/kg dozda doksakuryum gerekir. Histamin salınımına yol açmaması önemli bir özelliğidir. Doksakuryumun etkisi geç (4-6 dk.) başlar, tüm nondepolarizanlardan uzun bir süredir. Etki süresi 60-90 dk. ile pankuronyuma benzer (19).

2.2.2.7 Pankuronyum

Pankuronyum, modifiye asetilkolin molekülleri üzerine yerleşmiş bir steroid halkadan oluşmuştur. Pankuronyum, asetilkolin reseptörüne bağlanacak kadar ach'e benzer. Tuboküarin ve metokürinden farklı olarak karaciğerde metabolize edilir. Metabolik ürünleri de kas sinir bloğu yapma özelliğinde, aktif maddelerdir. İlacın %10 kadarı safra yoluyla atılır, asıl atılım yolu böbreklerdir. Böbrek yetmezliğinde etki süresi uzar. Sirozda, başlangıç dozunu artırmak gerekebilir, idamede doz gereksinmesi azalır. Pankuronyum 0.08-0.12 mg/kg doz 2-3 dk. sonra yeterli gevşeme sağlar. Soğukta saklanır. Taşikardi, hipertansiyon ve disritmiler ajanın otonomik etkilerine bağlıdır (19).

2.2.2.8 Vekuronyum

Vekuronyum, pankuronyuma benzer. Bu ajanın etkinliğini değiştirmeksizin, yan etkileri azaltılmıştır. Vekuronyum büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir ve primer olarak renal yoldan atılır. Renal yetmezlik tablosunda etkisi uzar. Yoğun bakımda uzun süreli kullanımı ile 3-hidroksi metabolitinin birikmesine bağlı olarak polinöropati ortaya çıkmış ve uzamış sinir kas bloğu gözlenmiştir. Vekuronyum, pankuronyumla eşdeğer etkinliğe sahiptir. Entübasyon dozu 0.08-0.12 mg/kg'dır. Çocuk ve bebeklerde ek doz gereksinmesi daha azdır, ancak bloğun başlama süresi yaştan etkilenmez. Kadınlar vekuronyuma daha duyarlıdır. Postpartum hastalarda etkisi uzayabilir. Vekuronyum ve pentotal birlikte uygulandıkları zaman çökelti oluşturabilir ve intravenöz yolu tıkayabilirler. Klinik dozlarda önemli kardiyovasküler yan etkiye yol açmaz. Yüksek dozlarda uygulanmazsa sirozlu hastalarda da etki süresi uzamaz (19).

2.2.2.9 Pipekuronyum

Pankuronyuma yapısal olarak çok benzeyen, bikuaterner steroid yapılı bir non-depolarizan kas gevşetici ajandır. Atılım %70 böbrekler ve %20 safra yolları ile olur. Böbrek yetmezliğinde etki süresi uzar. Pipekuronyum, pankuronyumdan daha etkindir, entübasyon dozu 0.06-0.1 mg/kg'dır. Çocuklar daha az doza gereksinim duyar. En büyük özelliği pankuronyuma göre, daha az kardiyovasküler yan etkiye neden olmasıdır (19).

2.2.2.10 Rapakuronyum

Kısa etki süreli bir nondepolarizan ajan olan rapakuronyum pankuronyumunkine benzeyen bir steroid yapıya sahiptir. Hızlı etki başlangıcına sahip, kısa etki sürelidir. Çok ciddi bronkospazma yol açmıştır; bu nedenle de piyasadan çekilmiştir. Karaciğerde hidrolize edilerek, her birisi de aktif olan 3 metabolitine dönüşür. Karaciğer hastalıkları tek doz rapakuronyumun etki süresini, plazma klirensini ve atılımını etkilemez. Hem rapakuronyum hem de ana metaboliti böbreklerden atılır. Rapakuronyum 1.5 mg/kg dozda erişkinlerde 1 dk sonra ideale yakın entübasyon koşulları oluşturur, bu etki 10-20 dakika sürer. En büyük yan etkisi çok şiddetli bronkospazma neden olmasıdır (19).

2.2.2.11 Asimetrik Mixed-Onium Chlorofumaratlar (430A)

Ajan 430A yeni sınıf bir non-depolarizan kas gevşeticidir. Moleküler yapısı mivakuryuma çok benzeyen bir ilaçtır. Hoffmann eliminasyonuna uğramaz. Bu ajan, gönüllü çalışmaları ve hayvan deneylerinde çok kısa etki süreli bulunmuştur. Başparmak ve larinksteki etki başlangıç ve etki süresi çalışmasında, süksinilkoline benzer bulunmuştur. Tam paralizi yapan dozu 0.38-0.54 mg/kg olarak ve TOF uyarısını %100 bloke etme süresi 50-60 saniye olarak saptanmıştır. derlenme süresi 12-15 dk. dır. Edrofonyum ile antagonize edilebilir. Kardiyovasküler değişiklikler bolus doz ile başlangıç değerlerine göre %10'dan daha azdır (19).

2.2.2.12 Biskuaterner Tropinil Diester Türevleri (TAAC3)

TAAC3 Henüz insanda uygulanmamıştır. Hayvan çalışmalarında etki başlangıcı ve süresi süksinilkolinden daha kısadır. TAAC3, nonspesifik karboksiesterazlar ile kuaterner benzil grupları üzerindeki asetoksi grubunun hidrolizi ile parçalanır. ED₉₀ dozlarla orta dereceli kardiyak vagal blok ve yüksek dozlarla ciddi hipotansiyon görülür, bu histamin salınımı ile ilgili değildir (19).

2.2.2.13 Rocuronyum

Vekuronyumun monokuaterner steroid analogudur, etkinin hızlı başlamasını sağlamak üzere tasarlanmıştır.

2.2.2.13.1 Farmakoloji ve yan etkiler

Rokuronyum bromid vekuronyumun 2-morfolino-3-hidroksi-16-*N*-allil-pirolidino analogudur. Diğer pek çok steroidal kas gevşeticilerden daha az güçlüdür (etkinin gücü, başlama hızı ile ters orantılı). 0.23 – 0.36 mg/kg dozunda kas gücünde %95 baskılama oluşturur (ED₉₅), 0.6 mg/kg doz ise bir çok farmakokinetik çalışmalarda endotrakeal entübasyonu hızlandırmak için kullanılan dozdur. Başlangıç zamanı (ilaç enjeksiyonundan maksimum blokaj oluşuncaya kadar geçen zaman) 40 ile 180 saniye arasında değişir. Entübasyon için uygun koşullar genellikle rokuronyum verildikten 60 sn sonra oluşur (30, 31). İlacın klinik etki süresi (enjeksiyondan %25 başlangıç twitch yüksekliğinin oluşmasına kadar geçen süre) genel anestezi altında 15 ile 40 dakika arasındadır (32).

Yapılan birçok çalışmada, rokuronyumun kardiyovasküler yan etkilerinin ve histamin salınım potansiyelinin olmadığı ispatlanmıştır. Yüksek doz kullanımı sonrası çocuklarda rokuronyum, kalp hızını %10-15 vagolitik etkiye bağlı olarak artırır (32).

2.2.2.13.2 Atılım yolları ve metabolizma

Rokuronyumun bilinen üç metabolitinden sadece biri (17-desasetil), bir çalışmada plazmada ölçülebilir oranlarda saptanabilmiştir. Bu metabolitin de bu konsantrasyonlarda nöromusküler blokaja etkisi düşünülmez (33). Bu durum vekuronyuma göre bir avantajdır, çünkü vekuronyumun metabolitleri aktivite ve miktar olarak rokuronyumdan fazladır. Rokuronyumun aktif metabolitleri olmaması nedeni ile uzun süreli infüzyonlar için vekuronyumdan daha iyi seçenek olabilir (örn.yoğun bakım koşullarında). Rokuronyum başlıca karaciğerden ve bir miktar da böbreklerden elimine edilir. Etki süresi böbrek hastalıklarından önemli derecede etkilenmez ancak, ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda ve hamilelikte hafifçe uzar (32).

2.2.2.13.3 Farmakodinamik

Birçok aminosteroidde başlangıç ve potens arasında ters ilişki saptanmıştır. Bu yüzden rokuronyumun hızlı etki başlangıcının nedenlerinin arasında düşük etki ve yüksek lipofilisite sayılabilir. Ayrıca entübasyon için gerekli olan larengeal kaslardaki gevşeme sıkça monitorize edilen adductor pollicis kasına göre daha önce oluşur. Bu durum, plazma ile larengeal kaslardaki biyofaz (etkilenen kompartman)

arasında olan kısa etki süreli transport ile açıklanabilir (32).

2.2.2.13.4 Farmakokinetik

Rokuronyumun farmakokinetiği vekuronyumunki ile karşılaştırılabilir niteliktedir. Küçük infantlar nöromusküler bileşkedeki immatür asetilkolin reseptörleri nedeniyle nöromusküler blokörlere daha çok sensitiflerdir. Eliminasyon yarı ömrü çocuklarda daha kısadır (32). Bu nedenle rokuronyumun çocuklardaki etki süresi kısadır. Yapılan bir doz çalışmasında 1 yaş altı infantlarda rokuronyumun ED₉₅ dozu 0.25 mg/kg iken, daha büyük çocuklar ve erişkinlerde 0.3 mg/kg olarak bulunmuştur. Yaşlanmanın fizyolojik etkileri ile vücut su oranı ve kas kitlesi azalırken, yağ oranı artar. Ayrıca hepatik ve renal fonksiyonlarda azalır. Bu değişikliklerin farmakodinamik sonuçları, rokuronyumun etki süresinin ve derlenmenin 70 yaş ve üstü hastalarda uzamış olmasıdır. Bu durum birçok nöromusküler blokörde aynıdır (32, 34).

2.2.2.14 Non-depolarizan Kas Gevşeticilerin Yan Etkileri

Histamin salınımı; Kas gevşeticiler gibi kuaterner amonyum bileşikleri genellikle zayıf histamin salıcı ajanlardır. Ancak yüksek dozda ve hızlı uygulanmaları histamin salınımına neden olarak, yüz, boyun ve vücudun üst kısmında eriteme, kan basıncında düşmeye ve taşikardiye yol açarlar. Bronkospazm nadir görülür. Histamin salınımına bağlı yan etkiler sıklıkla benzilizokinolinyum bileşiklerinde görülmekle beraber, steroid yapılı kas gevşeticilerle de görülebilmektedir. Bu etki çoğunlukla 3-5 dk gibi kısa sürer, doza bağımlı ve sağlıklı hastalarda klinik olarak önemsizdir. Bu yan etki yavaş enjeksiyonla azaltılabilir. H₁ ve H₂ reseptör blokörlerinin profilaktik olarak uygulanması ile de histamin salınımı engellenebilir (26).

Hipotansiyon; Atrakuryum ve Mivakuryum Histamin salınımına neden olarak hipotansiyona yol açarlar. D-tubakürarin hem histamin salınımı yaparak hem de gangliyon blokajı ile hipotansiyona neden olur (27).

Taşikardi; Pankuronyum, kalp hızında orta dereceli bir artmaya neden olarak, kardiyak debiyi de hafif artırır. Pankuronyuma bağlı taşikardi muhtemelen M₂ reseptörlerin bloke olmasına bağlı vagolitik etki ve direkt olarak sempatik uyarıcı etkisine bağlıdır. Benzilizokinolinyum bileşiklerinde taşikardi görülmesinin temel

sebebi histamin salınımıdır (20).

Bradikardi; Vekuronyum ve atrakuryum uygulamalarından sonra şiddetli bradikardi ve asistol bildirilmiştir. Bu olguların hepsinde de opioid uygulaması ortak noktadır, bu ajanlar tek başlarına bradikardi yapmazlar.

Respiratuar etkileri; Beş muskarinik reseptör vardır. Havayollarında M1, M2 ve M3 tipteki muskarinik reseptörler bulunur. Non-depolarizan kas gevşeticilerin M2 ve M3 reseptörleri üzerinde antagonistik etkileri vardır. Havayolu düz kaslarındaki M3 reseptörlerin bloke edilmesi bronkokonstrüksiyonu inhibe ederken, M2 reseptörlerin bloke edilmesi ise asetilkolin salınmasına ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Rapakuryum, M2 reseptörlerini M3 reseptörlere göre 15 kez daha fazla bloke eder. Bu da yüksek orandaki şiddetli bronkospazmı açıklar. Rapakuryum bu nedenle kullanımdan çekilmiştir (20).

Allerjik reaksiyonlar; Özellikle yiyeceklere, kozmetiklere, dezenfektanlara karşı allerjik olan bireyler de %60 oranında kas gevşeticilere karşı çapraz reaksiyon görülebilir (28). Steroid yapıli bileşiklerle (rokuronyum, vekuronyum, pankuronyum ve pipekuronyum) histamin salınımı yoktur. Rokuronyumun çok güvenli olduğunu bildiren çalışmalar yanında, yüksek allerjik reaksiyon oranına sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Rose ve Fisher rokuronyum ve atrakuryumu orta dereceli allerjik reaksiyon risk grubunda tanımlamışlardır (29).

2.3 NÖROMÜSKÜLER BLOK MONİTORİZASYONU

Klinik anestezide tekrarlanan veya infüze edilen kas gevşetici dozlarının getirebileceği sorunlar, sinir kas iletimi monitorizasyonu ile önlenabilir. Entübasyon ve ekstübasyon için en uygun zamanın belirlenmesini, kas gevşeme derecesinin bilinmesini, bloğun antagonize edilmesinde en uygun zamanın saptanmasını sağlar (35,36). Son yıllarda anestezi sırasında sinir-kas iletiminin monitorizasyonu, postoperatif rezidüel sinir-kas bloğu problemlerinin daha çok farkına varılması ve kısa etkili non-depolarizan kas gevşeticilerin kullanıma sunulması nedeni ile artan bir ilgi görmüştür (37).

Sinir kas iletiminin değerlendirilmesinde, periferik motor sinire verilen uyarı periferik sinir sitümülatörü yardımı ile yapılmaktadır. Uyarı izole bir sinire iletilir ve sonuçta kas kontraksiyonu oluşur. Genellikle bilekteki ulnar sinir kullanılır ve

parmakların adduktor pollicis ve fleksör digitorum kaslarının kasılmasının gözlenmesi ile yapılır, adduktor pollicis kası nöromusküler bloker ajanlara karşı duyarlı olan hızlı kasılan kaslardan biridir, diyafram ile karşılaştırıldığında eldeki nöromusküler bloğun başlaması ve geri dönmesi daha yavaştır (35, 38). Nöromusküler bloğun larinkste başlaması adduktor pollicis kasına göre daha hızlıdır, bu bize entübasyon zamanlaması için yardımcıdır. Fasiyal sinir monitorizasyonu da kullanılabilir ancak geri dönüşü ekstremiteye göre daha hızlıdır, elin kullanılmadığı durumlarda peroneal sinir üzerinden alt ekstremita monitorizasyonu kullanılabilir (38). Periferik sinir stimülasyonuna yanıtın değerlendirilmesinde supramaksimal, kare dalgalı, dört elektriksel uyarı tipi dikkate alınmalıdır. Kas yanıtının değerlendirilmesinde; vizuel (görsel), taktil (dokunarak), mekanomyografi (MMG), elektromyografi (EMG) ve akseleromyografi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (37).

MMG: Periferik sinir uyarısıyla ilgili kasta oluşan kontraksiyon cevabının doğru ve tekrarlanabilir ölçümlerinin kaydedilmesi esasına dayanır. Bunun için uyarılan kasta alınan kontraksiyon yanıtı izometrik olmalıdır. Bu sebeple ölçüm yapılacak bölge sıkıca sabitlenmelidir, uygulama için sıklıkla başparmak kullanılır. Ulnar sinire verilen supramaksimal uyarının adduktor pollicis kasında oluşturduğu kontraksiyon yanıtı, kuvvet-yer değiştirme transduserinde ölçülerek kuvvetle orantılı olarak elektriksel sinyale dönüştürülerek sayısallaştırılır (37,39).

EMG: Kas liflerinde oluşan aksiyon potansiyellerinin ekstraselüler kaydedilmesi esasına dayanır, uyarılmış mekanik yanıtın kaydedilmesi yerine uyarılmış elektromyografik yanıtın kaydedilmesidir. Aktif elektrod motor noktaya nötral elektrod tendon üzerine konur. Ölçülen, birçok kas lifine ait aksiyon potansiyelidir, ölçüm yapılan kastaki lif sayısı bilinmediğinden ve elektrodların yerine göre oluşan akım değişkenlikleri nedeni ile mekanik olan yöntemle göre daha az güvenilir bir yöntemdir. Mekanik kayıt için ulaşılabilen kaslardan kayıt alınabilmesi ve kolay uygulanabilir ekipman avantajlarındandır. Ölçümde sıklıkla elin tenar ve hipotenar bölgesi kullanılır (37,40).

Akselerografi-Akselerometrik yöntem: Periferik motor sinir stimülasyonunu takiben end organdaki akselerasyonun ölçülmesi esasına dayanır. Akselerometre algıladığı kuvvetle doğru orantılı olarak elektrik sinyali üreten, bir

piezoelektrik polimerdir. Ulnar sinir uyarısı sonucu başparmakta oluşan hareket piezoelektrik materyelde bir kuvvet oluşturur, bu kuvvet voltaja dönüştürülüp filtre edilerek kaydedilir. Kullanımı kolaydır ve ön yüklemeye gereksinim duymaz. Günümüzde akselerasyon tekniği ile çalışan monitörlerden ameliyat sırasında ve yoğun bakım ünitelerinde yararlanılmaktadır (37,41,42).

2.3.1 Sinir Stimülasyon Tipleri

Sinir kas fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan uyarı şekilleri arasında tekli seğirme, tetanik uyarı, post tetanik sayım, dörtlü uyarı ve çift patlamalı uyarılar bulunmaktadır.

Tekli uyarı (single twitch): Tekli seğirme uyarı tipinde periferik motor sinire 1 Hz ile 0,1 Hz arasında değişen frekansta tek bir supramaksimal elektrik uyarısı verilir. Seğirme değeri relaksasyon başlamadan önce elde edilen kontrol seğirme değeri ile karşılaştırılır. Tekli seyirmenin kontrol seyirme miktarına oranı ($T1/Tc$) sinir-kas bloğunun derecesini gösterir (35).

Dörtlü Uyarı (train of four): 1970'lerin başında ilk defa Ali ve ark⁴³'ün ortaya koyduğu bu uyarı şeklinde, 4 supramaksimal uyarı 0,5 sn aralıklarla verilir ve 2 Hz'lik bu dörtlü uyarı her 10-12 sn de bir tekrarlanır. Uyarılara alınan dördüncü yanıtın yüksekliğinin birinci yanıt yüksekliğine oranı ($T4/T1$, TOF oranı), % olarak belirtilir ve değerlendirilmede yanıtların birbirine oranı kullanıldığı için kontrol değere gereksinim duymaz (35). Normal iletimde veya kontrol yanıtlarda 4 yanıt eşit yüksekliktedir ve TOF oranı 1'dir. Parsiyel bir non-depolarizan blok sırasında ise oran azalır (sönme). Sönme, motor son plağın presinaptik membranında salınabilir Ach depolarlarının tükenmesi sonucu olur. Sönmenin derecesi nöromusküler bloğun derecesine bağlıdır. Depolarizan blok varlığında TOF yanıtında sönme görülmez. TOF oranı yaklaşık 1'dir. Süksinilkolin sonrası TOF yanıtında sönme varsa faz 2 blok gelişmiştir. Günümüzde TOF, blok derinliğini değerlendirmek için en sık kullanılan şekildir, entübasyon ve ekstübasyon için standart kabul edilmektedir (37,38).

TOF sayımı (TOF count): Derin nöromusküler blokta insan gözü küçük değişiklikleri değerlendiremez, bu sebeple TOF count'a 0-4 arasında bir değer verilir. Nöromusküler bloğun derecesi %75 ise 4. TOF seğirmesi kaybolur, 3.

seğirmenin kaybolması %80, 2. seğirmenin kaybolması % 90-95 blok derinliğini gösterir (38).

Tetanik uyarı: Sinirin 5 saniye süre ile 50 veya 100 Hz frekansta devamlı uyarılmasıdır. Çok ağrılı olduğu için günümüzde anestezi pratiğinde tercih edilmemektedir (35).

Post tetanik sayım (post tetanik count): Derin bir non-depolarizan sinir kas bloğunun değerlendirilmesinde (hiç TOF cevabı alınmadığında) tetani sonrası potansiyalizasyondan yararlanır. Tetanik uyarıdan 3 sn sonra, 1 Hz frekansta tekli seğirme uyarısıyla post tetanik yanıtın değerlendirilmesidir (35).

Çift patlamalı uyarı (double burst stimülasyon): 50 Hz frekansında 750 msn ara ile 2-3 seğirmelik iki defa kısa patlama yapılır, bir patlama içindeki her uyarı 0,2 msn'dir. Sönmenin büyüklüğü TOF uyarısından sonra görülen sönme ile aynıdır. Ancak iki seğirme arasındaki oran yanıt yüksekliği fazla olduğundan TOF'a göre daha belirgin ve kesin izlenebilir. TOF ve DBS karşılaştırıldığında, DBS nöromusküler bloğun geri dönüşü sırasında yapılan ölçümlerde TOF kadar etkili ve doğru sonuç vermemiş fakat derin nöromusküler blok takip edilirken, DBS oluşan cevapları TOF'a göre daha önce fark etmiştir (35).

2.4 PRİMING

Birçok araştırmacı non-depolarizan kas gevşeticilerin küçük, subparalizing dozlarını (yaklaşık ED₉₅'in %20 si veya entübasyon dozunun %10'u) entübasyon dozundan 2 ile 4 dk önce verilmesini önerir. Priming şeklinde adlandırılan bu uygulama bir çok NDKG'nin blokaj etkisini 30-60 sn kadar hızlandırarak entübasyonun ikinci dozdan yaklaşık 90 sn sonra gerçekleşmesini sağlar. Priming dozdan sonra verilen ve hızlı entübasyonu sağlayan dozlar standart entübasyon için önerilmiş dozların %50- %100'ü kadar fazlasıdır. Dozlardaki bu artış sayesinde 90 sn ya da kısa bir süre içinde entübasyon şartları sağlanması garantilenmiş olur. Priming ve bu yüksek dozlarla nondepolarizan ajanların etki başlama süresi kısaltılmış olsada en kısa etki başlama süresinde yine sıralama süksinilkolin, rapakuronyum ve rokuronyuma aittir (45).

Priming tekniğinin kullanılmasındaki sakınca, halsizlik ve havayolu kontrol mekanizmasında indüksiyondan önce oluşabilecek kayıptır. Bunu önlemek için hasta

priming doz verilmeden önce bilgilendirilmeli ve eğer oluşursa diplopi konusunda haber vermesi söylenmelidir. Hasta diplopi yaşadığından bahsettikten sonra priming etkinin olduğu düşünülmeli ve krikoid bası ile anestezi indüksiyonu gerçekleştirilmelidir. 2 ile 4 dk içinde diplopi gözlenmezse bu vakalarda indüksiyon istenilen zaman diliminde yapılabilir. Priming dozdan önce hastaya oksijen verilmeye başlanmalıdır (45).

2.5 KETAMİN

Farmakologlar 1959 yılında fensiklidin türevlerinin güçlü sedatif etkisini göstermişler ancak halusinojenik potansiyelleri nedeni ile klinik kullanım alanı bulamamışlardır. Fensiklidinler içinde en düşük halusinojen potansiyele sahip olan ketamin 1962 yılında Stewens ve Mc Carthy tarafından sentezlenmiş, 1965 yılında ise ilk kez klinikte kullanılmıştır (46,47).

Ketaminin moleküler yapısı [2-(O-klorafenil)-2-metil-amino sikloheksan] dur. Sentetik ilaçlar stereoizomerlerden oluşan karışımlardır, bunlar atmosferde farklı yerlerde bulunabilirler. Bu yapılar ‘enantiyomer’ denir. Ketaminin de S(+) ve R(-) (rasemik), olmak üzere iki enantiyomeri vardır. Güncel farmosetik formülü her iki enantiyomerin eşit oranda karışımını kapsar. S(+) ketamin R(-) ketamine göre 3.4 kat daha potenttir. S(+) ketaminle derlenme daha hızlı, halüsinogenik potansiyel daha düşüktür (46,47).

2.5.1 Metabolizma

Pek çok ilacın detoksifikasyonunda olduğu gibi ketamin de hepatik mikrozomal enzimler yoluyla N-demetilasyona uğrayarak norketamine dönüşür. Ketamine göre %20-30 daha az aktif olan norketamin ise hidrosinorketamine dönüştükten sonra suda eriyebilen glukronidlere bağlanarak idrar yoluyla atılır (46,48).

Yağda çözünürlüğü yüksek olduğu için dağılım hacmi de geniştir. İntravenöz uygulamayı takiben hızla dokulara dağılır, kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer. Plazma konsantrasyonu başlangıçta hızlı (yarılanma ömrü; 10-20 dk.) sonra daha yavaş bir düşüş gösterir (yarılanma ömrü; 150-200 dk.). Ortalama vücut klerensi (1.4 ml/dk) yaklaşık olarak karaciğer kan akımına eşittir. İntramusküler enjeksiyonu takiben hızla emilerek 30 dk içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır (46-

48).

2.5.2 Etki mekanizması

Ketamin, santral sinir sisteminde (SSS), spinal korddaki polisaptik reflekslerin ve beyin belli bölgelerinde eksite edici nörotransmitter etkinin bloke edilmesi gibi çeşitli etkilere sahiptir. Diğer intravenöz anesteziyelerden farklı olarak ketamin, retiküler aktive edici sistemden gelen uyarıları serebral kortekse ileten talamus ile duyu hissinin algılandığı limbik korteksin bağlantısını engeller. Sonuç olarak bazı nöronlar inhibe olurken bazıları eksite duruma geçer. Klinik olarak, oluşan bu tabloya “dissosiyatif anestezi” denir. Hasta bilinçli gibi görünmekle beraber duyu uyulara cevap veremez. Doza bağlı olarak retrograd amnezi ve analjezi hali vardır. Kas tonusunda artış, gözlerde nistagmus, kornea, öksürme ve yutkunma reflekslerinin korunması ketamin anestezisinin özellikleridir. Asidik bir aminoasit olan (S)-glutamik asit SSS'nin temel eksitatör maddesi olup, N-metil D-aspartat (NMDA), kuiskulat ve kainat gibi özel reseptörlere bağlanarak etki eder. Ketaminin anestezi ve analjezik etkileri de birincil olarak NMDA reseptörlerini nonkompetitif yolla inhibe etmesine bağlanmaktadır.

Ketamin opioid reseptörlerine de bağlanır, özellikle mü reseptörlerine afiniteleri vardır, ancak bu bağlanma NMDA reseptör afinitesinin onda biri kadardır. Ketaminin analjezik etkisinden norepinefrin ve serotonin reseptör inhibisyonu da sorumlu tutulmuştur (46-48).

2.5.3 Doz ve uygulama yolları

Ketamin intravenöz, intramusküler, oral, nazal, rektal, epidural ve kaudal yolla, premedikasyon, sedasyon, genel anestezi indüksiyon idamesi ve ağrı tedavisi amacıyla uygulanabilir. İlacın dozu istenilen terapötik etki ve verilmiş yoluna bağlıdır (Tablo 2.3) (47,48).

İntravenöz uygulamayı takiben 30-60 saniyede maksimum etkiye ulaşılır. İntramusküler uygulamadan sonra etki 5 dakikada başlar, 20.dakikada maksimum düzeye ulaşır. Anestezi indüksiyonu için önerilen i.v doz 0.5-2 mg/kg, i.m doz ise 4-6 mg/kg dır. İdamede ise i.v yolla 5-10 dakikada bir 1-1.5 mg/kg, i.m yolla ise 8-10 mg/kg ketamin uygulanabilir (46-48).

Özellikle pediatrik yaş grubunda oral ketamin uygulaması, ‘ideal premedikasyon’ kriterleri olarak tanımlanan kolay uygulanabilirlik, hızlı etki, hızlı

derlenme ve minimal yan etki özelliklerini taşımaktadır. Önerilen doz 8 mg/kg dır (47,50).

Ketamin, lokal anestezi altında uygulanan operasyonlarda veya yoğun bakımlarda özellikle pediatrik hastaların ağırlı girişimlerinde iv bolus 0.25-0.5 mg/kg veya i.m 2-4 mg/kg, 1-2 mg/kg/st infüzyon şeklinde uygulandığında yeterli sedasyon ve analjezi sağlamaktadır. Bu uygulamaya düşük doz midazolam eklendiğinde istenmeyen sempatik stimulan etkisi de baskılanabilir (47).

Tablo 2.3: Ketamin doz ve uygulama yolları⁴⁷

Uygulama Yolları	Doz
Anestezi indüksiyonu	
• i.v bolus	0.5-2 mg kg ⁻¹
• i.m	4-6 mg kg ⁻¹
Anestezi idamesi	
• i v	1-1.5 mg kg ⁻¹
• i m	8-10 mg kg ⁻¹
Premedikasyon - Sedasyon	
• Oral yol (p.o)	8 mg kg ⁻¹
• Rektal yol	6-10 mg kg ⁻¹
Ağrı tedavisi	
• Kaudal yol	0.5 mg kg ⁻¹ (Rasemik ketamin) 1 mg kg ⁻¹ (S+ ketamin)
Sedasyon- Analjezi	
• i v bolus	0.25-0.5 mg kg ⁻¹
• i m	2-4 mg kg ⁻¹
• i v infüzyon	1-2 mg kg ⁻¹ saat ⁻¹

2.5.4 Endikasyonları

Yüksek riskli; çok yaşlı ve şoktaki hastaların anestezi indüksiyonunda düşük dozda ve yavaş olarak uygulanabilir. Katekolamin depoları boşalmış olan şoktaki hastalarda kardiyovasküler depresyon yapabilir (46,47,49).

Pediyatrik anestezi; minör cerrahi girişimler, örneğin kardiak kateterizasyon, göz muayenesi, radyoterapi, i.v yol açılması için kullanılabilir.

Savaş veya kaza alanları için uygundur.

Analjezi ve sedasyon; ağrılı hastalara pozisyon verilmesi, yanıklı hastaların pansumanında kullanılabilir.

Hipotermi riski olan hastalarda kullanılabilir.

Zor hava yolu sağlanmasında, lidokain spray ile birlikte kullanılabilir (47).

Kardiyovasküler stimulan etkisi ile kas gevşeticilerinin hızlı dağılımını sağlayarak hızlı entübasyon koşulu sağlanmasında özellikle S(+) ketamin önerilmektedir (12,47).

Sezeryan anestezi indüksiyonunda hızlı entübasyonu sağlamak, hatırlamayı engellemek ve azotprotoksit gereksinimini ortadan kaldırmak için kullanılabilir (8,47).

2.5.5 Kontrendikasyonları⁴⁶⁻⁴⁹

Mutlak kontrendikasyonlar:

- 1 Havayolunun anesteziste uzak olduğu durumlar
- 2 Artmış intrakraniyal basınç
- 3 Perforan göz yaralanmaları

Relatif kontrendikasyonlar:

- 1 Hipertansiyon, kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalıkları
- 2 Uzun süren girişimler
- 3 Viseral uyarı olasılığı olan girişimler
- 4 Gününbirlik uygulamalar; derlenme süresi uzundur

2.5.6 Organ sistemlerine etkisi

Kardiyovasküler sistem: Diğer intravenöz anestetiklerden farklı olarak ketamin kardiyovasküler sistemi stimüle ederek kan basıncını, kalp hızını ve kardiyak debiyi artırır. Bu etkiler i.v. uygulamayı izleyen ilk 5 dk içinde görülür, 10-20 dk sürer. Genellikle aritmiye neden olmaz. Kardiyovasküler stimulan etki SSS üzerine direk etkisine bağlansa kardiyak β -adrenoreseptörleri indirek yolla aktive ettiği de gösterilmiştir. Bu indirek etki noradrenalin geri emilimini inhibe etmesine bağlıdır. Ketaminin hemodinamik etkileri doza bağımlı değildir. İnhalasyon ajanlarıyla derin genel anestezi altında sempatik yanıt oluşamayacağı için ketamin hemodinamik depresyona yol açabilir (44,46,47).

Solunum sistemi: Ketaminin karbondioksit yanıtını değiştirmemesi santral

solunum mekanizmalarını minimal olarak etkilediğini düşündürmektedir. Ancak pediatrik yaş grubunda özellikle bolus dozlarda solunumu deprese edebileceği unutulmamalıdır. Ketamin güçlü bir bronkodilatördür, bu nedenle astımlı hastaların indüksiyonunda önerilmektedir. Özellikle çocuklarda sekresyonların artması en önemli solunumsal problemdir. Bu durum laringospazma yol açabilir, sessiz aspirasyon gelişebilir. Antikolinergik premedikasyon sekresyon artışını engelleyebilir (47).

Santral sinir sistemi: Ketaminin SSS üzerindeki etkileri EEG'deki karakteristik değişikliklerle birlikte. Alfa ritmi genellikle deprese olur, teta dalgaları egemendir. Kardiyovasküler etkilere paralel olarak serebral kan akımı, oksijen tüketimi ve intrakraniyal basıncı artırır. Bu nedenle intrakraniyal kitlesi olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Ancak S(+) ketaminin düşük doz propofol ile kombinasyonunun serebral oteoregülasyonu etkilemediği öne sürülmektedir. Diğer fensiklidinlerde olduğu gibi ketamin de derlenme döneminde istenmeyen psikolojik reaksiyonlara yol açar. Bunlar sıklıkla canlı rüyalar, ekstremitelerin uzayda vücuttan ayrı uçması, çeşitli ilüzyonlar ve beraberinde korku, öfori ve konfüzyon ile karakterizedir, derlenmenin ilk saatlerinde giderek azalır. Bu psişik reaksiyonlar, ketaminin görsel ve işitsel algılamayı deprese etmesi sonucu oluşan yanlış algılamalara bağlanmaktadır. Çocuklarda ve erişkin erkeklerde daha düşüktür. Benzodiyazepinler ve midazolam psikomimetik etkileri baskılar (46,47).

Diğer etkileri: Refrakter status epileptikus tedavisinde etkili olmakla birlikte etki mekanizması aydınlanmamıştır.

Ketamin, özellikle sepsisli hastaların anestezi indüksiyonunda kullanıldığında proinflatuar sitokin salınımını baskılamaktadır. İnvitro çalışmalarda nötrofil serbest oksijen radikali üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tümör nekroze edici faktör-alfa üretimini de baskılayarak endotoksine bağlı hücre bütünlüğünün bozulmasını engellediği de ileri sürülmektedir (47, 51).

Porfiride kullanımı tartışmalıdır. Porfirojen olabileceğini gösteren çalışmaların yanısıra emniyetli olduğu da ileri sürülmektedir. Kanbak⁴⁶ akut intermitan porfiri tanısı alan bir hastada ketamin kullanımını izleyen dönemde, aminolevülinik asit, porfobilinojen, koproporfirin ve üroporfirin gibi porfirin metabolizma ürünlerinde yükselme saptamış ve bu artışın ketamin kullanımına bağlı

olduğunu düşünmüştür.

Bulantı ve kusmaya yol açabilir. Hızlı enjeksiyonu takiben ciltte eritem yapar.

Hipertiroidili hastalarda ketaminin sempatik stimulan etkisi artar.

Psikiyatrik bozukluğu olanlarda, psikomimetik yan etki görülme olasılığı çok yüksektir.

Malin hipertermi öyküsü veya şüphesi olan hastalarda kullanımı emniyetli olarak rapor edilmiştir (46,47).

2.6 PROPOFOL

Hipnotik özelliği olan alkil fenoller grubuna dahildir. Alkilfenoller oda ısısında yağ yapısındadır ve sulu solüsyonlarda çözünmezler fakat yağda çözünürlükleri yüksektir. %1 propofol, %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 saflaştırılmış yumurta fosfatidinden oluşur. pH değeri 7 dir (53).

2.6.1 Metabolizma

Propofol karaciğerde glukuronid ve sülfat ile bağlanarak hızla metabolize olur ve oluşan metabolitler böbreklerden atılır. Propofolün %1 den azı değişmeden idrarla ve sadece %2 si gayta ile atılır. Propofolün metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülür. Propofolün klirensi hepatik kan akımını aştığı için ekstrahepatik metabolizma veya eksternal eliminasyon düşünülmektedir. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda anhepatik faz sırasında ekstrahepatik metabolizma olduğu gösterilmiştir. Akciğerler bu ekstrahepatik metabolizmanın gerçekleştiği yer gibi görünmektedir. Propofol sitokrom P-450 enzimini inhibe eder ve bu enzime bağlı ilaçların metabolizmasını değiştirebilir (53).

2.6.2 Farmakokinetik

Propofolün farmakokinetiği hem iki hem de üç kompartmanlı modelle tanımlanmıştır. Tek bir bolus enjeksiyonu takiben tam kan propofol düzeyleri redistribisyon ve eliminasyonun bir sonucu olarak hızla azalır. Propofolün başlangıç dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır. İki kompartmanlı model kullanılarak yapılan çalışmalarda eliminasyon yarı ömrü 1-3 saat arasında değişmiştir. Propofolün “disposition”unun daha iyi tanımlandığı 3 kompartmanlı model ile yapılan çalışmalarda, başlangıcın yavaş 1-8 dakika, dağılım yarı ömrününün 30-70 dakika ve eliminasyon yarı ömrününün ise 4-23.5 saat olduğu gösterilmiştir (63,64). Bu daha uzun eliminasyon yarı ömrü, propofolün santral kompartmana tekrar yavaş geri

dönüşüne neden olan sınırlı perfüzyona sahip derin bir kompartmanın varlığını gösterir.

Propofolle anestezi veya sedasyonu takiben uyanmak için konsantrasyonda gereksinim duyulan azalma %50 den az olduğu için uzamış infüzyonlardan sonra bile propofolden derlenme hızlıdır. Santral kompartmandaki dağılım hacminin 20-40 litre, denge durumundaki dağılım hacminin ise 150-700 litre olduğu gösterilmiştir. Propofolün klirensi 1.5-2.2 lt/dk dır. Propofolün farmakokinetiğini cinsiyet, kilo, eşlik eden hastalıklar, yaş ve kullanılan ilaçlar gibi bir çok faktör etkileyebilir (53).

2.6.3 Sistemlere Etkisi

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Propofol temel olarak bir hipnotiktir. Gerçek etki mekanizması henüz tam olarak açıklanmamıştır fakat kanıtlar klor kanallarını aktive ederek Gama Amino Bütirik Asit (GABA) reseptörlerinin Beta-1 alt biriminin fonksiyonunu arttırıp, inhibitör sinaptik iletimi kuvvetlendirerek etkili olduğunu düşündürmektedir. Propofol ayrıca kanal açılmasının modülasyonu yoluyla glutamat reseptörlerinin NMDA alt tipini inhibe eder. Bu, ilacın SSS etkilerine katkıda bulunur.

Propofol antianaljezik değildir. Çalışmalarda, propofolün spinal düzeyde GABA reseptörlerinin etkinliğini arttırarak analjezik etki gösterdiği belirlenmiştir (62, 63). 2.5 mg/kg'lık propofol dozunu takiben hipnozun başlaması hızlıdır, pik etki 90-100 saniyede görülür. Bolusu takiben propofolün ED₅₀ değeri 1-1.5 mg/kg dır. Hipnoz süresi doza bağımlıdır, 2-2.5 mg/kg lık dozu takiben 5-10 dk sürer.

Propofolün epileptojenik EEG aktivitesi üzerine etkisi çelişkilidir. Farelerdeki ilk çalışmalarda propofolün konvülziyonları indüklediği, aynı zamanda antikonvülzan aktivite de göstermediği belirtilmiştir. Pek çok yeni raporda propofolün doza bağlı olan direkt antikonvülzan etkisi gösterilmiştir. Uzamış infüzyonları veya anestezinin tekrarını takiben propofole tolerans geliştiği bildirilmiştir. Toleransa ek olarak, propofole bağımlılık da bildirilmiştir.

Normal veya artmış intrakraniyal basıncı olan hastalarda propofol intrakraniyal basıncı azaltır. Normal intrakraniyal basıncı olan hastalarda intrakraniyal basınçtaki azalma (%30) serebral perfüzyon basıncındaki azalmayla (%10) ilişkilidir. Propofol infüzyonu sırasında serebral otonöregülasyon korunur (53).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: Propofolün indüksiyon dozundan sonra apne meydana gelir. Apnenin sıklık ve süresinin doz, enjeksiyon hızı ve premedikasyon uygulanıp uygulanmamasından etkilendiği düşünülmektedir.

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Propofolün en çarpıcı özelliği taşikardi olmaksızın belirgin hipotansiyon yapmasıdır. Bu etki tiyopentale oranla periferik vasküler rezistansı daha fazla azaltmasıyla ilgilidir. Hipotansiyon tiyopentalle kıyaslandığında çok daha belirgin olup, yüksek doz, hızlı uygulama ve yaş görülme sıklığını arttıran faktörlerdir. Yaş sadece indüksiyon dozunu etkilemekle kalmaz aynı zamanda kardiyovasküler yanıtını da etkiler; 60 yaş üzerindeki hastalarda gençlere oranla aynı indüksiyon dozlarında kan basıncındaki düşme çok daha belirgindir. Kan basıncındaki azalma ile beraber sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktilite, strok volüm ve preloadda da azalma söz konusudur (53).

Diğer Etkiler: Özellikle küçük damarlara uygulama sırasında, enjeksiyon yerinde belirgin ağrıya neden olur. Ağrıyı azaltmada etkili yöntemlerden bazıları, 20-40 mg lidokainin propofolle karıştırılması veya propofol verilmeden önce aynı damar yolundan verilmesidir. Propofol histamin salınımına neden olmaz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta grupları ve uygulama

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun 8.12.2005 tarih ve LUT 05/113 sayılı yazısı ile onay alındı.

Çalışmaya elektif şartlarda plastik cerrahi odasında genel anestezi alacak ASA I-II grubu, 18-65 yaş arası 120 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif ve çift kör olarak planlandı. Morbid obez, entübasyon zorluğu beklenen, aspirasyon riski olanlar, kas gevşeticilerle etkileşebilecek ilaç alanlar, kas iskelet hastalığı olanlar, kardiyak, hepatik, renal ve endokrin hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

İlaçları hazırlayan ve kullanacak olan dolayısı ile induksiyon ve entübasyonu değerlendiren farklı anesteziistlerdi. Kadın ve erkek hasta sayıları her grup için eşit olarak seçildi ve gruplar arasında latin kare düzenine uygun olacak şekilde dağıtıldı. Kadın hastalar kendi içerisinde sırası ile 1.hasta- ketamin, 2.hasta- priming, 3.hasta- ketamin-priming ve 4.hasta- kontrol gruplarına dahil edildi. Erkek hastalar, kadın hastalara göre tersten başlanarak sırası ile 1.hasta- kontrol, 2.hasta- ketamin-priming, 3.hasta- priming ve 4.hasta- ketamin gruplarına dahil edildi. Her gruba 15 kadın ve 15 erkek toplam 30 hasta dağıtıldı.

Premedikasyon verilmeden odaya alınan hastaların kalp hızı, non-invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonları monitorize edildi. Bu parametreler, induksiyon öncesi bazal değer, induksiyonda verilen her ilaç sonrası (ketamin veya ketamin + priming sonrası ve propofol sonrası)ve entübasyon sonrası 5 dakika boyunca her dakika ölçüldü. Nöromusküler monitörizasyon adduktor pollicis kasına takılan S/5 M-NMT nöromuskuler transmisyon modülü (Datex-Ohmeda, Madison, WI) ile yapıldı. Hastalara 20 no'lu intraket ile el üstünden damar yolu açıldı ve %0.9 izotonik solüsyon verildi. Ketamin ve priming olmayan gruplarda çift körlüğü sağlamak için aynı volümde serum fizyolojik (plasebo) enjekte edildi. İndüksiyon öncesi bütün hastalar 3 dakika süreyle (6lt/dk) preoksijenize edildi. İndüksiyon sonrası %100 oksijen verilerek maske ile havalandırıldı. Propofol (30 sn sürede verildi.) induksiyonundan sonra bazal TOF oranı (T_4/T_1) ve Count, 10 sn aralıklarla ölçüldü ve kas gevşetici verildikten sonra Count 0 olana kadar geçen süre kaydedildi.

Entübasyon tecrübeli anesteziistler tarafından yapıldı ve değerlendirildi.

Rokuronyum verildikten 60 sn sonra entübasyon denendi. Eğer entübasyon koşulları oluşmadı ise (laringoskopiye belirgin direnç, kordlar kapalı, belirgin ekstremite hareketi veya öksürük) 30 sn aralıklarla tekrar entübasyon denendi ve bu hastalar kötü entübasyon koşulu grubunda sınıflandırıldı.

Hastalar dört gruba ayrıldı:

Grup Ketamin-Priming (n=30); ketamin 0.5 mg/kg, rokuronyum 0.06 mg/kg (priming dozu), 2 dakika sonra propofol 2.5 mg/kg ile indüksiyonu takiben 0.54 mg/kg rokuronyum (entübasyon dozu), 60 sn sonra entübasyon.

Grup Ketamin (n=30); ketamin 0.5 mg/kg, plasebo (priming için), 2 dakika sonra propofol 2.5 mg/kg ile indüksiyonu takiben 0.6 mg/kg rokuronyum (entübasyon dozu), 60 sn sonra entübasyon

Grup Priming (n=30); plasebo (ketamin için), rokuronyum 0.06 mg/kg (priming dozu), 2 dakika sonra propofol 2.5 mg/kg ile indüksiyonu takiben 0.54 mg/kg rokuronyum, 60 sn sonra entübasyon.

Grup Kontrol (n=30); plasebo (ketamin için), plasebo (priming için), 2 dakika sonra propofol 2.5 mg/kg ile indüksiyonu takiben 0.6 mg/kg rokuronyum, 60 sn sonra entübasyon.

Entübasyon koşulları, Viby-Mogensen ve ark'nın¹⁷ belirledikleri kriterlere göre değerlendirildi; larinkoskopi kolaylığı, vokal kordların pozisyon ve hareketi, entübasyona reaksiyon değerlendirme için kullanıldı.

Tablo-3.1 Entübasyon koşulları

Değişkenler	Mükemmel	İyi	Kötü
Laringoskopi	Kolay <i>çene gevşek, bleyde direnc yok</i>	Orta <i>çene tamamen gevşememiş, hafif direnc</i>	Zor <i>çene gevşemesi kötü, belirgin direnc</i>
Vokal kordlar			
Pozisyon	Abdukte	Yarı açık	Kapalı
Hareket	Yok	Hareket ediyor	Kapanıyor
Entübasyona reaksiyon			
Ekstremiteler hareketi	Yok	Hafif	Belirgin
Öksürük	Yok	Diyafram	Belirgin

Entübasyon koşullarının değerlendirilmesi¹⁷

Mükemmel : Bütün değişkenler mükemmel sütununda

İyi : Bütün değişkenler mükemmel ve iyi sütunlarında

Kötü : Herhangi bir değişken kötü sütununda

3.2 İstatistiksel Yöntem

Üç adet çalışma ve bir adet kontrol grubu oluşturularak yapılan çalışmanın istatistiksel analizinde gruplar arası ve grupların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında tüm parametrik değişkenler tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. Tek yönlü ANOVA testi ile anlamlılığı olan değişkenlerin Post Hoc testleri yapılarak çoklu karşılaştırma yapıldı.

Non-parametrik değişkenlerin gruplar arası ve kontrol grubuna göre anlamlılığı Kruskal-Wallis testi yapılarak değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi ile anlamlı olan parametrelerin çok yönlü değerlendirilmesinde Mann-Whitney U ve Two-Sample Kolmogrov-Smirnov testleri kullanıldı. Post Hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Her biri 30 hastadan oluşan 4 grup, toplam 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Her gruptaki kadın ve erkek hasta sayıları eşit olarak seçildi. Gruplar arasında yaş, ağırlık ve boy yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Demografik bilgiler Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Demografik bilgiler

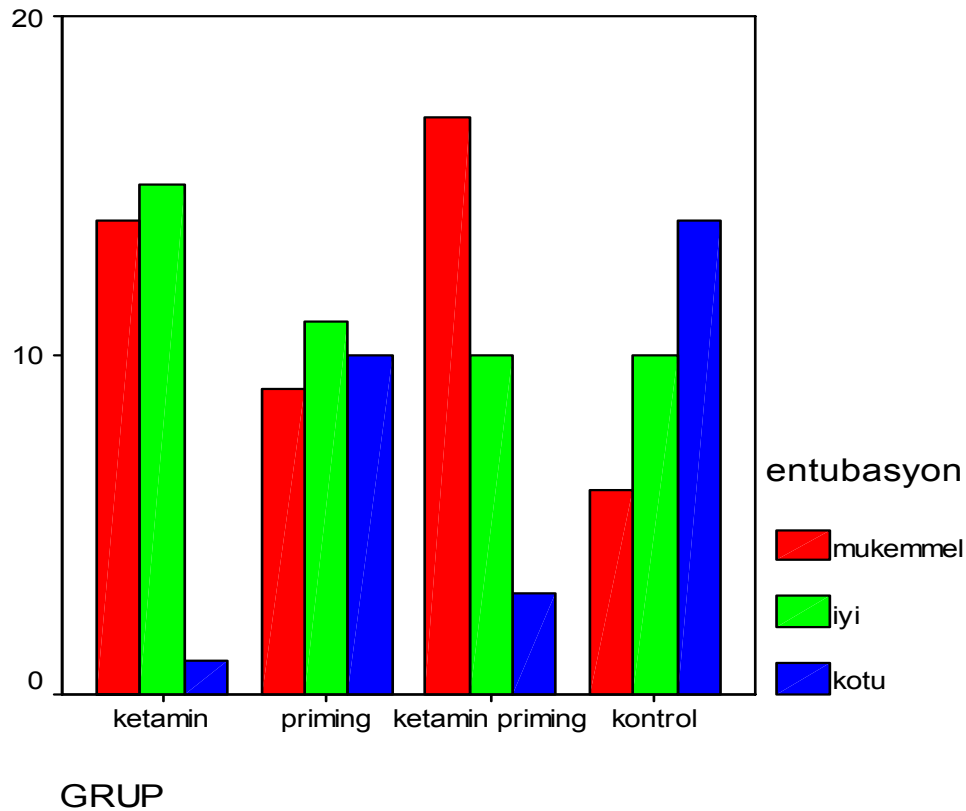
	Grup Ketamin	Grup Priming	Grup Ket-Prim	Grup Kontrol
Yaş (yıl)	34 ± 2	34 ± 2	32 ± 2	33 ± 2
Kilo (kg)	65 ± 2	69 ± 3	67 ± 2	71 ± 2
Boy (cm)	168 ± 1	169 ± 2	169 ± 2	168 ± 2

X ± SD :Aritmetik ortalama ± Standart sapma

Entübasyon koşulları Viby-Mogensen ve ark'nın¹⁷ belirledikleri kriterlere göre mükemmel, iyi ve kötü şeklinde gruplandı, çalışma ile kontrol grubu arası ve gruplar arası değerlendirmede, ketamin ($p=0.001$) ve ketamin-priming ($p=0.001$) grupları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ketamin grubunda 14 mükemmel, 15 iyi, 1 kötü, ketamin-priming grubunda 17 mükemmel, 10 iyi, 3 kötü sonucuna karşılık kontrol grubunda 6 mükemmel, 10 iyi ve 14 kötü sonuç bulundu. Priming ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.256$). Entübasyon koşulları ayrıntılı olarak (gruplar arası dağılım, hasta sayıları) tablo 4.2 ve şekil 4.1 de verilmiştir.

Tablo 4.2: Entübasyon koşullarının gruplara göre dağılımı ve p değerleri

		Sayı	Entübasyon koşulları			p değerleri		
			Mükemmel	İyi	Kötü	Kontrol	Ket-Prim	Priming
G R U P	Ketamin	30	14 (%46.6)	15 (%50)	1 (%3.3)	0.001	0.647	0.021
	Priming	30	9 (%30)	11 (%36.6)	10 (%33.3)	0.256	0.015	-
	Ket-Prim	30	17 (%56.6)	10 (%33.3)	3 (%10)	0.001	-	-
	Kontrol	30	6 (%20)	10 (%33.3)	14 (%46.6)	-	-	-
Toplam		120	46	46	28	-	-	-



Şekil 4.1: Entübasyon koşullarının gruplara göre dağılımı

Çalışma ile kontrol grubu ve gruplar arası değerlendirmede laringoskopi (bleyde drenç), vokal kord pozisyonu ve entübasyona reaksiyonlar (öksürük ve

ekstremitte hareketi) entübasyon koşullarını değerlendirme kriteri olarak kullanıldı. Bu kriterlerin tek tek ayrıntılı incelenmesinde, laringoskopi, vokal kord pozisyonu ve vokal kord hareketinin çalışma-kontrol grupları ve gruplar arası değerlendirilmesi istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0.05$). Entübasyona reaksiyon kriterleri incelendiğinde ekstremitte hareketi ($p=0.001$) ve öksürük ($p=0.002$) açısından ketamin grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. Ketamin-priming ve kontrol grubu arasında ekstremitte hareketi açısından fark anlamlı iken ($p=0.000$) öksürük açısından aradaki fark anlamlı değildi. Priming ve kontrol grubu arasında ise anlamlı fark yoktu. Gruplar arası değerlendirmede ekstremitte hareketi ve öksürük açısından gruplar arası fark anlamlı değildi. Entübasyon koşullarını değerlendirme kriterlerinin ayrıntılı incelemesindeki istatistik değerler tablo 4.3 de verilmiştir.

Tablo 4.3: Entübasyon koşullarının ayrıntılı değerlendirilmesinde p değerleri

Çalışma Grupları	Ekstremitte hareketi	Öksürük
Ketamin - Kontrol	<i>0.001</i>	<i>0.002</i>
Priming - Kontrol	<i>0.293</i>	<i>0.026</i>
Ket-prim - Kontrol	<i>0.000</i>	<i>0.017</i>
Ketamin - Priming	<i>0.023</i>	<i>0.436</i>
Ketamin - Ket-prim	<i>0.775</i>	<i>0.378</i>
Priming - Ket-prim	<i>0.016</i>	<i>0.996</i>

Kas gevşemesinin monitorizasyonu için kullanılan, bazal TOF ve TOF Count 0 değerlerinin istatistik incelemesinde (tek yönlü anova testi) bazal TOF değeri istatistiksel olarak anlamlı değilken, TOF count 0 değeri anlamlıydı ($p=0.011$) ancak gruplar arası farklılığın detaylı araştırıldığı Post Hoc testlerde TOF Count 0 değeri de anlamlı bulunamadı ($p>0.05$). Ortalama TOF Count 0 değerleri tablo 4.4 de gösterilmiştir.

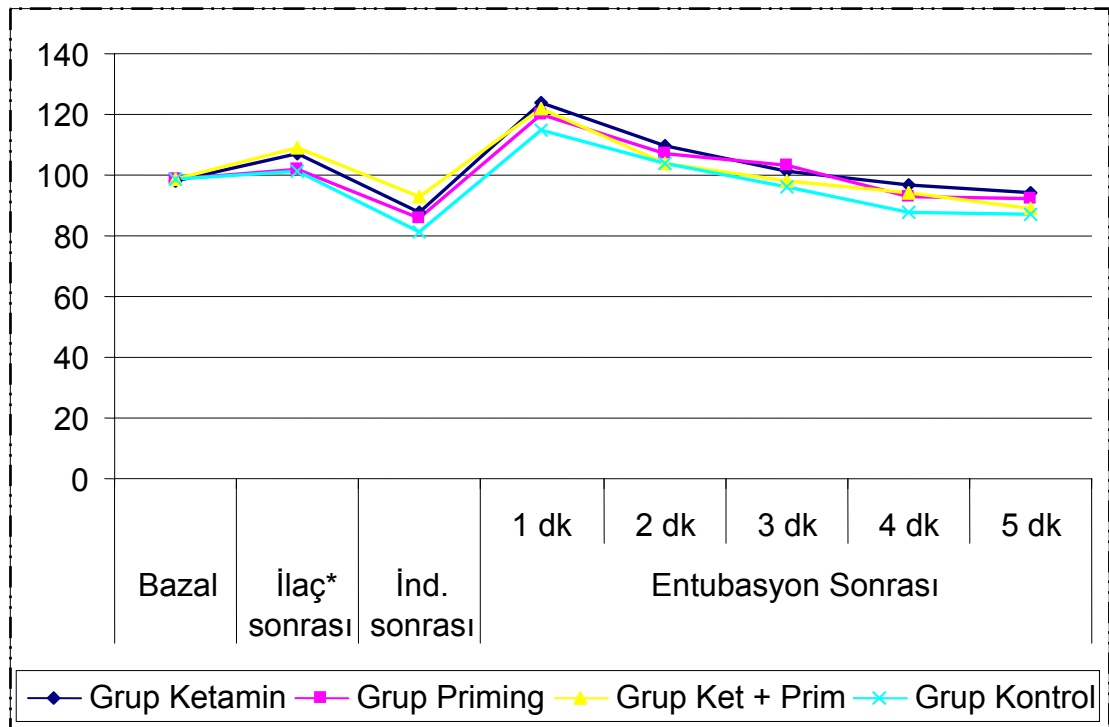
Tablo 4.4: Ortalama TOFcount 0 ve p değerleri

Gruplar	Sayı	Ortalama TOF count 0 (sn)	p değerleri		
			Kontrol	Ket-Prim	Priming
Ketamin	30	162.7	0.057	1	0,095
Priming	30	212.8	1	0.203	-
Ket-Prim	30	168.8	0.126	-	-
Kontrol	30	216.8	-	-	-
Toplam	120	190.3	-	-	-

Hemodinamik parametreler; bazal sistolik, diyastolik, ortalama kan basıncı ve kalp hızı ile indüksiyon ve indüksiyon sonrası 5 dakika boyunca her dakikada ölçülen sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları ve kalp hızı kaydedildi. Tüm bu parametreler tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi ve bu testte indüksiyondaki sistolik ($p=0.010$), diyastolik ($p=0.004$) ve ortalama arter basıncı ($p=0.05$), entübasyondan sonra ölçülen 1.dk nabız ($p=0.008$), 2.dk nabız ($p=0.002$), 3.dk nabız ($p=0.022$), 4.dk nabız ($p=0.007$), 5.dk nabız ($p=0.004$) ve entübasyon sonrası 4.dk sistolik basınç ($p=0.039$) değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Anlamlı çıkan parametrelerin, grup içi ve kontrol grubu arasındaki farklılığının ayrıntılı değerlendirildiği Post Hoc testlerde; indüksiyonda ölçülen diyastolik kan basıncı değerleri için kontrol ve ketamin-priming grubu arasında anlamlı istatistik fark bulundu ($p=0.003$). Diğer grup içi ve çalışma-kontrol grubu arasında, indüksiyondaki diastolik kan basınç değerleri arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$). İndüksiyonda ölçülen sistolik ve ortalama arter basınçlarının Post Hoc incelemesinde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.5: Ortalama arter basınçlarının gruplar arası dağılımı

Ortalama Arter Basıncı (mmHg)		Gruplar				p değerleri
		Ketamin	Priming	Ket + Prim	Kontrol	
Bazal		98 ± 10	99 ± 11	99 ± 14	99 ± 11	0.947
İlaç sonrası		107 ± 14	102 ± 13	109 ± 16	101 ± 12	0.530
İndüksiyon sonrası		88 ± 19	86 ± 16	93 ± 19	81 ± 11	0.050
Entübasyon Sonrası	1 dk	124 ± 18	120 ± 18	122 ± 21	115 ± 18	0.290
	2 dk	110 ± 20	107 ± 16	104 ± 18	104 ± 15	0.443
	3 dk	101 ± 17	103 ± 15	98 ± 16	96 ± 13	0.302
	4 dk	97 ± 18	93 ± 20	94 ± 14	88 ± 9	0.201
	5 dk	94 ± 15	92 ± 13	89 ± 13	87 ± 10	0.158



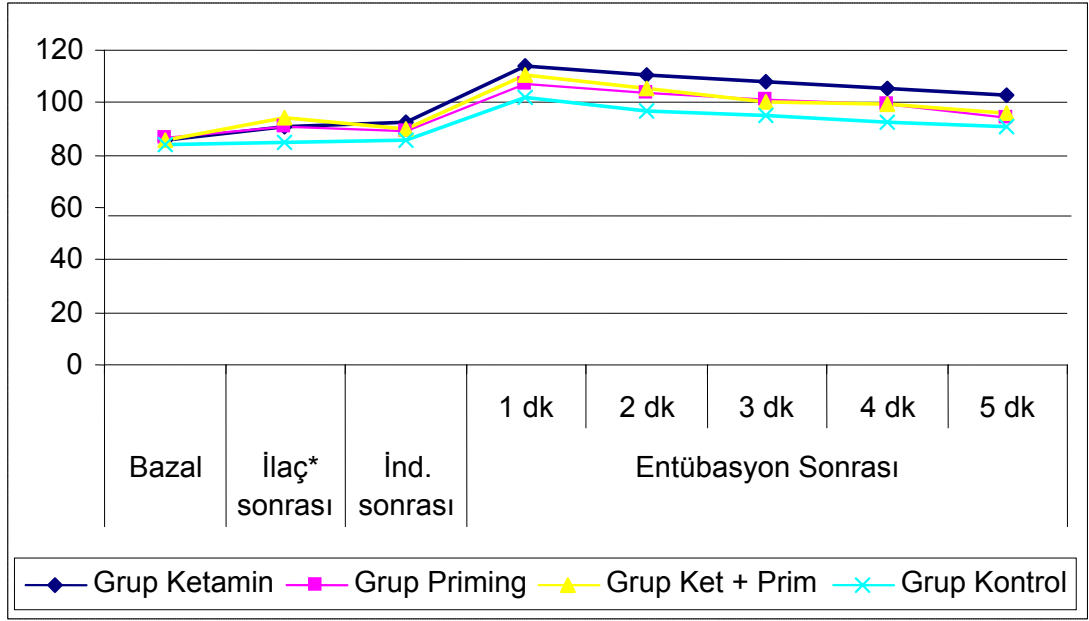
Şekil 4.2: Ortalama arter basınçlarının gruplar arası dağılımı

* : Ketamin veya ketamin+priming verildikten sonra

Entübasyondan sonra 1 dk ara ile ölçülen 5 nabız ölçümünün ayrıntılı Post Hoc incelemesinde sadece ketamin ve kontrol grubu arasında ve 1., 2., 4., ve 5. dk kalp hızı ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark bulundu. Sırası ile 1.dk p=0.009, 2.dk p=0.001, 4.dk p=0.007, 5.dk p=0.003. Entübasyon sonrası ölçülen 3. dk nabız ve entübasyon sonrası 4.dk sistolik basınç için yapılan Post Hoc değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.6: Kalp hızının gruplar arası dağılımı

Nabız	Gruplar				P değerleri	
	Ketamin	Priming	Ket + Prim	Kontrol		
Bazal	86 ± 15	87 ± 14	86 ± 14	84 ± 16	0.251	
İlaç sonrası	91 ± 20	91 ± 16	94 ± 22	85 ± 17	0.170	
İndüksiyon sonrası	93 ± 15	89 ± 11	90 ± 14	86 ± 13	0.194	
Entübasyon Sonrası	1 dk	114 ± 17	107 ± 13	111 ± 14	102 ± 12	0.008
	2 dk	111 ± 17	104 ± 11	105 ± 13	97 ± 12	0.002
	3 dk	108 ± 19	101 ± 12	100 ± 17	95 ± 12	0.022
	4 dk	105 ± 17	99 ± 12	99 ± 12	93 ± 12	0.007
	5 dk	103 ± 18	94 ± 12	96 ± 11	91 ± 11	0.004



Şekil 4.3: Kalp hızının gruplar arası dağılımı

*** : Ketamin veya ketamin+priming verildikten sonra**

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, ketamin ve primingin rokuronyum ile birlikte kullanımının, entübasyon koşullarına etkilerini araştırmak üzere yapıldı.

Depolarizan bir kas gevşetici olan süksinilkolin çabuk etki başlangıcı, derin kas gevşekliği sağlaması ve kısa etki süresi ile hızlı endotrakeal entübasyonda yaygın olarak kullanılan bir kas gevşeticidir. Ancak süksinilkolinin birçok yan etkisi olması sebebiyle, süksinilkolinin yerini alabilecek bir non-depolarizan kas gevşetici ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Rokuronyum bromid, aminosteroid yapısı ve orta etki süresi ile vekuronyuma benzer bir non-depolarizandır. Hızlı etki başlama süresi ve aktif metabolitinin olmayışı avantajıdır (32). Bu sebeple hızlı entübasyon koşullarının sağlanması için rokuronyumu tercih ettik. Mogarian ve ark.'nın¹³ yaptığı bir çalışmada rokuronyumun üç dozu (0.6-0.9-1.2 mg/kg), süksinilkolin ve vekuronyumla entübasyon koşulları ve etki başlama süresi açısından karşılaştırılmış ve rokuronyumun 0.9-1.2 mg/kg dozlarıyla süksinilkolinin 1 mg/kg dozu benzer bulunmuştur. Ancak bu dozlarda rokuronyumun etki süresi belirgin uzamıştır. Geniş hasta sayısı ile yapılan bir başka çalışmada önce rokuronyumun 0.6 mg/kg ile 1 mg/kg dozları karşılaştırılmış, mükemmel entübasyon oranları sırasıyla %40 ve %67 olarak bulunmuştur. Çalışmanın devamında 1 mg/kg rokuronyum ile 1 mg/kg süksinilkolin karşılaştırılmış ve klinik olarak kabul edilebilir entübasyon oranları sırasıyla %93.2 ile %97.1 bulunmuştur. Bu çalışmada hızlı induksiyonda propofolle beraber kullanılan 1 mg/kg rokuronyumun klinik olarak 1 mg/kg süksinilkoline eşdeğer olabileceği vurgulanmıştır (56). Hedef düşük doz rokuronyum kullanarak rokuronyumun uzamış etkisinden kaçınarak uygun entübasyon koşulları sağlamaktır. Bu sebeple çalışmamızda 0.6 mg/kg rokuronyum kullanılmış ve uygun entübasyon koşullarını sağlamayı kolaylaştırmak için düşük doz ketamin ve/veya priming tekniği ile kombine edilmiştir. Bu amaca uygun olarak Sparr ve ark.³ tiyopental veya propofol induksiyonuna alfentanil eklemişler ve 0.6 mg/kg rokuronyumun entübasyon koşullarını değerlendirmişlerdir. Kontrol grubunda süksinilkolin kullanılmıştır. Sadece alfentanil eklenen gruplarla kontrol grubu (süksinilkolin alan grup) arasında benzer entübasyon koşulları oluşmuştur. Ancak entübasyon zamanları arasında fark bulunmamıştır.

Entübasyon hızı; nöromusküler blokaj hızı, kardiyak output, dolaşım zamanı

ve kas perfüzyonu gibi fizyolojik faktörlere bağlıdır. Etomidat ve ketamin gibi induksiyon ajanları kardiyak output ve kan basıncını koruyarak rokuronyumun blok başlama süresini hızlandırıp entübasyon koşullarını iyileştirmiştir (4,5). Tan ve ark.⁶ anestezi induksiyonunda propofol ve efedrin kombinasyonu ile propofolün yalnız kullanımını karşılaştırmışlar ve rokuronyumun 0.6 mg/kg dozu verildikten 1 dk sonra, yapılan entübasyonda, efedrin ile kombine edilen grupta daha iyi entübasyon koşulları sağlamışlardır. Benzer bir çalışmada Leykin ve ark.⁷ da primingle birlikte efedrin kullanarak entübasyon koşullarını değerlendirmişler ve kombine grupta diğer gruplara (yalnız priming, yalnız efedrin ve kontrol grubu) göre daha iyi entübasyon koşulları sağlandığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak outputu artırıcı etkilerinden dolayı ketamin kullanılmıştır. Ketaminin kontrol grubuna göre daha iyi entübasyon koşulları sağladığı gözlenmiş ancak TOF Count 0 süresinde fark gözlenmemiştir.

Entübasyon koşulları; Viby-Mogansen ve ark.¹⁷ nın önerdiği kriterlere göre yapılmış, çene gevşemesi, vokal kord pozisyonu ve hareketliliği, entübasyona öksürük ve ekstremitte hareketi şeklindeki reaksiyonlar değerlendirilerek, mükemmel, iyi ve kötü olarak gruplandırılmıştır. Yapılan istatistiksel ve klinik değerlendirmede, kabul edilebilir entübasyon koşulları (mükemmel ve iyi), ketamin ve ketamin-priming gruplarında daha fazla görülmüştür. Priming ve kontrol grubu arasında fark çıkmamış ayrıca kontrol ve priming gruplarında kötü entübasyon sayıları benzer bulunmuştur.

Birçok çalışma ketaminin orotrakeal entübasyon koşullarını iyileştirdiği hipotezini desteklemiştir. Hans ve ark.⁵ ve Baraka ve ark.⁸ tiopentalle karşılaştırıldığında ketaminin daha iyi entübasyon koşulları sağladığını göstermişlerdir. Ledowski ve ark.¹² yaptığı bir çalışmada 0.6 mg/kg rokuronyum verildikten 60 sn sonraki entübasyon koşulları, induksiyonda ketamin-etomidat, fentanil-etomidat veya plasebo-etomidat kombinasyonları ile karşılaştırılmıştır. S-ketamin grubunda daha iyi entübasyon koşulları sağlandığı gösterilmiş ancak kontrol grubunun birçok hastasında da entübasyon başarı ile tamamlanmıştır. Bu çalışmada entübasyon öncesi kalp hızı kontrol ve fentanil grubunda aynı kalmış fakat ketamin grubunda artmıştır. Ayrıca sistolik ve diyastolik kan basıncında ketamin grubunda artmıştır. Nöromusküler bloker ajanın hızlı dağılımını, ketaminin hemodinamik

stimülasyonuna bağlamışlar. Buna karşılık efedrinle yapılan bir çalışmada, gruplar arası kalp hızı veya kan basıncında önemli bir fark bulunmamıştır (57). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları açısından fark bulunmamıştır. Ancak ketamin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kalp hızını arttırmıştır. Bu sonuçlar bize ketaminin sadece hemodinamik etkileri ile iyi entübasyon sağladığını göstermeyebilir. Alternatif olarak, ketaminin derin anestezi oluşturması iyi entübasyon koşulları sağlamanın bir başka nedeni olabilir.

Trakeal entübasyonu hızlandırmak için non-depolarizan kas gevşeticilerin bölünmüş dozlarda kullanımı nöromusküler iletimde var olan yüksek güvenlik aralığı nedeniyledir. Kolinerjik reseptörlerin %70-75 dolusunda bile bu güvenlik aralığı devam eder. Priming prensibi; verilen düşük doz kas gevşeticinin tepe etkisini gösterdiği an ikinci büyük dozun verilmesiyle reseptör işgali hızla %90-92 seviyelerine çıkacak ve derin nöromusküler blok sağlanacaktır (58). Fakat priming aralığı uzun tutulursa uyanık hastada kas güçsüzlüğü, görmede bozulma, disfaji ve respiratuar güçlük oluşabilir (59). Bu nedenle priming doz, entübasyon dozu, priming aralığı, priming tekniğinin etkinliği ve birçok muhtemel yan etkinin önlenmesi için önemlidir (15). Rokuronyumun 0.06-0.1 mg/kg priming dozuyla yapılan çalışmalarda priming süresince hiç yan etki rapor edilmemiştir (14,16,60,61). Bizde çalışmamızda 2 dakikalık priming aralığında herhangi bir yan etkiyle karşılaşmadık. Birçok araştırmada priming rokuronyumun etki başlama süresini kısalttığı gösterilmiştir (14,16). Naguib ve ark.⁶⁰ 0.06 mg/kg (%20 ED₉₅) rokuronyumdan 3 dk sonra verilen 0.54 mg/kg dozun, tek seferde entübasyon dozu olan 0.6 mg/kg rokuronyum verilmesine göre etki başlama zamanını yaklaşık %20-35 kısalttığını göstermiştir. Leykin ve ark'.nın priming ile birlikte farklı indüksiyon ajanları veya efedrin kullanarak yaptıkları üç çalışmada efedrin-priming veya ketamin-priming gruplarında rokuronyumun entübasyon koşullarının daha iyi olduğunu iddia etmişlerdir. Ancak etki başlama süreleri ve hemodinamik bulgularda gruplar arası fark gösterilememiştir (7,9,65). Bizim çalışmamızda iyi entübasyon sağlanması açısından priming ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktu. Ketamin grubu ile ketamin-priming grubu arasında da bir fark bulunmadı. Yani priming tekniği ile ketaminin birlikte kullanılmasının yalnız ketamin kullanılmasına göre olumlu bir etkisi bulunamadı. Ayrıca priming tekniğinin tek başına kullanılmasının da olumlu

etkisi gösterilemedi. TOF Count 0 süresi ketamin-priming grubunda daha kısa gözükse de istatistiksel olarak kontrol grubu ile arasında anlamlı fark çıkmadı.

Nöromusküler monitorizasyon için başparmak ile işaret parmağı arasına yerleştirilen, L şeklinde, piezoelektrik polimer içeren Datex-Ohmeda M-NMT transduseri (mekanosensör) kullanıldı. Bu yöntemde; başparmağın mekanik hareketi ile sensör membranında elektriksel bir şarj oluşturulur ve değişiklik değerlendirilir. Bu sebeple Kopman⁶⁶ M-NMT'nin bir hareket sensörü olduğunu ve akseleromyografi olarak değerlendirilmemesi gerektiğini vurgulamıştır. Üretici de bu modülün kinemyografi olarak kullanılmasını önermektedir. M-NMT monitöründe, hesaplanan TOF oranı sayısal değer (TOF %) ve bar grafiği olarak görülmektedir ancak bu iki gösterge her zaman aynı nöromusküler blok seviyesini göstermeyebilir (66). Bu sebeple biz çalışmamızda TOF Count değerini kullandık ve bar grafiği tam sönme gösterse bile biz Count 0 olana kadar bekledik.

Hızlı entübasyonda intravenöz indüksiyon ajanının seçimi de önemlidir. Propofolün faringeal ve laringeal refleksleri diğer intravenöz ajanlara göre daha fazla deprese ettiği gösterilmiştir (62). Sparr ve ark³ yaptıkları bir çalışmada propofol ve rokuronyum kullandıktan sonra klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları %92 bulunmuşken tiopental ve rokuronyum sonrası %80 bulunmuştur. Benzer bir çalışmada da mükemmel veya iyi entübasyon propofol grubunda %94 iken etomidat grubunda %75 bulunmuştur (10). Propofolün iyi entübasyon koşulları sağlaması üst hava yolları reflekslerini daha fazla baskılaması ve rokuronyumu potansiyelize etmesi ile açıklanabilir. Bu sebeple bizde çalışmamızda indüksiyon ajanı olarak propofölü tercih ettik.

Hans ve ark'nın⁵ yaptığı, ketamin ve thiopentalin karşılaştırıldığı çalışmada ketaminin entübasyon koşullarını daha fazla iyileştirdiği gösterilmiş, entübasyon koşullarının değerlendirilmesinde çene gevşemesi, vokal kord pozisyonu ve diafragma cevabı değerlendirme parametresi olarak kullanılmıştır. Çene gevşemesi iki grup arasında benzer, vokal kord pozisyonu ve diafragma cevabı tiopental grubunda kötü olarak bulunmuştur. Leykin ve ark⁷'nin yaptığı çalışmada da entübasyon koşullarının değerlendirilmesinde çene gevşemesi, vokal kord pozisyonu ve entübasyona cevap değerlendirme parametresi olarak kullanılmıştır. Diğer çalışmadan farklı olarak, vokal kord pozisyonu açısından gruplar arasında fark

görülmemiştir. Çene gevşemesi ve entübasyona cevap (öksürük veya diyafram hareketi) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda çene gevşemesi, vokal kord pozisyonu ve hareketi ve entübasyon reaksiyonları (öksürük ve ekstremitte hareketi), entübasyon koşullarını değerlendirme parametreleri olarak kullanılmıştır. Her parametre için tek tek kontrol grubuna karşı ve gruplar arası değerlendirme yapılmış, diğer çalışmalardan farklı olarak sadece entübasyon reaksiyonları istatistiksel olarak anlamlı, diğer parametreler (laringoskopi ve vokal kord değerlendirilmesi) ise anlamsız olarak gözlemlenmiştir. Anlamlı bu parametrelerin değerlendirilmesinde ise istatistiksel anlamlılığı ketamin ve ketamin-priming gruplarının kontrol grubuna karşı olan farkı oluşturmuştur. Ayrıca tüm parametreler dikkate alınarak yapılan ve mükemmel, iyi ve kötü şeklindeki skorlamanın değerlendirmesinde de benzer olarak ketamin ve ketamin-priming grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmüştür.

6. SONUÇ

Non-depolarizan nöromusküler ajanlar arasında rokuronyum, en kısa etki başlama süresi ile hızlı entübasyonda süksinilkoline alternatif olabilir. Bununla beraber rokuronyumun hızlı etki başlama süresi yüksek dozlarına bağlıdır, bu da uzun etki süresine neden olur ve kısa cerrahi girişimlerde kullanımını kısıtlar. Kardiyak outputu arttıran ilaçlar kas gevşeticilerin nöromusküler kavşağa daha kısa sürede erişmesini sağlar. Priming uygulanmasının da rokuronyumun etki başlama süresini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenlerle, bu çalışmada düşük doz (0.5 mg/kg) ketamin ve priming birlikte kullanılmış ve 0.6 mg/kg rokuronyumun entübasyon koşullarına etkisi değerlendirilmiştir.

Ketamin kullanılan gruplarda daha iyi entübasyon koşulları sağlanmış, ancak priming grubu ile kontrol grubu arasında fark gösterilememiştir. Entübasyon koşulları değerlendirme kriterlerinden sadece entübasyona reaksiyon (ektremite hareketi ve öksürük) kriteri anlamlı bulunmuştur. Hemodinamik parametrelerden ortalama arter basınçları tüm gruplarda benzer bulunurken, kalp hızı sadece ketamin grubunda kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. TOF Count 0 değerleri tüm gruplar arasında benzer görülmüştür.

Bu değerlendirmelere göre 0.6 mg/kg rokuronyum ile propofol indüksiyonuna eklenen düşük doz (0.5 mg/kg) ketamin daha iyi entübasyon koşulları sağlamıştır. İndüksiyona priming eklenmesinin ise entübasyon koşullarına iyileştirici etkisi görülmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Donati F. Onset of action of relaxants. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1988; 35: S52-8.
2. Puhlinger FK, Khuenl-Brady KS, Koller J, Mitterschiffhaller G. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (Org 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 75: 37-40.
3. Sparr HJ, Giesinger S, Ulmer H, Hollenstein-Zacke M, Luger TJ. Influence of induction technique on intubating conditions after rocuronium in adults: comparison with rapid-sequence induction using thiopentone and suxamethonium. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 77: 339-342.
4. Fuchs-Buder T, Sparr HJ, Zeigenfu BT. Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium? *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80: 504-506.
5. Hans P, Bricchant JF, Hubert B, Dewandre PY, Lamy M. Influence of induction of anaesthesia on intubating conditions one minute after rocuronium administration: comparison of ketamine and thiopentone. *Anaesthesia* 1999; 54: 276-279.
6. Tan CH, Onisong MK, Chiu WKY. The influence of induction technique on intubating conditions 1 min after rocuronium administration: a comparison of a propofol-efedrine combination and propofol. *Anaesthesia* 2002;57:223-226.
7. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Gullo A. Effects of ephedrine on intubating conditions following priming with rocuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 792-797.
8. Baraka AS, Sayyid SS, Assaf BA. Thiopental-rocuronium versus ketamine-rocuronium for rapid sequence intubation in parturients undergoing cesarean section. *Anesth Analg* 1997; 84: 1104-1107.
9. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Gullo A. Intubation conditions following rocuronium: influence of induction agent and priming. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 462-468.
10. Skinner HJ, Biswas A, Mahajan RP. Evaluation of intubating conditions with

- rocuronium and either propofol or etomidate for rapid sequence induction. *Anaesthesia* 1998; 53: 702-706.
11. Dobson AP, McCluskey A, Meakin G, Baker RD. Effective time to satisfactory intubation conditions after administration of rocuronium in adults- comparison of propofol and thiopentone for rapid sequence induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 54: 172-176.
 12. Ledowski T, Wulf H. The influence of fentanyl vs. s-ketamine on intubating conditions during induction of anaesthesia with etomidate and rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 519-523.
 13. Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid sequence induction of anaesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913-917.
 14. Yavaşcaoğlu B, Cebelli V, Kelebek N, Uçkunkaya N, Kutlay O. Comparison of different priming techniques on the onset time and intubating conditions of rocuronium. *Eur J Anesthesiol* 2002; 19: 517-521.
 15. Miller RD. The priming principle. *Anesthesiology* 1985; 62: 381-382.
 16. Griffith KE, Joshi GP, Whitman PF, Garg SA. Priming with rocuronium accelerates the onset of neuromuscular blockade. *J Clin Anesth* 1997; 9: 204-207.
 17. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 59-74.
 18. Kaymak Ç, Başar H. Sinir kas kavşağının anatomi ve fizyolojisi. *Anesteziyoloji Reanimasyon* 2005;3 (3):109-115
 19. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anaesthesiology: Neuromuscular blocking agents*. Third ed. McGraw-Hill 2002; p 192-7
 20. Özcengiz D. Kas Gevşeticiler. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon* 2005; 3(3): 116-130
 21. Chestnut RJ, Healy TE, Harper NJ, et al. Suxamethonium- the relation between dose and response. *Anesthesia* 1989; 44: 14-18
 22. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anaesthesiology: Cholinesterase inhibitors*. Third ed. McGraw-Hill 2002; p 199-205

23. Karşlı B, Bigat Z. Sinir kas blok çeşitleri. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon 2005; 3(3): 131-135
24. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. Miller RD eds. Miller's Anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Elsevier 2005; p 481-572
25. Naguib M, Samarkandi A, Riad W, et al. Optimal dose of succinylcholine revisited. Anesthesiology 2003; 99: 1045-9.
26. Scott RP, Savarese JJ, Basta SJ, et al. Atracurium: Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the haemodynamic response. Br J Anesth 1985; 57: 550-3
27. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivakurium, atracurium and tubocurarine. Br J Anesth 1995; 75: 588-92.
28. Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: Frequency, investigation and epidemiology. Acta Anaesthesiol Scand 1994; (suppl 102): 6-10.
29. Rose M, Fisher M. Rocuronium: High risk for anaphylaxis? Br J Anaesth 2001; 86: 678-82.
30. Huizinga ACT, Vanderbrom RHG, Wierda JMKH, et al. Intubating conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium (Org 9426); a comparison with suxamethonium. Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36: 463-8
31. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RSJ, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (rocuronium) and suxamethonium. Br J Anaesth 1992; 69: 269-73
32. Karin S, Khuenl-Brady and Harald Sparr. Clinical Pharmacokinetics of Rocuronium Bromide. Clin Pharmacokinet. 1996; 31(3): 174-183
33. Aboulish E, Abboud T, Lechevalier T, et al. Rocuronium (Org 9426) for caesarean section. Br J Anaesth 1994; 73: 336-41
34. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. Anesth Analg 1993; 77: 1193-7
35. Alver F, Demiralp S. Sinir-Kas Kavşağı Monitorizasyonu ve Uyarılmış

- Yanıtlar. Anesteziyoloji Reanimasyon 2005;3 (3): 136-147
36. Crull JF. Nöromusküler Monitörizasyon. Çeviri: Özel G, Özatamer Z. İstanbul, Alemdar Ofset 1996; 7-63
 37. Mogensen JV. Neuromuscular Monitoring. In: Miller RD ed. Anaesthesia, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000;1351-66
 38. Ilkka SK. Neuromuscular Block Monitoring. In: Kirby R, Gravenstein N, Lobato E, Gravenstein J. eds. Clinical Anesthesia Practise 3th ed. Philadelphia: Elsevier 2003; p 442-51
 39. Crofts SL. Clinical Monitoring of neuromuscular function. Br J Hos Med 1992; 48: 663-40
 40. Engbaek J. Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography during anaesthesia. Dan Med Bull 1996; 43:301-16
 41. Kern SE, Johnson JO, Westenskow DR, Orr JA. An effectiveness study of a new piezoelectric sensor for train-of-four measurement. Anaesth Analg 1994; 78: 978-82
 42. Kopman AF, Chin W, Cyriac J. Acceleromyography vs. electromyography: An ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train off our stimulation. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 316-22
 43. Ali HH, Utting JH, Gray TC. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. Br J Anaesth 1970; 42: 967-78
 44. Eroğlu F, Baran Ö, Top G, Ertunç N. Midazolam-ketamin kombinasyonunun nöromusküler ve kardiyovasküler etkilerinin incelenmesi. Anestezi Dergisi 1997; 5(1): 28-32
 45. Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. Miller RD eds. Anesthesia. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000; p 412-90
 46. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (ed) Anesthesia, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 228-73
 47. Başgül E, Çeliker V. Yeniden güncellenen bir ilaç: Ketamin. Anestezi Dergisi 2004; 12 (1): 7-15
 48. Aun CST. New iv agents. Br J Anesth 1999; 83(1): 29-41

49. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile Anesthetic Agents. In: Morgan GE, Mikail MS, Murray MJ (eds) *Clinical Anesthesiology*. Newyork, Lange Medical Books / McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002; 151-77
50. Öztekin S, Gökpınar B, Katırcıoğlu K, Erhan E, Uğur G. Çocuklarda premedikasyon için oral ketamin kullanımı. *Anestezi Dergisi* 1995;3(1):37-41
51. Zilberstein G, Levy R, Rachinski M, et al. Ketamin attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002; 95: 531-6
52. Kanbak M. Ketamine in porphyria. *Anesth Analg* 1997; 54: 1395
53. Reves JG; Glass P. Lubasky D. Nonbarbiturate intravenous anesthetics (2000) Miller RD (ed) fifth edition Churchill Livingstone, s.229-72.
54. Wierda JM, Hommes FD, Nap HJ, van den Brock L. Time course of action and intubating conditions following vecuronium, rocuronium and mivacurium. *Anaesthesia* 1995; 50: 393-396
55. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during anesthesia with desflurane, sevoflurane and isofluran. *Can J Anesth* 1998; 45: 526-32
56. Andrews JI, Kumar R, Van Den Brom RHG, Olkkola KT, Roest GJ, Wright PMC. A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid-sequence induction of anaesthesia along with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 4-8
57. Munoz HR, Gonzalez AG, Dagnino JA, Gonzalez JA, Perez AE. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg* 1997;85:437-440
58. Schwarz S, İllias W, Lackner F et al. Rapid tracheal intubation with vecuronium: The priming prenciple. *Anesthesiology* 1985; 62: 388-91
59. Mirakhur RK, Lavery GG, Gibson FM, Clarke RS. İntubating conditions after vecuronium and atracurium given in divided doses (the priming technique). *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 269-73
60. Naguib M. Different priming techniques including mivacurium, accelerate the onset of rocuronium. *Can J Anaesth* 1994; 41: 902-7
61. Abdulatif M, Al-Ghamdi A, El-Sanabary M. Rokuronium priming of atracurium-induced neuromuscular blockade: the use of short priming

- intervals. *J Clin Anesth* 1996; 8: 376-81.
62. McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia* 1988; 43: 638-40
63. Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348
64. Gepts E, Camu F, Cockshott ID et al: Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1256
65. Leykin Y, Pellis T, Zannier G. Thiopental- ketamine association and low dose priming with rocuronium for rapid sequence induction of anaesthesia for elective cesareum section. *Minerva Anesthesiol.* 2006 Jul-Aug; 72(7-8): 683-8
66. Kopman AF. The Datex-Ohmeda M-NMT module: A potentially Confusing User Interface. *Anesthesiology* 2006; 104: 1109-10