

6322

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

SEZARYEN GİRİŞİMLERİNDE, İNDÜKSİYON AJANI OLARAK  
ETOMİDAT'IN MATERNAL VE NEONATAL YÖNDEN  
PENTOTAL İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Binnur SARIHASAN

UZMANLIK TEZİ

SAMSUN – 1989

T. C.  
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
Dokümantasyon Merkezi

## İÇİNDEKİLER

	<u>S A Y F A</u>
1 - GİRİŞ	1 - 2
2 - GENEL BİLGİLER	3 - 13
A) Pentotal	3 - 6
- Tarihsel gelişimi	
- Farmakolojik özellikleri	
- Kullanımı	
- Kontrendikasyonları	
B) Etomidat	6 - 10
- Tarihsel gelişimi	
- Farmakolojik özellikleri	
- Kullanımı	
- Kontrendikasyonları	
C) Apgar skoru	10
D) Nörolojik muayene	10 - 13
E) Spektroflorometre	13
F) Ultraviyole spektrofotometresi	13
3 - MATERYAL VE METOD	14 - 21
4 - BULGULAR	22 - 35
5 - TARTIŞMA	36 - 40
6 - SONUÇ	41
7 - ÖZET	42
8 - KAYNAKLAR	43 - 46

## GİRİŞ

Sezaryen girişiminin (C/S) sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemiz için bu konuda bir oran vermek mümkün olmamakla birlikte, ileri ülkelerde doğumların %15-20'sinin C/S ile yapıldığı görülmektedir (6). Bu durumda C/S girişimi en sık yapılan cerrahi girişimlerden biri olmaktadır. Özellikle acil girişimlerde asit aspirasyonu tehlikesi, anne ve yenidoğanın ayrı ayrı düşünülmesi gereği bu girişimlerin anestezisine özellik getirmektedir. C/S girişimi ile doğan bebeklerde sıkıntılı solunum sendromu olasılığının daha fazla olduğu da bilinmektedir (6,29,30). Buna bir de anestezi maddelerinin annedeki etkilerinin yansıması yolu ile indirekt ve bu maddelerin plasentadan geçerek yeni doğanda yaptıkları direkt etkiler eklendiğinde, anestezi yöntemi ve ajan seçiminin önemi daha da artmaktadır.

Anestezi yöntemi, anestezi ve kadın-doğum uzmanlarının deneyimi, C/S endikasyonu ve aciliyeti ile, annenin tercihinine göre kararlaştırılmakla birlikte olguların çoğuna genel anestezi uygulanmaktadır. Bu işlemde ideal bir ajan olmamakla birlikte, Pentotal standart indüksiyon ajanı haline gelmiştir. Ancak bu ajanın yan etkileri, özellikle de yeni doğan üzerindeki doza bağımlı depresyon yapıcı etkisi en önemli sakıncasıdır. Tiyobarbitüratlar yağda erirliklerinin yüksek olması nedeniyle plasental bariyeri hızla geçmekte ve saniyeler içinde fetal kanda saptanabilir düzeye ulaşmaktadır. Pentotal dışında propanidid (28), ketamin (9,11,13). ve yüksek doz diazepam (15) da C/S girişimlerinde indüksiyon ajanı olarak kullanılmış, ancak bu ajanların Pentotal'in yerini alacak derecede üstünlükleri saptanamamıştır.

Yeni bir indüksiyon ajanı olan Etomidat ise, hızlı ve kısa etkili olup, kardiovasküler depresan etkisi azdır (16,21,35). Bunlara ek olarak, plasental geçişi ile ilgili yeterli kaynak verileri olmamakla birlikte, hem karaciğerde esteratik yolla hızla parçalanması (5,18), hem de yağda erirliği-

nin daha az olması nedenleri ile plasental geçişinin de daha az olacağı ve yenidoğanı daha az etkileyeceği düşüncesi ile C/S girişimlerinde Etomidat'ı induksiyon ajanı olarak kullanıp, sonuçları, Pentotal ile karşılaştırmayı planladık.

Araştırmamızda, toplam 40 hastaya, 20'şer hastalık iki grup halinde 5 mg/kg Pentotal ve 0.3 mg/kg Etomidat verilerek, annede plazma ve kolostrum, yenidoğanda da göbek kordonundaki anesteziik madde düzeyleri ile yenidoğanın Apgar ve sinirsel davranış skorları belirlenerek, kaynak verileri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.



## GENEL BİLGİLER

### PENTOTAL

#### **Tarihsel Gelişim :**

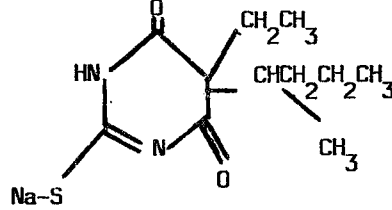
Taberu ve Volwiler (1935) barbitüratlara kükürt atomunun yerleştirilmesi ile narkoz süresinin kısalacağını görmüşlerdir. 1934'de Lundy Mayo Kliniği'nde, Wadison Wisconsin'de Pentobarbiton'un kükürtlü benzeri olan ve bugün Pentotal diye bilinen bileşiğin klinik denemesine başlamışlardır. 1935'de Jarman Pentotal'ın İngiltere'ye tanıtmıştır. Amerikan literatürüne göre bileşiğin adı Tiopenton, İngiliz literatürüne göre Tiopental, peraparat adı, ülkemizde de yaygın kullanıldığı şekliyle, Pentotal'dir.

#### **Farmakoloji (6,14,31,39,44):**

Pentotal kan-beyin bariyerini süratle geçer. Beyin omurilik sıvısındaki düzeyi plazmadaki ilaç düzeyine eşit olur. Başlangıç dozu ne kadar yüksek ise plazma konsantrasyonu o kadar yüksek olur ki bu hastanın uyku derinliğini gösterir. Plazma proteinlerine bağlanma özelliği vardır. Düşük dozda verilirse %85-90'ı bağlanır. Kalan etkin kısım azdır ve vücuttan çabuk atılır. Yüksek dozda verilirse serbest kısım fazla olur ve etkisi uzun sürer.

Pentotal, santral sinir sisteminde (SSS) hızla oluşan ve giderek artan bir depresyon oluşturur. Bu çok hızlı oluştuğu için anestezi devrelerine ait belirtiler ayırt edilmez. Solunum depresyonu belirgindir. Hasta, apne gelişmesine rağmen cerrahi uyarılara tepki gösterebilir. Pentotal'in analjezik özelliği yoktur. Ağrı ve dokunma duyusuna aşırı duyarlılık oluşturabilir.

Pentotal'in açık formülü:



Açık sarı renkte, acı lezzette ve hafif kükürt kokulu higroskopik bir tozdur. Pentotal'in sodyum tuzu suda kolaylıkla çözünür. Asit hali ise daha az çözünür. Ticari solüsyonuna kendi ağırlığının %6'sı kadar Na Karbonat ilave edilir. Taze solüsyonunun pH'sı 10.6'dır.

Enjeksiyondan 1 dk sonra dozun %90'ı SSS, kalp, karaciğer ve diğer iyi kanlanan dokulara geçer. Pentotal'in plazma eliminasyon yarı ömrü 5-12 saattir. 30 dk sonra organları terk eder. %80'i gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu tarafından tutulur. 2-3 saat sonra ilacın büyük kısmı yağ dokusunda toplanır. Bu depolanma tekrarlanan dozların etkinliğini artırması yönünden önemlidir.

Pentotal vücutta tamamen metabolize olur. Sadece %0.3 kadarı değişime uğramaksızın idrarla atılır. Esas metabolizma yeri karaciğer olmakla birlikte böbreklerin de metabolizmasında önemli rolü vardır.

Beyin oksijen kullanımını azaltır.

Yavaş verildiği zaman birkaç derin soluk ile bilinç kaybı oluşur. Pentotal'in solunum mekrezine direkt etkisine ve aynı andaki düşük karbon-dioksit tansiyonuna bağlı olarak kısa apne dönemi görülebilir. Solunum sonra döner, Pentotal verilmeye devam edilirse tamamen kaybolur. Küçük doz ve yavaş enjeksiyonda solunum depresyonu görülmez. Premedikasyon opium deriveleri ile yapılmış ise depresyon belirgindir.

Laringeal refleksler anestezi çok derin olmadıkça kaybolmaz. Hafif bir uyarıcı ile larinks spazmı gelişebilir.

Periferik damarlarda vazodilatasyon olmasına rağmen, bu durum splanknik ve renal kan damarlarındaki vazokonstrüksiyon ile kompanse olduğu için kan basıncı ve kalp dakika atım hacminde değişiklik olmaz. Eğer indüksiyon hızlı olur ve derin anestezi hemen sağlanırsa intratorasik kan hacminde bir azalma ile birlikte kalp dakika atım hacminde %25 hatta daha fazla bir düşüş olabilir. Bu değişiklik ekstremitelere kan göllenmesi ve kalbe dönen kanın azalması nedeni ile meydana gelmektedir. Bazı vakalarda ventriküler prematüre kontraksiyon ortaya çıkabilir.

Bağırsak motilitesini deprese edebilir.

750 mg üzerindeki Pentotal dozunun ve anestezi sırasındaki hipoksinin karaciğer hasarına neden olacağı bilinmektedir. Pentotal ADH salgılanması ve böbrek kan akımını azaltması nedeniyle böbreklerin idrar atılımını azaltır.

Hayvanlarda direkt veya indirekt uyarımla kas kasılması süresini uzatır, aksiyon potansiyelini düşürür. İnsanlarda 1.5 grama kadar olan dozun kaslar ve sinir-kas kavşağına etkisi bulunamamıştır.

Doğumdan hemen önce verildiğinde 45 saniye içinde fötüsde görülür, 2-3 dk sonra anne ve fötüsde eşit oranlardadır.

Fötüs solunumunu deprese edebilir. Depresyon derecesi doza, bebeğin çıkış süresine ve bebeğin matüritesine bağlıdır.

Laboratuvar bulgularında değişikliğe neden olmaz.

**Kullanımı :**

%2.5 veya 5'lik solüsyonlar halinde kullanılmalıdır. Buzdolabında saklanmalı ve daima taze hazırlanmalıdır. İntravenöz veya rektal olarak kullanılmaktadır. İ.V. olarak 5-7 mg/kg, rektal olarak 45 mg/kg kullanılır.

- 1 - Anestezi indüksiyonunda,
- 2 - Tek başına anestetik olarak,
- 3 - Diğer anestetiklerle kombine edilerek,

- 4 – Konvülsiyon tedavisinde,
- 5 – Sedasyon amacıyla,
- 6 – Rektal yol ile çocuklarda küçük cerrahi girişimler, kalp kate-terizasyonu, lomber ponksiyon girişimleri için kullanılabilir.

Poliklinik hastalarının yanında refakatçi yoksa, çocuklarda tek başına, hava yolunun yeterliliği şüpheli ise, yapacağı vazomotor depresyon nedeniyle kalp dakika atım hacminin değişmez olduğu (Mitral stenoz, Perikardit gibi) hastalıklarda hipotansiyon tehlikesi nedeni ile, kesin kontr- endikasyon olmamakla birlikte, ileri karaciğer fonksiyonu bozuk, kontrol edilememiş diyabet, koma riski olan hastalarda, Porfiria ve Distrofia Myotonika gibi solunum felci olabilecek hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **Komplikasyonları (44):**

- 1 – Her intravenöz enjeksiyon gibi enfeksiyon, hematom ve iğne kırılma riski,
- 2 – Alkalin olması nedeni ile cilt altı dokusunda nekroza neden olması,
- 3 – Yanlışlıkla intraarteriyel enjeksiyon yapılırsa hemen sonra arter spazmı ve arkasından, distalinde nabız kaybı olur. Bu yerel Norad- renalin salgılanmasına bağlıdır. Pentotal normal plazma pH'sında kristalle- şir ve arter tıkanmalarına neden olur. Distalde tromboz oluşur. Ayrıca damarın endotelyal ve subendotelyal dokusunda hasara neden olduğu belir- tilmektedir.
- 4 – Nadir olarak venöz tromboz oluşur.
- 5 – Yüksek dozda kullanıldığında solunum ve dolaşım depresyonu yapabilir.

#### **ETOMİDAT**

#### **Tarihçe (5,33,35):**

Hızlı ve kısa süreli etkiye sahip, bilincin hoş bir şekilde kaybına neden olan, minimal kardiovasküler değişiklik yapan, önemli istenmeyen

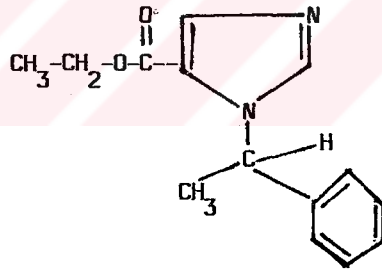


yan etkileri bulunmayan ideal bir indüksiyon ajanı araştırmaları sırasında 1965'de Goldfrei ve ark. Etomidat'ı bulmuşlardır. 1971'de Janssen ve ark. hipnotik özelliğini bildirmişlerdir. İlk klinik çalışma 1975'de Doenicke tarafından yapılmıştır. Enjeksiyon yerinde ağrı, yüzeysel tromboflebitis, myokloni ve multipl dozlarda bulantı, kusma yan etkilerinin yanında kardio-respiratuar değişikliklere neden olmaması, respiratuar fonksiyonları bozması özellikle anestezi indüksiyonunda güvenilir ve uygun olmasına neden olur.

#### Farmakoloji (5,19,33):

Etomidat hızlı, kısa etkili i.v hipnotik ajandır. İki izomere sahiptir ve yalnızca (+) izomer hipnotik özelliklere sahiptir. Sülfat şeklinde bulunur. Bolus ve infüzyon şeklinde kullanılan iki tipi vardır ve bunlar (1.8 mg/kg  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 2.2 mg/kg  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) %4.2 glikoz solüsyonunda 1 ml'de 1.5 mg Etomidat olacak şekilde çözünür.

#### Etomidat'ın açık formülü:



Methohexitalden 6 kat, Propanididden 25 kat güçlüdür. Uzun süre veriliminde hiç bir yan etki gözlenmemiştir. Etkili konsantrasyonu esansiyel doku metabolizmasını veya transmitter maddelerin up-take'ini etkilemez.

Orta derecede lipit solubl bir ajandır. Hızla, başlıca karaciğerde, ester grubunun hidrolizi ile metabolize olur. Oluşan metabolit etkisizdir. Plazma maksimal dozuna 2.6 dakikada ulaşır. Plazma yarı ömrü 29 dakika, eliminasyon hızı  $4.6 \pm 2.6$  saattir. İlacın periferik dokulara hızlı ve geniş dağılımı geniş volüm distürbisyonunu gösterir. Bu faktörler ayrıca çok kısa etki süresinden sorumludur.

İnsanda verililişinden 24 saat sonra %75'i idrarla, %10'u safra ile, %13'ü feçesle atılır.

Hızla insan plazma proteinlerine ve pH 7.4 iken %76'sı albümine bağlanır.

Saf hipnotiktir ve analjezik aktivitesi yoktur. Hipnotik etki, doz katlandığında katlanır. Tekrar dozlarda tolerans gelişmez. Ayılma zamanı anestezi süresi ile ilgilidir. 0.5 mg/kg dozda oluşan anestezi çok kısadır fakat tatminkar bilinç kaybı sağlar. 0.3 mg/kg dozda ise anestezi süresi 2 dakikadır. Aynı dozun ikinci enjeksiyonu belirgin derecede uykuda uzama oluşturur ki bu kümülatif etkiyi gösterir. Etomidat anestezisinden sonra uzun süren yorgunluk dönemi görülmez.

Elektroensefalografi(EEG)'de diffüz ve irregüler hızlı dalga aktivitesi oluşur. Birkaç saniye sonra geçici miks aktivite oluşur ve bununla birlikte yavaş dalgalar görülür. Bu, anestezinin cerrahi safhası ile uyumludur. EEG değişiklikleri başlıca neokortikal fonksiyonların bozulmasına bağlı olarak hipnotik etki gösterir. İlaç talamik bölgelere giden afferent impuls-ları yeterince bloke etmediği ve intrinsek beyin sapı elektrik aktivitesine çok küçük etkisi olduğu için analjezik etki göstermez. Etomidat enjeksiyonu ile oluşan myoklonik hareketler EEG'deki epileptiform boşalmalar ile ilgili değildir.

Gönüllülerde 0.3 mg/kg Etomidat verilerek yapılan çalışmalarda, kalp hızında %10 artma dışında hemodinamik değişiklik görülmemiştir. Halotan-Azot Protoksit veya İsofluran-Fentanil verilmiş sağlıklı gönüllülerde 0.3 mg/kg i.v Etomidat'ın myokard kontraktilesine etkisi gözlenmemiştir. Fakat myokardial O<sub>2</sub> tüketimi %14 azalmıştır. Her ne kadar myokardial yetmezlikli hastalarda hafif negatif inotropik etki gösterirse de myokard hastalarının indüksiyonunda güvenilirdir. Kardiak hastalar Etomidat ile oluşturulmuş anesteziye iyi tolerans göstermişlerdir.

Etomidat serebral kan akımını ve serebral O<sub>2</sub> tüketimini azaltır. Bu değişiklikleri arterial kan akımını azaltmadan veya serebral perfüzyon hızını azaltmadan oluşturur. 0.3 mg/kg i.v verildikten sonra serebral kan

akımında belirgin azalma saptanır. 0.2 mg/kg Etomidat verilmesi ile intrakranial basınçta belirgin azalma olur.

Solunum fonksiyonu, Etomidat'ın 0.15 mg/kg dozundan minimal etkilenir. 20-25 saniye süreli geçici apne bildirilmiştir. ASA III ve IV grubu hastalarda 0.3 mg/kg dozu arteriel PO<sub>2</sub>'yi orta derecede azaltır. Bu değişiklikler klinik olarak önemli değildir. Diazepam ile kombine edildiğinde apne insidansı %40, opiatlar ile %27'dir.

Etomidat myokloni ve diskinezi şeklinde kas hareketlerine sebep olur. Bu myoklonik kas hareketleri hafif premedike hastalarda %30 oranında oluşurken, Atropin premedikasyonu sonrası %60 oranında görülür. Diazepam sonrası ise insidans azalır. Fentanil-Etomidat-Diazepam kombinasyonu ile bu hareketler süprese olur, anestezi uzar.

Laboratuvar bulgularını değiştirmez.

Laktasyon ve gebelik sırasında kullanımı konusunda yeterli çalışma yoktur.

Kortizol ve aldosteron miktarı indüksiyondan 30-60 dakika sonra geçici olarak azalır. Adrenokortikotrop hormon artar, serum testesteron ve katekolamin seviyeleri etkilenmez.

#### **Kullanımı:**

20 ml'lik ampuller halindedir (2 mg/kg).

- 1 - Anestezi indüksiyonunda,
- 2 - Kısa cerrahi girişim yapılacak yüksek riskli hastalarda,
- 3 - Hızlı indüksiyon gerekiyorsa,
- 4 - İntrakranial basıncı artmış hastalarda,
- 5 - Elektrokonvülsif tedavide,
- 6 - Kardiyoversiyonda,

7 – Oftalmik cerrahide intraoküler basıncı azalttığı için kullanılır.

**Komplikasyonları :**

1 – Her intravenöz enjeksiyon gibi enfeksiyon, hematom, iğne kırılma riski,

2 – Enjeksiyon yerinde ağrı. Bu etki, geniş ven kullanıldığında azalır.

3 – Myokloni,

4 – EEG'de epileptiform değişiklikler.

**APGAR SKORU**

1952'de APGAR isimli bir araştırmacı tarafından ortaya atılmıştır.

Apperance

Pulse

Grimace

Activity

Respiration

kelimelerinin baş harflerinden türetilmiştir. Bu srorlamanın değerlendirilmesi aşağıdaki şekildedir.

	2	1	0
Kalp Hızı / dk	100 - 140	100'den az	0
Solunum-Ağlama	Hemen	Orta	Apne
Refleks	İyi	Orta	0
Kas Tonusu	İyi	Orta	Gevşek
Renk	Pembe	Orta	Mavi

**NÖROLOJİK MUAYENE**

Yenidoğanın nörolojik sistem değerlendirilmesi spesifik bir testle olmaktadır. Bu test belirlenen parametrelerin skorlanması sistemine dayanır.

1 – İğne batırmaya cevap: Supin pozisyonunda ayak tabanına iğne batırılıp o bacakta fleksiyon beklenir.

- 0 Yanıt yok
- 1 Zayıf ya da geç yanıt
- 2 Orta derecede yanıt
- 3 Güçlü yanıt

2 – Tonus değerlendirilmesi:

a) Baş: Ellerinden tutup oturtulur, başını tutup tutmadığına bakılır.

- 0 Başını kontrol edemiyor
- 1 Dik tutması yetersiz
- 2 Bir süre dik tutuyor sonra düşüyor
- 3 Devamlı tutabiliyor

b) Önkol: Önkol ekstansiyona getirilip aniden serbest bırakılır.

- 0 Elini geri çekmiyor
- 1 Zayıf geri çekme (Açı 45 derece)
- 2 Bariz geri çekiyor
- 3 Güçlü, hızlı geri çekme

c) Trunkal tonus: Muayene eden kişinin eli üzerine bebek yüzüstü yatırılır , horizontal olarak kaldırılır.

- 0 Baş ve ayağını kaldıramıyor
- 1 Kalça ve başın ekstansiyonu zayıf
- 2 Daha güçlü baş ve kalça ekstansiyonu
- 3 Boyun ve kalça rijit

d) Genel vücut tonusu: Subjektif değerlendirme.

- 0 Minimal ya da tonus yok
- 1 Zayıf tonus
- 2 Orta derecede tonus
- 3 Tonus kuvvetli

3 – Arama refleksi: Parmak bebeğin dudak kenarına değdirilir, ağzın o tarafa hareketi beklenir.

- 0 Yanıt yok
- 1 Sadece dudak hareketli, baş dönmüyor
- 2 Gecikmeli olarak baş ve dudak dönüyor
- 3 Güçlü baş ve dudak çevirme

4 – Emme refleksi: Küçük parmak ağza sokulur.

- 0 Yanıt yok
- 1 1-3 emme hareketi
- 2 3-10 güçlü emme hareketi
- 3 Uzun süreli güçlü emme

5 – Moro refleksi: Baş hafif fleksiyona getirilip bırakılır. Kucaklama hareketi gözlenir.

- 0 Yanıt yok
- 1 Zayıf kol hareketi
- 2 Orta derecede hızlı yanıt
- 3 Tam hızlı yanıt, kucaklama

6 – Işık refleksi: Göze aralıklı olarak ışık tutulur. Göz kırparak yanıt vermesi beklenir. Verilen stimulus sayılır.

- 0 Yanıt yok
- 1 10 stimulustan sonra cevap var
- 2 5-10 stimulus arasında cevap var
- 3 1 veya 2 stimulusa cevap var

7 – Sese yanıt: Görme alanı dışından sesli uyaran verilir.

- 0 Yanıt yok
- 1 Sese yanıt var, aktivite hafif değişik
- 2 Sese doğru başını çeviriyor, tetikte
- 3 Sese hemen yanıt, kasin arama

8 – Pozisyon: Fleksiyon hali ayakların durumu değerlendirilir.

- 0 Hareketsiz
- 1 Minimal fleksiyon var, ayaklarda yok
- 2 Ayaklarda da fleksiyon var
- 3 Kasılı durumda

9 – Uyanıklık: Gözler, yüz ifadesi ile uyaranlara cevabı kontrol edilir.

0 Yanıt yok

1 Gözler açık, dış uyaranlara aralıklı olarak cevap

2 Etrafına sürekli bakıyor, uyaranlara cevap var

3 Uyaranlara tüm refleksleri ile cevap veriyor

10– Genel görünüm: Kooperasyon, letarji hali var mı değerlendirilir.

### SPEKTROFLOROMETRE

Floresan maddenin yaydığı ışığa yoluna özel filtreler konularak, dedektörde yalnız istenilen floresan ışımının şiddetinin ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Buradan da örnekteki floresan gösteren maddenin konsantrasyonu hesap edilir. Bu aletler genellikle 350-780 milimikron aralıktaki floresan ışımaları ölçerler.

$$\text{Madde miktarı: } \frac{\text{Örnek ışımaya şiddeti} \times \text{Standart miktarı}}{\text{Standart ışımaya şiddeti}}$$

### ULTRAVİOLE SPEKTROFOTOMETRESİ (U.V):

Mor ötesi ışıklara duyarlı spektrofotometre tipidir.

Soğurma; ışık enerjisinin madde tarafından alınarak başka bir enerjiye dönüştürülmesidir. U.V ve görünür bölgede ışığın iyon ya da moleküller tarafından soğurulması değişik enerji düzeyleri arasında elektronik geçişlere neden olur. Maddenin ışığı soğurma katsayısı ne kadar yüksekse absorpsiyonu o derece yüksektir.

Maddenin belirli bir dalga boyunda absorbe ettiği ışığın ölçümü esasına dayanan bu yöntemle belirli miktarlardaki maddenin absorpsiyonları ölçülüp, kalibrasyon eğrisi çizilerek bilinmeyen miktarların tayini yapılabılır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda miyadında gebe ve C/S endikasyonu konmuş 40 hasta iki grup halinde değerlendirildi. Bebekte ilaç etkilerinin sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için ftal distress mevcut olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların yaş, kilo, endikasyon, gebelik haftası, bebek çıkış süresi, anestezi süresi Ek Tablo I ve II'de gösterildi.

20 kişilik birinci gruba indüksiyon amacıyla 5 mg/kg Pentotal ve ikinci 20 kişilik gruba 0.3 mg/kg Etomidat verildi.

Pentotal grubunda yaş ortalaması  $28.3 \pm 1.0$ , ağırlık ortalaması  $75.4 \pm 2.3$  kg, Etomidat grubunda yaş ortalaması  $28.2 \pm 1.2$ , ağırlık ortalaması  $74.2 \pm 1.8$  kg idi (Tablo I).

Pentotal grubunda ortalama gebelik haftası  $39.9 \pm 0.6$ , bebek çıkış süresi  $7.3 \pm 2.1$  dk, anestezi süresi  $57.5 \pm 7.2$  dk bulundu (Tablo II).

Etomidat grubunda ortalama gebelik haftası  $40.1 \pm 0.7$ , bebek çıkış süresi  $7.0 \pm 0.9$  dk, anestezi süresi  $49.0 \pm 6.9$  dk idi (Tablo III).

Gruplar arasında yaş, ağırlık, sezaryen endikasyonu, gebelik haftası, bebek çıkış süresi, anestezi süresi bakımından anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).



Her iki grubun C/S endikasyonları Tablo IV'de gösterilmiştir.

Pentotal grubu bebeklerin ağırlık ortalaması  $3940.0 \pm 83.5$  gr., boy ortalaması  $49.9 \pm 0.5$  cm, Etomidat grubu bebeklerin ağırlık ortalaması  $3870.0 \pm 176$  gr., boy ortalaması  $50.1 \pm 0.5$  cm idi (Tablo V).

Tablo I: Pentotal ve Etomidat Grubunda Anne Yaşı ve Kilosunun Dağılımı.

	Pentotal		Etomidat	
	Yaş	Ağırlık (kg)	Yaş	Ağırlık (kg)
En küçük değer	22	60	19	60
En büyük değer	38	103	41	92
Ortalama	28.3	75.4	28.2	74.2
Standart Hata	1.0	2.3	1.2	1.8

Tablo II: Pentotal Grubunda Gebelik Haftası, Bebek Çıkış Süresi, Anestezi Süresi Dağılımı.

	Gebelik Haftası	Bebek Çıkış Süresi (dk)	Anestezi Süresi (dk)
En küçük değer	39	2	35
En büyük değer	42	10	180
Ortalama	39.9	7.3	57.5
Standart Hata	0.6	2.1	7.2

Tablo III: Etomidat Grubunda Gebelik Haftası, Bebek Çıkış Süresi, Anestezi Süresi Dağılımı.

	Gebelik Haftası	Bebek Çıkış Süresi (dk)	Anestezi Süresi (dk)
En küçük değer	39	5	40
En büyük değer	42	9	70
Ortalama	40.1	7.0	49
Standart Hata	0.7	0.9	6.9

Tablo IV: Pentotal ve Etomidat Gruplarında C/S Endikasyonlarının Dağılımı.

	Pentotal		Etomidat	
	Vaka	%	Vaka	%
Mükerrer	12	60	12	60
Baş pelvis uyumsuzluğu	3	15	4	20
Diğer operas.nedeniyle	2	10	-	-
Kıymetli bebek	2	10	1	5
Erken membran rüptürü	1	5	2	10
Sürmatürite	-	-	1	5
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Tablo V: Pentotal ve Etomidat Grubu Bebeklerin Ağırlık ve Boy Dağılımı.

	Pentotal		Etomidat	
	Ağırlık (gr)	Boy (cm)	Ağırlık (gr)	Boy (cm)
En küçük değer	3250	47	3000	48
En büyük değer	4700	53	5000	51
Ortalama	3940.0	49.9	3870.0	50.1
Standart Hata	83.5	0.5	176	0.5

Araştırmamızda kullanılan Pentotal 500 mg veya 1 gr'lık ampullerde toz halinde olup, %2.5 solüsyonu kullanıldı.

Etomidat ise 10 ml'lik (2 mg/ml) ampuller halindedir.

Premedikasyon elektif girişimlerde, 45 dk önce, 1/2 mg Atropin (i.m), acil girişimlerde 1/4 mg Atropin (i.v) ile yapıldı. Hastalar ameliyat masasına yatırıldıktan sonra masa hafif derecede sola çevrildi. İndüksiyondan önce hastalara %100 O<sub>2</sub> verildi. Hastalar 5 mg/kg Pentotal veya 0.3 mg/kg Etomidat ile uyutulduktan sonra 2 mg/kg süksinilkolin verilerek entübe edildi. Bu sırada cerrahi işlem başlatıldı. Umbilikal kord klempe edilene kadar hastaya 2 lt/dk O<sub>2</sub> - 4 lt/dk N<sub>2</sub>O ile intermitant pozitif basınçlı ventilasyon yapıldı. Daha sonra anesteziye O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O ve %1 Halotan ile devam edildi.

Bütün örneklerin alınmasında ilaç enjeksiyonunun bitişi başlangıç noktası olarak kabul edildi.

Pentotal grubunun plazma örnekleri;

- I. örnek 5. dk
- II. " 2. saat
- III. " 4. "
- IV. " 9. "
- V. " 12. " de,

ayrıca bebek çıktıktan hemen sonra umbilikal korddan bir kan örneği alındı.

Kolostrum örnekleri ise;

- I. örnek 30. dk
- II. " 4. saat
- III. " 9. " de

alındı.

Etomidat grubunun plazma örnekleri;

- I. örnek 5. dk
- II. " 15. "
- III. " 30. "
- IV. " 1. saat
- V. " 2. " de,

ayrıca bebek çıktıktan hemen sonra umbilikal korddan bir kan örneği alındı.

Kolostrum örnekleri ise;

- I. örnek 30 dk
- II. " 2. saat
- III. " 4. " de

alındı.

Her iki grupta kolostrum örneklerinin plazma ile aynı saatlerde alınmasına dikkat edildi.

Bebegin doğumunu takibeden 1. ve 5. dakikada Apgar skorları değerlendirildi. Bebeklerin tümüne %100 O<sub>2</sub> verildi, üst solunum yolları aspire edildi. Entübasyon gerektiren bebek olmadı (Ek Tablo III).

Bebeklere 4. ve 9. saatlerde sinirsel davranış testleri yapılarak, nörolojik sistemleri Scanlon'un skörlama sistemi ile değeriendirildi (22,39) (Ek Tablo IV, V).

Alınan plazma ve kolostrum örneğinde Pentotal ve Etomidat ekstrakte edilerek, miktarları aşağıda belirtilen yöntemlerle tayin edildi.

#### **Pentotal tayin yöntemi:**

Kan, her 1 ml'si için 0.002 gr heparin konulmuş tüplere alındı, bir saat bekletilip santrifüj edildi. Ayrılan plazma -18 C derecede saklandı. Kolostrum örneği direkt olarak tüpe alındı ve -18 C derecede saklandı. Ekstraksiyon işleminden önce örnekler oda ısısında eritildi.

#### **Ekstraksiyon:**

- 1) 1 ml plazma veya kolostrum alındı.
- 2) N Heksan (98.5 ml), İsoamyl alkol (1.5 ml) karışımından 5 ml alınarak örnek üzerine konuldu.
- 3) Plazma örneği 30 dk süre ile çalkalandı (200 devir/dk). Kolostrum örneği ise 30 dk süre Fisher Sonic Dismembratör Model 300 ultrasaundunda tutularak parçalandı.
- 4) 5 dk 2000 devirde santrifüj edildi.
- 5) Üstteki kısım ikinci bir tüpe aktarıldı.
- 6) Alttaki kısım üzerine 5 ml aynı karışımından konuldu.
- 7) Plazma ve kolostrum için çalkalama ve parçalama işlemleri 15 dakika tekrarlandı.
- 8) 5 dk 2000 devirde santrifüj edildi.
- 9) Üstteki kısım 2. tüpe ilave edildi.
- 10) 2. tüp üzerine 2.5 ml 2.5 N NaOH konuldu.
- 11) 2 dk çalkalandı.
- 12) 5 dk 2000 devirde santrifüj edildi.
- 13) Alttaki fazdan SIM AMINCO SPF 500 spektroflocrometresinde 305-515 dalga boyunda okundu.

Çalışmada kör olarak 2.5 N NaOH kullanıldı. 10 mg Pentotal 0.1 N NaOH ile (3 ml) eritilip distile su ile 100 ml'ye tamamlandıktan sonra bu karışımdan 0.1 ml alınıp, 2.5 N NaOH ile 4 ml'ye tamamlanıp standart olarak kullanıldı (4 ml standartta 6 mikrogram Pentotal mevcuttu).

$$\text{Madde miktarı : } \frac{\text{Örnek ışımaya şiddeti} \times \text{Standart madde miktarı}}{\text{Standart ışımaya şiddeti}}$$

formülü yardımı ile miktar tayini yapıldı.

#### **Etomidat tayin yöntemi:**

Kan, her 1 ml için 0.002 gr Heparin ve esteraz aktivitesini inhibe etmek üzere 10 mikrolitre Potasyum florür konulmuş tüplere alındı. Kanlar 1 saat bekletilip, santrifüj edildi, ayrılan plazma -18 C derecede saklandı.

Kolostrum örnekleri direkt olarak tüpe alınıp -18 C derecede saklandı. Ekstraksiyon işleminden önce örnekler oda ısısında eritildi.

#### **Ekstraksiyon:**

- 1) 1 ml plazma veya kolostrum alındı.
- 2) Üzerine 2 ml Pentan konuldu.
- 3) 2 dk vortekslendi.
- 4) Üstteki kısım ikinci tüpe alındı.
- 5) Altta kalan kısım üzerine 3 ml Pentan konuldu.
- 6) 1 dk vortekslendi.
- 7) 5 dk 2000 devirde santrifüj edildi.
- 8) Üstteki kısım 2. tüpe aktarıldı.

10) 2. tüpteki fazdan VARIAN DMS 100 spektrofotometresinde 235 dalga boyunda absorbansı okundu. Daha önceden belirli dozlarda hazırlanmış standartlarla elde edilen kalibrasyon eğrisinde absorbans değeri yerine konularak miktar tayinine gidildi.

Çalışmada kör olarak, Etomidat olmayan plazmadan ekstraksiyon işlemi yapılarak elde edilen faz kullanıldı.

Standart

Stok 1: 1 ml Etomidat + 1 ml Metanol (1 ml'de 1 mg Etomidat).

Stok 2: 1 cc stok 1 + 499 ml Metanol (1 ml'sinde 1 mikrogram Etomidat).

Stok 1'den 50 ngr, 100 ngr, 500 ngr, 1000 ngr, 1500 ngr ve 2000 ngr'lık standartlar hazırlandı (Pentan ile 4 ml'ye tamamlandı). 235 dalga boyunda standartların absorbanı okunarak kalibrasyon eğrisi çizildi.

Her iki grubun tayin edilen ilaç miktarlarının ortalamaları alındı. Student t testi ile ard arda gelen değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve önemlilik dereceleri saptandı.



## BULGULAR

Pentotal ve Etomidat kullanılan 40 hastada plazma, umbilikal kord ve kolostrumdaki ilaç düzeyleri Apgar skorları, nörolojik sistem skorları tablolar ve grafikler halinde sunuldu.

Pentotal grubunda plazma, umbilikal kord ve kolostrumdaki düzeyler (Ek Tablo VI, Şekil 1):

Plazmada:

5. dk	6.09 ± 0.4	µgr/ml
2. saat	2.64 ± 0.3	"
4. saat	1.35 ± 0.2	"
9. saat	0.86 ± 0.1	"
12. saat	0.59 ± 0.1	"

Umbilikal kordda:

4.72 ± 0.4 "

Kolostrumda:

30. dk	1.98 ± 0.2	"
4. saat	0.91 ± 0.1	"
9. saat	0.59 ± 0.1	"

bulundu.

Etomidat grubunda plazma, umbilikal kord ve kolostrumdaki düzeyler (Ek Tablo VII, Şekil 2):

Plazmada:

5. dk	1242.0 ± 146.3	ngr/ml
15. dk	434.0 ± 82.6	"



30. dk	64.25 ± 10.2	ngr/ml
1. saat	7.0 ± 2.6	"
2. saat	0	

Umbilikal kordda:

51.75 ± 10.3	"
--------------	---

Kolostrumda:

30. dk	79.3 ± 21.5	"
2. saat	16.25 ± 4.1	"
4. saat	0	

bulundu.

Pentotal grubunun 9. saat ( $0.86 \pm 0.1 \mu\text{gr/ml}$ ) ile 12. saat ( $0.59 \pm 0.1 \mu\text{gr/ml}$ ), Etomidat grubunun 30. dk ( $64.25 \pm 10.2 \text{ ngr/ml}$ ) ile 1. saat ( $7.0 \pm 2.6 \text{ ngr/ml}$ ) ve 1. saat ( $7.0 \pm 2.6 \text{ ngr/ml}$ ) ile 2. saat (0) plazma düzeyleri arasındaki fark belirgin, Pentotal grubunun 5. dk ( $6.09 \pm 0.4 \mu\text{gr/ml}$ ) ile 2. saat ( $2.64 \pm 0.3 \mu\text{gr/ml}$ ), 2. saat ( $2.64 \pm 0.3 \mu\text{gr/ml}$ ) ile 4. saat ( $1.35 \pm 0.2 \mu\text{gr/ml}$ ) ve Etomidat grubunun 15. dk ( $434.0 \pm 82.6 \text{ ngr/ml}$ ) ile 30. dk ( $64.25 \pm 10.2 \text{ ngr/ml}$ ) arasındaki fark çok belirgindi. Etomidat grubunun 5. dk ( $1242.0 \pm 146.3 \text{ ngr/ml}$ ) ile 15. dk ( $434.0 \pm 82.6 \text{ ngr/ml}$ ) plazma düzeyleri arasındaki fark ise en belirgindi (Tablo VI).

Pentotal grubunun 5. dk plazma düzeyi ( $6.09 \pm 0.4 \mu\text{gr/ml}$ ) ile umbilikal kord düzeyi ( $4.72 \pm 0.4 \mu\text{gr/ml}$ ) arasındaki fark belirgin, Etomidat grubunun 5. dk plazma düzeyi ( $1242.0 \pm 146.3 \text{ ngr/ml}$ ) ile umbilikal kord düzeyi ( $51.75 \pm 10.3 \text{ ngr/ml}$ ) arasındaki fark en belirgindi (Tablo VII).

Pentotal grubunun 30. dk ( $1.98 \pm 0.2 \text{ gr/ml}$ ) ile 4. saat ( $0.91 \pm 0.1 \mu\text{gr/ml}$ ) ve 4. saat ( $0.91 \pm 0.1 \mu\text{gr/ml}$ ) ile 9. saat ( $0.59 \pm 0.1 \mu\text{gr/ml}$ ) kolostrom düzeyleri arasındaki farklar belirgindi (Tablo VIII).

Etomidat grubunun 30. dk ( $79.3 \pm 21.5 \text{ ngr/ml}$ ) ile 2. saat ( $16.25 \pm 4.1 \text{ ngr/ml}$ ) ve 2. saat ( $16.25 \pm 4.1 \text{ ngr/ml}$ ) ile 4. saat (0) kolostrum düzeyleri arasındaki fark belirgindi (Tablo IX).

Tablo VI: Pentotal ve Etomidat Gruplarının Ard Arda Gelen Plazma Örneklerindeki Düzeyleri.

Süre	Pentotal ( $\mu$ gr/ml)	Etomidat (ngr/ml)
5. dk	6.09 $\pm$ 0.4 **	1242.0 $\pm$ 146.3 ***
15. dk	-	434.0 $\pm$ 82.6 **
30. dk	-	64.25 $\pm$ 10.2 *
1. saat	-	7.0 $\pm$ 2.6 *
2. saat	2.64 $\pm$ 0.3 **	0
4. saat	1.35 $\pm$ 0.2 **	-
9. saat	0.86 $\pm$ 0.1 *	-
12. saat	0.59 $\pm$ 0.1	-

\*  $p < 0.05$  Pentotal grubunun 9-12. saat, Etomidat grubunun 30.dk-1.-2. saat plazma düzeyleri arasındaki fark belirgin.

\*\*  $p < 0.01$  Pentotal grubunun 5. dk-2. saat, 2.-4. saat ve Etomidat grubunun 15.-30. dk plazma düzeyleri arasındaki fark çok belirgin.

\*\*\*  $p < 0.001$  Etomidat grubunun 5.-15. dk düzeyleri arasındaki fark en belirgin.

Tablo VII: Pentotal ve Etomidat'ın 5. dk ve Umbilikal Kord Düzeyleri.

n	Plazma (5. dk)	Umbilikal kord
Pentotal( $\mu$ gr/ml) 20	6.09 $\pm$ 0.4 *	4.72 $\pm$ 0.4
Etomidat(ngr/ml) 20	1242.0 $\pm$ 146.3 **	51.75 $\pm$ 10.3

\*  $p < 0.05$  Pentotal grubunun 5. dk plazma ile umbilikal kord düzeyleri arasındaki fark belirgin.

\*\*  $p < 0.001$  Etomidat grubunun 5. dk plazma ile umbilikal kord düzeyleri arasındaki fark en belirgin.

Tablo VIII: Pentotal Grubunun Ard Arda Gelen Kolostrum Düzeyleri.

	Pentotal ( $\mu\text{gr/ml}$ )
30. dk	1.98 $\pm$ 0.2 *
4. saat	0.91 $\pm$ 0.1 *
9. saat	0.59 $\pm$ 0.1

\*  $p < 0.01$  Pentotal grubunun 30.dk - 4. saat ve 4. - 9. saat kolostrum düzeyleri arasındaki fark çok belirgin.

Tablo IX: Etomidat Grubunun Ard Arda Gelen Kolostrum Düzeyleri.

	Etomidat (ngr/ml)
30. dk	79.3 $\pm$ 21.5 *
2. saat	16.25 $\pm$ 4.1 *
4. saat	0

\*  $p < 0.01$  Etomidat grubunun 30. dk - 2. saat ve 2. - 4. saat kolostrum düzeyleri arasındaki fark çok belirgin.

Pentotal grubunun 9.saat ( $0.86 \pm 0.1 \mu\text{gr/ml}$ ) plazma düzeyi ile 4. saat ( $0.91 \pm 0.1 \mu\text{gr/ml}$ ) kolostrum düzeyi ve 12. saat ( $0.59 \pm 0.01 \mu\text{gr/ml}$ ) plazma düzeyi ile 9.saat ( $0.59 \pm 0.1 \mu\text{gr/ml}$ ) kolostrum düzeyi, Etomidat grubunun 30. dk ( $64.25 \pm 10.2 \text{ ngr/ml}$ ) plazma düzeyi ile 30.dk ( $79.3 \pm 21.5 \text{ ngr/ml}$ ) kolostrum düzeyleri birbirine yakındı. 2. saat plazma ve 4. saat kolostrumda Etomidat miktarı ölçülemedi (Tablo X, Şekil 1, 2).

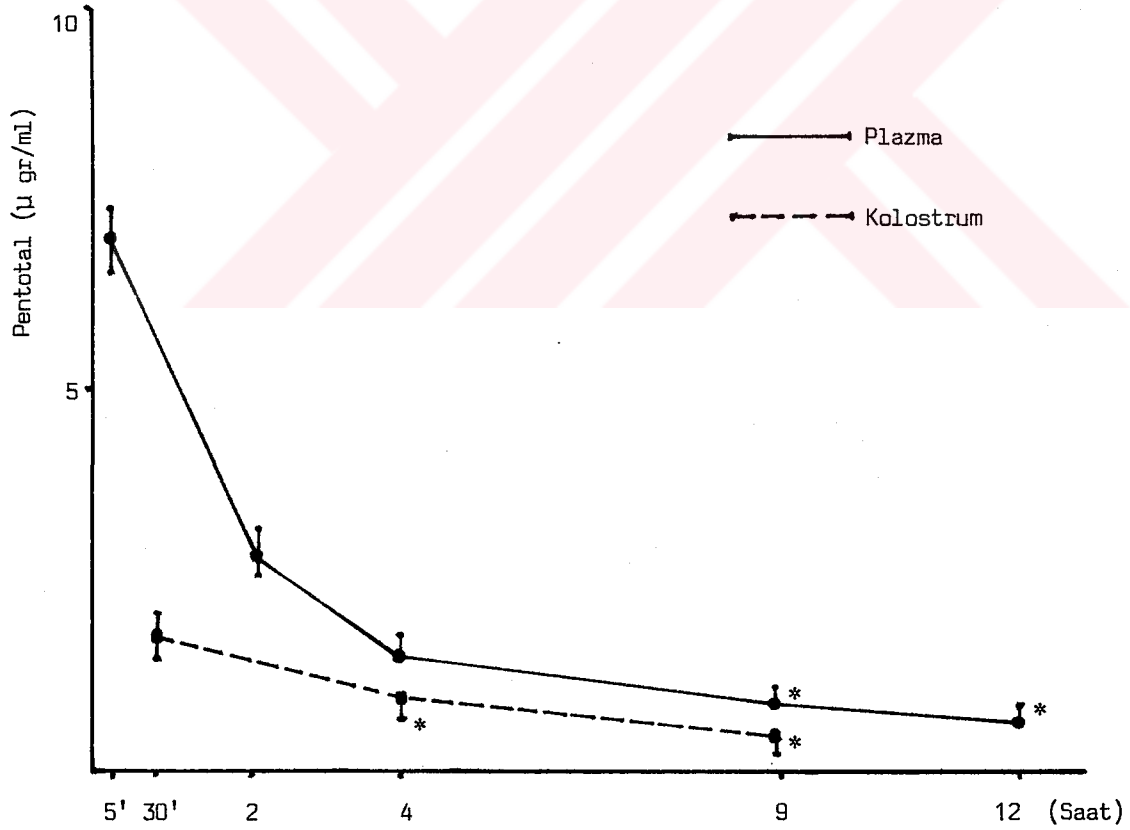
Pentotal grubunun 1. dk ( $6.1 \pm 1.99$ ) Apgar skoru ile Etomidat grubunun 1.dk ( $8.2 \pm 1.93$ ) Apgar skoru arasındaki fark belirgin, Pentatol grubunun 5.dk ( $9.15 \pm 1.08$ ) Apgar skoru ile Etomidat grubunun 5. dk ( $9.75 \pm 0.91$ ) Apgar skoru arasındaki fark önemsizdi (Tablo XI).

Tablo X: Pentotal ve Etomidat Gruplarında Plazma ve Kolostrum Düzeylerinin Birbirine Yakın Olduğu Örnekler.

Pentotal ( µgr/ml)			
Plazma		Kolostrum	
9. Saat	0.86±0.1 *	4. Saat	0.91±0.1
12. Saat	0.59±0.1 *	9. Saat	0.59±0.1

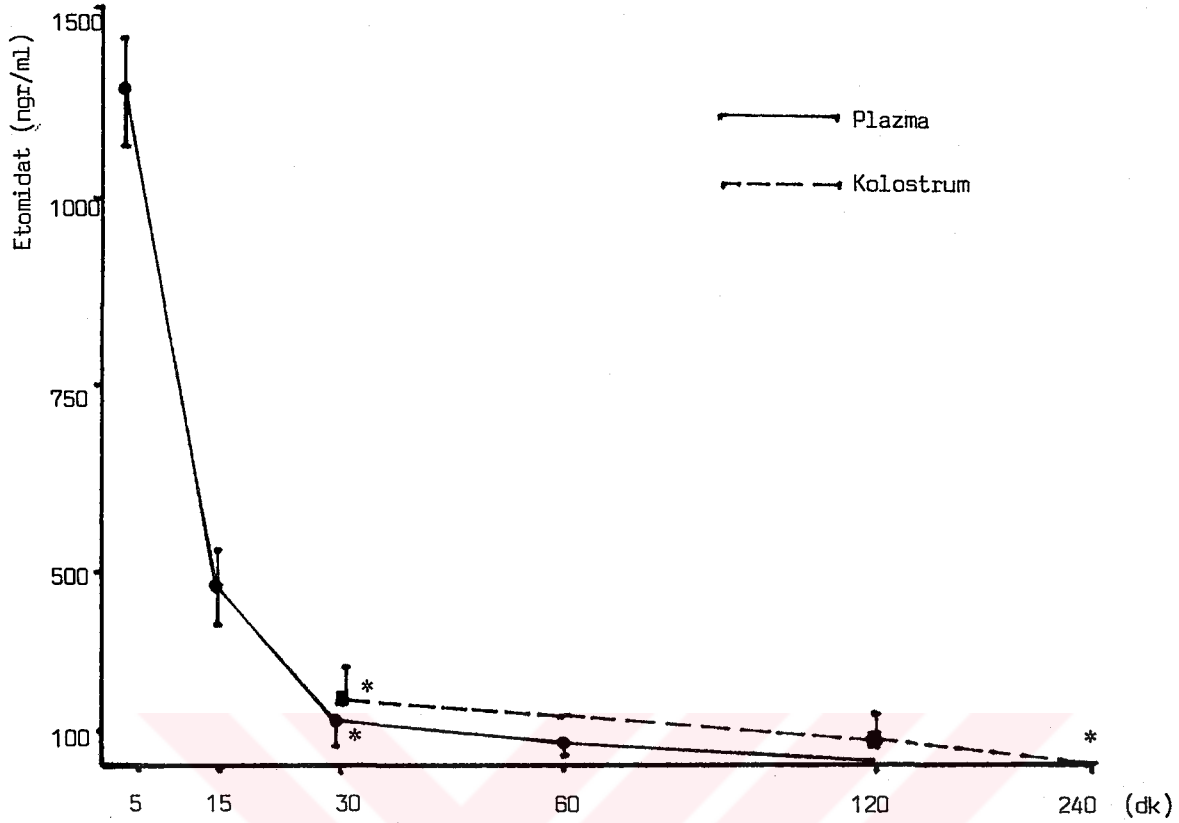
  

Etomidat (ngr/ml)			
Plazma		Kolostrum	
30. dk	64.25±10.2 *	30. dk .	79.3±21.5
2.Saat	0	4.Saat	0



Şekil 1. Pentotal Grubunda Değişik Saatlerde Alınan Plazma ve Kolostrum Düzeyleri Ortalamalarının Grafiklenmesi.

\* p>0.05 Pentotal grubunun 9.saat plazma ile 4. saat kolostrum düzeyleri ve 12. saat plazma ile 9. saat kolostrum düzeyleri arasındaki fark belirgin değil.



Şekil 2. Etomidat Grubunda Değişik Saatlerde Alınan Plazma ve Kolostrum Düzeyleri Ortalamalarının Grafikleşmesi.

\*  $p > 0.05$  Etomidat grubunun 30.dk plazma ve kolostrum düzeyleri ile 2.saat plazma ve 4. saat kolostrum düzeyleri arasındaki fark belirgin değil.

Tablo XI: Pentotal ve Etomidat Gruplarında 1. ve 5. dk Apgar skorları.

	1. dakika	5. dakika
Pentotal	6.1 ± 1.99	9.15 ± 1.08
Etomidat	8.2 ± 1.93 *	9.75 ± 0.91 **

\*  $p < 0.05$  Pentotal ve Etomidat gruplarının 1. dk Apgar skorları arasındaki fark belirgin.

\*\*  $p > 0.05$  Pentotal ve Etomidat gruplarının 5. dk Apgar skorları arasındaki fark belirgin değil.

Pentotal grubunun sinirsel davranış testlerinde 4. saat yüksek skoru ( $4.05 \pm 0.74$ ) ile Etomidat grubunun 4. saat yüksek skoru ( $6.35 \pm 0.54$ ) arasındaki fark Etomidat grubu lehine ve 9. saat Pentotal grubu yüksek skoru ( $6.3 \pm 0.93$ ) ile Etomidat grubu yüksek skoru ( $8.95 \pm 0.47$ ) arasındaki fark Etomidat lehine belirgindi (Tablo XII).

Tablo XII: Pentotal ve Etomidat Gruplarının 4. ve 9. Saatteki Sinirsel Davranış Cevaplarının Ortalaması.

	4. saat		9. saat	
	Düşük Skor	Yüksek Skor	Düşük Skor	Yüksek Skor
Pentotal	$7.95 \pm 0.74$	$4.05 \pm 0.74$	$5.5 \pm 0.95$	$6.3 \pm 0.93$
Etomidat	$5.65 \pm 0.54$ *	$6.35 \pm 0.54$ **	$3.05 \pm 0.47$ *	$8.95 \pm 0.47$ **

\*  $p < 0.05$  4. ve 9. saatte gruplar arasındaki düşük skor farkı anlamlı.

\*\*  $p < 0.05$  4. ve 9. saatte gruplar arasındaki yüksek skor farkı Etomidat lehine anlamlı.

Ek Tablo I: Pentotal Grubu Hastaların Yaş, Kilo, Endikasyon, Gebelik Haftası, Bebek Çıkış Süresi, Anestezi Süresi.

No	Hasta	Yaş	Kilo	Endikasyon	Gebelik Haftası	Bebek çıkış süresi	Anestezi Süresi
1	Ş.D.	38	69	Diğer op. nedeniyle	40	70	45
2	N.G.	37	72	Kıymetli bebek	40	5	35
3	A.Ç.	29	103	Mükerrer	40	5	40
4	T.A.	29	79	Mükerrer	40	7	65
5	N.A.	25	64	Mükerrer	40	7	50
6	H.C.	24	66	Diğer op. nedeniyle	42	10	50
7	N.B.	35	60	Mükerrer	39	8	45
8	A.Ş.	24	77	Erken membran rüptürü	40	7	45
9	E.İ.	22	77	Mükerrer	40	10	105
10	E.E.	22	60	Mükerrer	40	7	45
11	C.K.	26	88	Mükerrer	40	2	20
12	S.K.	35	80	Mükerrer	39	10	60
13	K.Y.	30	72	Mükerrer	40	9	180
14	Ş.Y.	29	72	Baş-pelvis uy.	39	9	40
15	S.D.	28	84	Mükerrer	40	8	55
16	N.K.	26	76	Baş-pelvis uy.	40	8	80
17	F.D.	25	68	Mükerrer	40	9	60
18	H.B.	29	90	Kıymetli bebek	40	9	50
19	D.B.	25	72	Baş-pelvis uy.	39	5	40
20	H.K.	28	80	Mükerrer	40	5	40

Ek Tablo II: Etomidat Grubu Hastaların Yaş, Kilo, Endikasyon, Gebelik Haftası, Bebek Çıkış Süresi, Anestezi Süresi.

No	Hasta	Yaş	Kilo	Endikasyon	Gebelik haftası	Bebek çıkış süresi	Anestezi Süresi
1	N.Ş.	26	64	Baş-pelvis uy.	40	7	40
2	B.U.	31	72	Erken membran rüptürü	40	8	50
3	L.E.	24	72	Mükerrer	40	8	50
4	L.B.	24	75	Mükerrer	40	7	55
5	S.E.	25	71	Mükerrer	40	6	60
6	S.B.	28	70	Mükerrer	40	7	55
7	S.T.	24	67	Mükerrer	40	8	45
8	S.Ö.	26	70	Baş-pelvis uy.	40	7	40
9	F.A.	32	75	Mükerrer	40	7	45
10	M.A.	41	75	Mükerrer	40	7	45
11	İ.Ö.	28	90	Mükerrer	40	7	45
12	Ü.Ş.	35	76	Kıymetli bebek	40	8	45
13	A.K.	20	92	Mükerrer	40	5	45
14	G.T.	31	60	Mükerrer	40	7	45
15	D.G.	30	75	Sürmatür	42	7	50
16	S.U.	26	68	Mükerrer	42	6	70
17	E.İ.	38	80	Mükerrer	40	7	45
18	E.D.	27	70	Baş-pelvis uy.	40	9	50
19	M.T.	19	80	Baş-pelvis uy.	40	8	50
20	D.Z.	29	83	Erken membran rüptürü	39	5	50



Ek Tablo III: Pentotal ve Etomidat Gruplarında Doğan Bebeklerin  
Apgar Değerleri.

Bebek	Pentotal		Etomidat	
	1 dk.	5. dk	1. dk	5. dk
1	5	9	1	6
2	3	8	9	10
3	5	10	9	10
4	9	10	9	10
5	9	10	9	10
6	9	10	8	10
7	6	10	9	10
8	7	10	8	10
9	8	10	9	10
10	6	9	9	10
11	7	10	5	9
12	6	8	8	10
13	6	10	8	10
14	4	7	9	10
15	4	8	7	10
16	3	7	9	10
17	8	10	9	10
18	9	9	9	10
19	4	8	9	10
20	9	10	9	10
Ortalama	6.1	9.1	8.1	9.7
Standart Hata	1.9	1.1	1.9	0.9

Ek Tablo IV: Pentotal Grubunda, Bebeklerin Sinirsel Davranış Testlerinin Pozitif Sonuçları ve Yüzdeleri.

	4. Saat				5. Saat			
	Düşük Skor		Yüksek Skor		Düşük Skor		Yüksek Skor	
	+	%	+	%	+	%	+	%
İğne bat. cevap	11	55	9	45	8	40	12	60
Tonus								
Baş	14	70	6	30	11	55	9	45
Kol	10	50	10	50	6	30	14	70
Gövde	13	65	7	35	10	50	10	50
Genel	14	70	6	30	10	50	10	50
Arama	17	35	3	15	8	40	12	60
Emme	16	80	4	20	12	60	8	40
Moro	6	30	14	70	4	20	14	70
Işığa yanıt	14	70	6	30	11	55	9	45
Sese yanıt	17	85	3	15	14	70	6	30
Uyanıklık	13	65	7	35	9	45	11	55
Genel	13	65	7	35	11	55	9	45

Ek Tablo V: Etomidat Grubunda, Bebeklerin Sinirsel Davranış Testlerinin Pozitif Sonuçları ve Yüzdeleri.

	4. Saat				9. Saat			
	Düşük Skor		Yüksek Skor		Düşük Skor		Yüksek Skor	
	+	%	+	%	+	%	+	%
İğne bat. cevap	10	50	10	50	-	-	20	100
Tonus Baş	8	40	12	60	2	10	18	90
Kol	2	10	18	90	2	10	18	90
Gövde	16	80	4	20	8	40	12	60
Genel	10	50	10	50	10	50	10	50
Arama	18	90	2	10	16	80	4	20
Emme	18	90	2	10	14	70	6	80
Moro	6	30	14	70	4	20	16	80
Işığa yanıt	14	70	6	30	4	20	16	80
Sese yanıt	16	80	4	20	6	30	14	70
Uyanıklık	2	10	18	90	10	50	10	50
Genel	2	10	18	90	8	40	12	60

Ek Tablo VI: 20 Hastanın Plazma, Umbilikal Kord ve Kolostrumundaki Pentotal Düzeyleri ( $\mu\text{gr/ml}$ ).

	Umbilikal kord	Plazma					Kolostrum		
		5.dk	2.Saat	4.Saat	9.saat	12.saat	30.dk	4.saat	9. saat
Ş.D.	4.4	6.09	2.14	1.4	0.9	0.88	1.6	0.82	0.35
N.G.	2.76	4.8	1.55	0.66	0.42	0.3	1.4	0.75	0.5
A.Ç.	3	5	1.8	0.12	0.8	0.6	1	0.94	0.85
T.A.	3.2	6	2.75	1.2	0.8	0.5	2.6	1.2	0.36
M.A.	4.2	6.3	2.69	1.4	0.7	0.32	1.4	1.3	1.27
H.C.	8	8.7	7.05	3.7	0.74	0.8	1.3	1.2	0.94
N.B.	3.46	5.33	3.52	1.36	1.30	0.62	0.68	0.4	0.3
A.Ş.	4.82	4.9	2.5	1.63	1.04	0.8	1.96	1.04	0.3
E.İ.	10.2	12.1	2.3	1.8	1.4	0.9	2.1	0.8	0.52
E.E.	5.9	6.7	1.21	1.09	0.9	1.27	0.6	0.48	0.46
C.K.	6.5	7	1.38	0.94	0.44	0.3	0.31	0.28	0.25
S.K.	6.42	7.32	2.04	2.1	1.14	0.42	2.9	0.89	0.36
K.Y.	4	5	3.67	1.7	1.16	0.6	2.2	1.2	0.8
Ş.Y.	4.2	4.3	2.9	1.4	1	0.34	2.1	1.9	1.4
S.D.	3.9	4.51	3	1.3	0.76	0.43	2.7	0.9	0.43
N.K.	5.1	5.6	2.5	1	0.6	0.28	4.3	0.9	0.5
F.D.	2.3	5.8	1.9	0.9	0.45	0.35	1	0.5	0.4
H.B.	2.9	4	1.5	1.2	1	0.72	1.9	0.7	0.7
D.B.	4.8	6.32	5.6	1.7	1.3	0.9	4.7	0.84	0.4
H.K.	4.46	5.35	0.88	0.53	0.51	0.47	3	1.3	0.8
Ortalama	4.72	6.09	2.64	1.35	0.86	0.59	1.98	0.91	0.59
St.Hata	0.4	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1

Ek Tablo VII: 20 Hastanın Plazma, Umblikal Kord ve Kolostrumundaki Eto-  
midat düzeyleri (ngr/ml).

	Umblikal kord	Plazma					Kolostrum		
		5.dk	15.dk	30.dk	1.saat	2.saat	30.dk	2.saat	4.saat
N.Ş.	20	350	250	15	0	0	45	0	0
B.U.	105	980	760	140	35	0	50	20	0
L.E.	110	2000	490	50	20	0	75	25	0
D.B.	85	2000	100	0	0	0	180	40	0
S.E.	0	1020	120	90	20	0	74	0	0
S.B.	45	720	80	40	0	0	80	0	0
S.T.	0	590	350	75	0	0	15	0	0
S.Ö.	75	850	130	45	0	0	40	20	0
F.A.	30	1000	780	130	0	0	0	0	0
M.A.	0	600	160	85	0	0	200	40	0
İ.Ö.	45	640	0	0	0	0	35	10	0
Ü.Ş.	50	740	170	0	0	0	90	40	0
A.K.	70	2300	1400	100	15	0	102	0	0
G.T.	40	1900	740	70	30	0	50	30	0
D.G.	35	1800	690	50	0	0	420	60	0
S.U.	30	2500	1020	90	0	0	0	0	0
E.İ.	45	1850	450	105	20	0	0	0	0
E.D.	0	1080	540	145	0	0	50	20	0
M.T.	60	700	350	25	0	0	50	0	0
D.Z.	190	1220	100	20	0	0	30	20	0
Ortalama	51.75	1242.0	434.0	64.25	7.0	0	79.3	16.25	0
St.Hata	10.3	146.3	82.6	10.24	2.6	0	21.5	4.1	0

## TARTIŞMA

Sezaryen girişiminde hem anne, hem bebek yönünden ideal niteliklere sahip bir indüksiyon ajanı arayışı sürmektedir. Hızlı ve kısa etkili bir i.v indüksiyon ajanı olan Etomidat'ın, klinik ve farmakolojik özelliklerine ilişkin birçok araştırma yapılmıştır. Ancak obstetrik anesteziye kullanımına ilişkin bulgular yetersizdir.

Araştırmamızda bu konuyu aydınlığa kavuşturmak ve ideal olmamakla birlikte sezaryen girişimlerinde standart bir indüksiyon ajanı haline gelmiş olup çok iyi tanınan bir ilaç olan Pentotal'i karşılaştırmayı planladık.

Bizim bulgularımızın kendi aralarında ve kaynak verileri ile karşılaştırılmaları sonucunda Etomidat'ın da bu girişimlerde güvenle kullanılabilceği kanısına vardık.

Pentotal kısa etkili bir hipnotik ajan olup plazma eliminasyon yarı ömrü 5-12 saattir (44). Çalışmamızda Pentotal'in plazma düzeylerine bakıldığında enjeksiyondan sonra 5. dk, 2, 4, 9 ve 12. saatlerde alınan örneklerde sırası ile  $6.09 \pm 0.4$ ,  $2.64 \pm 0.3$ ,  $1.35 \pm 0.2$ ,  $0.86 \pm 0.1$  ve  $0.59 \pm 0.1$   $\mu\text{gr/ml}$  olduğu görüldü. Bu düzeyler arasında bir önceki değere göre anlamlı farklılık vardı. Ancak Pentotal düzeylerinin hızla düşmesine karşılık 12. saatte de plazmada hala oldukça yüksek düzeyde Pentotal mevcut olduğu görüldü. Pentotal'in plazma düzeyine ilişkin diğer çalışmalarda da, Jailer ve ark. (23,24) 90. dk'da enjekte edilen Pentotal'in %20'sinin, Brodie ve ark. da (3) 2. saatte %15'inin plazmada bulunduğunu, Andersen ve ark. (1) Pentotal'in 36. saate kadar plazmada saptanabilir düzeyde olduğunu bildirmektedir.

Etomidat imidazol grubundan, çok kısa etkili, plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama 4.6 saat olan, barbitürat olmayan hipnotik bir ajandır(5). Etkisinin çok kısa oluşunda esteratik yol ile yıkımı rol oynamaktadır. Esteratik aktivite, alınan örneklerdeki ilaç düzeyinin de hızla düşmesine yol açmaktadır (43). Bu nedenle bizim çalışmamızda da hasta kanı heparinize tüpe alınmadan önce, tüp içine, koruyucu olarak 10 ml kan için 10 µit doymuş potasyum florür konulmuştur. Etomidat düzeyi High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ve Gas Chromatography (GC) yöntemleri ile hassas olarak ölçülebilmektedir (2,20,40). Ancak HPLC daha hızlı ve basit bir yöntemdir. GC yöntemi ile bir ölçüm süresi 4 saat iken, HPLC ile 1.5 saattir (40). Biz ekstraksiyon için Ellis ve Beck'in HPLC için yayınladıkları yöntemi kullandık (12). Madde tayininde ise HPLC gibi ultraviyole dedektörü esasına dayanan U.V spektrofotometresinden yararlandık (41). Bu yolla, bir örneğin ekstraksiyon ve tayin işlemleri 1-1.5 saatte tamamlanabilmektedir.

Plazma Etomidat düzeyleri 5, 15, 30, 60 ve 120. dk örneklerinde sırası ile  $1242.0 \pm 146.3$ ,  $434.0 \pm 82.6$ ,  $64.25 \pm 10.24$ ,  $7.0 \pm 2.6$  ngr/ml olup, 120. dk'da ise ölçülemeyecek düzeye indi. Etomidat'ın plazmadan hızlı kaybolduğu ve ardarda gelen örnekler arasında çok anlamlı fark olduğu görüldü. Doenicke ve ark. da (8) 60. dk plazma Etomidat düzeyini 2 ngr/ml olarak belirtmektedir.

Pentotal plasenta bariyerini hızla geçmektedir (7,15,26,32). Kaynak verilere göre enjekte edilen Pentotal 45 saniyede fötal kanda saptanmakta (15), 2-3 dk içinde maternal ve fötal düzeyler eşitlenmektedir (14,15). Bizim çalışmamızda fötal örnek alınmamıştır. Ancak umbilikal kord klemplendikten hemen sonra (ort.  $7.3 \pm 2.1$  dk) alınan kord kanındaki Pentotal düzeyi  $4.72 \pm 0.4$  µgr/ml olarak bulunmuştur. Buna en yakın maternal plazma örneği ise 5. dk olup bu sıradaki Pentotal düzeyi  $6.09 \pm 0.4$  µgr/ml idi (umbilikal/maternal ilaç düzeyi oranı: 1/1.3).

Umbilikal korddaki Pentotal düzeyine ilişkin verilerimiz de Finster ve ark. (14) ile Flowers ve Hill'in (15) sonuçları ile uyumludur.

Umbilikal korddaki Etomidat düzeyini belirten bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda umbilikal korddaki Etomidat düzeyi (ort 7.0 ± 0.9 dk sonra) 51.7 ± 10.3 ngr/ml olup, buna en yakın maternal plazma örneği olan 5. dk'daki değer 1242.0 ± 146.3 ngr/ml idi (umbilikal/maternal ilaç düzeyi oranı 1/24). Maternal plazma düzeyi ile umbilikal düzey arasında çok önemli farklılık vardı (p < 0.001).

Maternal dolaşımdaki ilaç memeye ulaşmakta ve glandüler epitel-den passif diffüzyonla süte geçmektedir (1). Çalışmamızda kolostrumda, enjeksiyonu izleyen 30. dk, 4 ve 9. saatlerde Pentotal düzeyleri sırası ile 1.98 ± 0.2, 0.91 ± 0.1 ve 0.59 ± 0.1 µgr/ml olarak bulundu. Plazmadaki Pentotal düzeyleri ise 4. saatte 1.35 ± 0.2 ve 9. saatte 0.86 ± 0.1 µgr/ml olup kolostrum/plazma oranları sırası ile 0.67 ve 0.68 idi. Andersen ve ark (1) da aynı zamanlarda alınan plazma ve kolostrum örneklerinde kolostrumdaki barbitürat düzeyinin plazmadan daha düşük olduğunu ve bu oranın 1'den küçük olduğunu saptamışlardır.

Etomidat'ın 30. dk ve 2. saatteki kolostrum düzeyleri 79.3 ± 21.5 ve 16.25 ± 4.1 ngr/ml olup, 4. saatte saptanamayacak miktarda idi. 30.dk'da plazma Etomidat düzeyi 64.25 ± 2.0 ngr/ml olup, 2. saatte plazmada saptanamayacak düzeye inmişti. 30. dk'da kolostrum/plazma düzeyleri arasındaki oran, kolostrumdaki düzey daha fazla olmak üzere 1.2 idi. Etomidat bütün plazma örneklerinde 2. saatte kaybolurken, bu saatte kolostrumda, örneklerin yarısına yakınında (9/20) sifıra inmekle beraber ortalama 16.25 ± 4.1 ngr/ml düzeyinde mevcuttu. Pentotal'den farklı olarak Etomidat'ın kolostrumdaki miktarının, plazmaya göre biraz daha yüksek olması ve daha geç kaybolması ilaçların metabolizmasının farklılığından ileri gelebilir.

Öte yandan Etomidat'ın 4. saatte kolostrumda saptanamayacak düzeye inmesi, C/S girişimlerinden sonra, bebeğin erken beslenmesi durumunda bile etkilenmemesi üstünlüğünü sağlayacaktır. Bu özelliği ile bebeğin hemen beslendiği vaginal doğumlarda da, bebeğin kolostrumdaki ilaçtan etkilenmesi söz konusu olmadan, doğum ağrısının giderilmesi için kullanılabileceği sonucuna varılabilir.



Çok duyarlı olmamakla birlikte yenidoğanın çok yönlü olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan Apgar skorum sistemi (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak birçok faktör Apgar skorunu etkileyebilmektedir. Annenin kardiyovasküler durumu (27), annenin doğum öncesi pozisyonu (4), kandaki biyokimyasal değişiklikler (29), asit-baz dengesi (10,15,26), başta anestezi olmak üzere (15,34) aldığı ilaçlar doğrudan veya dolaylı olarak etkili olmaktadır. Anne pozisyonunu ayarlayarak, entübasyona kadar %100 O<sub>2</sub> vererek, entübasyondan sonra intermitant pozitif basınçlı solunum uygulayarak (38) anestezi madde dışındaki etkenleri en aza indirmeye çalıştık.

Pentotal grubunda Apgar skorları 1. dk.'da  $6.1 \pm 1.99$ , 5. dk'da  $9.15 \pm 1.08$ , Etomidat grubunda ise 1. dk'da  $8.2 \pm 1.93$ , 5. dk'da  $9.75 \pm 0.91$  olarak bulundu. 5. dk Apgar skorları arasında fark yok iken 1. dk'da Etomidat lehine olmak üzere gruplar arasında anlamlı farklılık vardı.

Pentotal ile tek başına veya diğer indüksiyon ajanları ile karşılaştırmalı olarak yapılan benzer araştırmalarda da Pentotal'in Apgar skorunu düşürdüğü (17,26,27,29,30,36,37,38) ve bu etkinin doza bağımlı olduğu (6) görülmektedir. Bu etkinin, Pentotal'in doğrudan yenidoğan üzerine etkisi ile birlikte, maternal kardiyovasküler depresyon yapıcı etkisine bağlı olduğu bildirilmektedir (14,25,26,27,39).

Öte yandan Etomidat'ın, daha önce de değinildiği gibi, hızla metabolize olarak umbilikal kandaki düzeyinin plazmadakine göre çok düşük olması ve kardiyovasküler sistem üzerine belirgin bir depressif etkisinin olmaması (2,10,16,19,21,25,27,35,42), Etomidat grubundaki bebeklerin Apgar skorlarının daha yüksek oluşunu açıklamaya yeterlidir. Bu şekilde Etomidat, fetal distress veya kardiyovasküler sisteme ilişkin sorunu olan hastalarda Pentotal'e tercih edilebilecek bir ajan olabilir. Downing ve ark.da (9) Etomidat'ın maternal ve plasental dolaşım arasında uyum sağladığını, bu nedenle de yeni doğan bebeklerin Apgar skorlarının Pentotal'den daha yüksek olduğunu belirtmektedir.

Çalışmamızda yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesinde, Apgar skoruna ek olarak Scanlon'un sinirsel davranış testlerinden de yararlandık(39). Bu yöntemin özellikle 4-72 saat'lik bebeklerin değerlendirilmesi için uygun ve duyarlı bir yöntem olduğu belirtilmektedir (22,39). Bu testler iğne batırmaya cevap, baş, kol ve vücut tonusu, arama, emme, Moro, ses ve ışık refleksleri, uyanıklık, genel değerlendirme sonuçlarını hep birlikte dikkate alarak skorlama esasına dayanmaktadır. Burada saptanan düşük ve yüksek skorların ortalamaları belirlenmektedir. Bizim çalışmamızda yüksek skor oranı 4. saatte Pentotal grubunda  $4.05 \pm 0.74$  iken, Etomidat grubunda  $6.35 \pm 0.54$  olup aralarında anlamlı fark vardı. Bu oranlar 9. saatte sırası ile  $6.3 \pm 0.93$  ve  $8.95 \pm 0.47$  olup bu değerler arasında da halen anlamlı farklılık sürmekteydi.

Hodgkinson ve ark. (22) da genel ve spinal anestezi sonrasında yenidoğanın sinirsel davranışlarını kıyasladıkları çalışmalarında Pentotal'in bu skorlarda 24-48 saate kadar süren depresyon yaptığını bildirmişlerdir.

Etomidat'ın yenidoğan üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı.

Her iki grup da 5. dk Apgar skorlarının birbirine yakın olmasına karşın sinirsel davranış testlerine göre gruplar arasında yüksek skor bakımından Etomidat grubu lehinde anlamlı fark olması, bizi sinirsel davranış testlerinin yenidoğanın değerlendirilmesinde daha duyarlı biri yöntem olduğu sonucuna götürdü.

## SONUÇ

Çalışmamızda;

Plazma Pentotal ve Etomidat düzeyleri hızla düşmekle birlikte, bu düşüşün Etomidat grubunda çok hızlı olduğu ve 12. saatte Pentotal düzeyi hala saptanabilirken, Etomidat miktarının 2. saatte saptanamayacak düzeye indiği,

Etomidat'ın umbilikal kanda, Pentotal'e göre çok daha az miktarda bulunduğu,

Etomidat'ın kolostrumdan Pentotal'e göre daha kısa sürede kaybolduğu,

Apgar skorlarının, 1.dk'da Pentotal grubunda daha düşük olduğu, 5. dk'da ise gruplar arasında bu yönden bir fark kalmadığı,

Sinirsel davranış testlerine göre, Etomidat grubu bebeklerin yüksek skorlarının daha fazla olup, bu yöntemin daha duyarlı olduğu sonucuna varıldı.

Buna göre, Etomidat'ın C/S girişimlerinde güvenle kullanılabilir bir indüksiyon ajanı olduğu söylenebilir.

## Ö Z E T

Etomidat'ın C/S girişimlerinde indüksiyon ajanı olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek üzere Pentotal ile karşılaştırmalı bir araştırma planlandı.

Genel bilgiler bölümünde, ilaçlar, ilaç düzeyi saptanmasında kullanılan yöntemler ve neonatal değerlendirme yöntemleri hakkında bilgi verildi.

Genel anestezi altında C/S girişimi uygulanan toplam 40 olgunun 20'sine indüksiyonda Pentotal, 20'sine ise Etomidat verildi.

Yöntemimiz, kullanılan araçlar ve laboratuvar çalışmalarından materyal ve metod bölümünde bahsedildi.

İlaçların plazma ve kolostrum düzeyleri, bebeklerin Apgar-sinirsel davranış skorları tablolar halinde gösterildi ve istatistiksel olarak değerlendirilip bulgular bölümünde sunuldu.

Tartışma bölümünde daha önceki araştırmacıların sonuçları bizim sonuçlarımız ile karşılaştırıldı ve tartışıldı.

Sonuç olarak Etomidat'ın Pentotal'e göre umbilikal korddan daha düşük miktarda geçtiği, plazmada daha kısa süre kaldığı, kolostrum düzeyinin plazma düzeyine göre düşük olduğu, 1. dk'daki Apgar skorunu ve sinirsel davranış testlerini daha az etkilediği ve bu özellikleri ile Pentotal'den üstün olduğu, C/S vakalarında daha uygun bir ajan olacağı kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Andersen LW, Qvist T, Hertz J, Mogenson F: Concentrations of thiopentone in mature breast milk and colostrum following an induction dose. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*, 31: 30-32, 1987.
2. Avram MJ, Fragen RJ, Lindé HW: HPLC assay for Etomidate in human plasma: Results of preliminary clinical studies using Etomidat for hypnosis in total intravenous anesthesia. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72: 1424-1426, 1983.
3. Brodie BB, Mark LC, Papper EM, Lief PA, Bernstein E, Rovenstine EA: The fate of Thiopental in man and a method for its estimation in biological material. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 168: 85-96, 1949.
4. Buley RJR, Downing JW, Brock-Utne JG, Cuerden C: Right versus left lateral tilt for caesarean section. *British Journal Anaesthesia*, 49: 1009-1015, 1977.
5. Corssen G, Reves JG, Stanley TH: *Intravenous Anesthesia and Analgesia*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1988, pp: 67-98, 285-296.
6. Datta S, Alper MH: Anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*, 53: 142-160, 1980.
7. Dayton PG, Perel JM, Landrau MA, Brand L, Mark LC: The relationship between binding of Thiopental to plasma and its distribution into adipose tissue in man, as measured by a spectrophotofluorometric method. *Biochemical Pharmacology*, 16: 2321-2326, 1967.
8. Doenicke A, Löffler B, Kugler J, Suttman H, Grote B: Plasma concentration and EEG after various regimens of Etomidate. *British Journal Anaesthesia*, 54: 393-400, 1982.
9. Downing JW, Mahomody MC, Jeal DE, Allen PJ: Anaesthesia for caesarean section with ketamine. *Anaesthesia*, 31: 883-892, 1976.
10. Downing JW, Buley RJR, Brock-Utne JG, Houlton PC: Etomidate for induction of anaesthesia at caesarean section: Comparison with Thiopentone. *British Journal Anaesthesia*, 51: 135-140, 1979.

11. Ellingson A, Haram K, Sagen N, Solheim E: Transplacental passage of Ketamine after intravenous administration. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 21: 41-44, 1977.
12. Ellis CO, Beck PR: Determination of Etomidate in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 232: 207-211, 1982.
13. Erhan ÜL: Elektif sezaryen ameliyatlarında indüksiyonda Ketamin ve Pentotal'in karşılaştırmalı incelenmesi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*, 16: 349-351, 1988.
14. Finster M, Mark LC, Morishima HD, Moya F, Perel JM, James LS, Dayton PG: Plasma Thiopental concentrations in the newborn following delivery under Thiopental-nitrous oxide anesthesia. *American Journal Obstetric and Gynecology*, 95: 621-629, 1966.
15. Flowers CE, Hill C: The placental transmission of barbiturates and their pharmacological action on the mother and infant. *American Journal Obstetric and Gynecology*, 78: 780-741, 1959.
16. Fragen RJ, Caldwell N, Brunner EA: Clinical use Etomidate for anaesthesia induction: A preliminary report. *Anesthesia and Analgesia*, 55: 730-733, 1976.
17. Galbert MW, Gardner AE: Ketamin for obstetrical anaesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 52: 926-930, 1973.
18. Giese JL, Stanley TH: Etomidate: A new intravenous anesthetic induction agent. *Pharmacotherapy*, 3:251-258, 1983.
19. Gooding JM, Corssen G: Etomidate: An ultrashort-acting nonbarbiturate agent for anesthesia induction. *Anesthesia and Analgesia*, 55: 286-289, 1976.
20. Haring CMM, Dijkhuis IC: A rapid method of determining serum levels of Etomidate by gas chromatography with the aid of a nitrogen detector. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 31: 107-112, 1980.
21. Hendry JGB, Miller BM, Lees NW: Etomidate in a new solvent. *Anaesthesia*, 32: 990-999, 1977.
22. Hodgkinson R, Bhatt M, Kim SS, Grewal G, Marx GF: Neonatal neurobehavioral tests following cesarean section under general and spinal anesthesia. *American Journal Obstetric and Gynecology*, 132: 672-673, 1978.

23. Hubbard TF, Goldbaum LR: The distribution of Thiopental in the central nervous system. *Journal Pharmacology and Experimental Therapy*, 55: 218-223, 1950.
24. Jailer CJW, Goldbaum CLR: Studies on the plasma concentration and tissue distribution of Sodium Pentothal (Sodium ethyl (1-Methylbutyl) thiobarbiturate). *Journal Laboratory Clinical Medicine*, 31: 1344-1349, 1946.
25. Kissin I, Motomura S, Aultman D, Reves JG: Inotropic and anesthetic potencies of Etomidate and Thiopental in dogs. *Anesthesia and Analgesia*, 62: 961-965, 1983.
26. Kosaka Y, Takahashi T, Mark LC: Intravenous thiobarbiturate anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*, 31: 489-505, 1969.
27. Mark LC, Poppers PJ: Thiopental anesthesia for cesarean section: A rebuttal. *Anesthesiology*, 59: 158, 1983.
28. Marx GF, Mahajan S, Miclat MN: Correlation of biochemical data with apgar scores at birth and at one minute. *British Journal Anaesthesia*, 49: 831-833, 1977.
29. Marx GF, Costin M: Thiopental anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*, 57: 547-548, 1982.
30. Mahomedy MC, Downing JW, Jeal DE, Coleman AJ: Anaesthetic induction for caesarean section with Propanidid. *Anaesthesia*, 31: 205-211, 1976.
31. Maynert EW, Van Dyke HB: The absence of localization of barbital in divisions of the central nervous system. *Archive Experimental Pathology Pharmacology*, 178: 184-187, 1949.
32. Mc Kechnie FB, Converse JG: Placental transmission of Thiopental. *American Journal obstetric and Gynecology*, 70: 639-644, 1955.
33. Morgan M, Lumley J, Whitwam JG: Etomidate, a new water-soluble non-barbiturate intravenous induction agent. *Lancet*, 23: 955-956, 1975.
34. Morgan DJ, Blackman GL, Paul JD, Wolf LJ: Pharmacokinetics and plasma binding of Thiopental. II: Studies at cesarean section. *Anesthesiology*, 54: 474-480, 1981.
35. Nimmo WS, Miller M: Pharmacology of Etomidate. *New Pharmacologic Vistas in Anesthesia*, 7:83-95, 1983.
36. Ong BY, Cohen MM, Palahnijk RJ: Anesthesia for cesarean section-Effects on neonates. *Anesthesia Analgesia*, 68: 270-275, 1989.

37. Peltz B, Sinclair DM: Induction agents for caesarean section. *Anesthesia*, 28: 37-42, 1973.
38. Rorke MJ, Davey DA, Du Toit HJ: Foetal oxygenation during caesarean section. *Anaesthesia*, 23: 585-596, 1968.
39. Scanlon JW, Brown WJ, Weiss JB, Alper MH: Neurobehavioural responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology*, 40: 120-130, 1974.
40. Shaw J, Kay B, Keegan M, Healy TEJ: Quantitative estimation of Etomidate in water, plasma and blood. A comparison between high performance liquid chromatography and gas chromatography. *Journal of Pharmacological Methods*, 7:311-319, 1982.
41. Skoag DA, West DM: Principles of Instrumental Analysis. Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York, 1971, pp: 50, 54, 127, 653.
42. Trakya A, Güven H, İçel E, Ertok E, Pamukçu Z, Erman M: Anestezi uygulamasında Etomidat ve Tiopenton'un kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin EKG olarak karşılıklı değerlendirilmesi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*, 16: 6-12, 1988.
43. Van Hamme MJ, Ambre JJ, Ghoneim MM: Mass fragmentographic determination of plasma Etomidate concentrations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1344-1346, 1977.
44. Wylie WD, Churchill-Davidson HC: Anestezi uygulaması. II.Cilt, Akyön G (Çev), Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, Ankara, 1984, pp: 1176-1186.