

EPONTOL İLE YAPILAN ANESTEZİ ENDÜKSİYONUNDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

Dr. Osman Şengönül*

Dr. Gültekin Akyön**

Dr. Şahin Yardım***

GİRİŞ

19. yüzyılın ikinci yarısından sonra ameliyata alınan hastaların anesteziyelerine başlanırken, intravenöz (i.v.) olarak verilen çok kısa etkili barbituratlar, Althezin ve Epontol gibi çeşitli endüksiyon ajanlarının hastaya ve anestezi doktoruna sağladığı rahatlık ve başarının yanı sıra, bazen deride görülen hafif bir kızarıklıktan anafilaktik şok ve ölüme kadar giden üzücü yan etkileri de bilinmektedir.

Bu ilaçlar, istenmeyen yan etkilerini serbest histamin açığa çıkarmakla, kalb kası kasılmasını deprese etmekle ve nihayet periferik vasodilatasyon sonucu kan basıncını düşürmekle gösterirler.

Böylece, yabancı bir madde olan bu ajanların insan vücuduna olan yan etkileri ne kadar az olursa olsun yine de dikkatli olması gerekmektedir. Ortaya çıkabilecek yan etkilerin acilen tedavi edilebilmesi için, gerekebilecek her tür araç ve gerecin hazır bulundurulması hem gerekli hemde önemlidir. Bu yazımızla, Hacettepe Üniversitesi

* Osman Şengönül, Hacettepe Tıp Fakültesi Anestezi bölümü Öğretim Gör.

** Gültekin Akyön Hacettepe Tıp Fakültesi Anestezi bölümü Öğretim Üyesi.

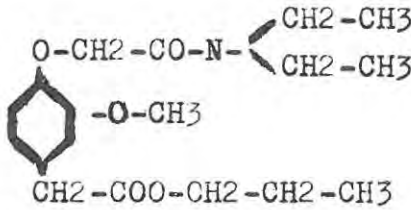
*** Şahin Yardım, Kayseri Tıp Fakültesi Anestezi bölümü Öğretim Gör.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon bölümünde son zamanlarda hastalara uygulanan endüksiyon ajanı Epontol'un yan etkilerinin ortaya çıkarttığı dramatik komplikasyonları bir kaç vaka ile açıklamayı gerekli ve yararlı buluyoruz.

Genel Bilgiler

Epontol (Propanidid, Fabontol), kısa etkili bir endüksiyon ajanıdır. İlk defa 1950 de Geigy, daha sonra da 1954 yılında Bayer ilaç firması tarafından tarçın ve karanfil yapraklarının yağı olan Eugenol derivatiflerinden elde edilmiştir. Solunum stimülasyonu göstermesi bakımından diğer i.v. endüksiyon ajanlarından farklılık gösterir. (1)

Propanidid açık sarı renkli molekül ağırlığı 337.4, kaynama noktası 210 - 212°C olan yağlı bir çözeltilidir. (2) % 5 lik çözeltinin pH sı 4-5 arasındadır. Kimyasal olarak aromatik ester yapısında non-barbiturattır. (3) Açık formülü :



4. NN-diethylcarbamyl -3- methoxyphenyl Acetate

Psödokolinesteraz, epontolun yıkımında tek enzim olarak rol oynar. (4) Kanda süratle parçalandığından hastanın uyanması da süratle meydana gelmektedir (5). Dolaşımında serbest kalan kısmı, sinir sisteminin formasyo-retikülarisinde daha belirgin olmak üzere yaygın bir deprasyona yol açar (6).

Epontol uygulamasında hafif kas kasılmalarından generalize klonik hareketlere kadar değişen epileptik bir görünümün ortaya çıktığı görülmüştür (7). i.v. olarak verililişinden iki üç dakika sonra kan basıncında 30 mm/Hg. lik bir düşmeyle taşikardinin ortaya çıktığı

ancak bu durumun kısa bir zamanda giderek normal'e döndüğü görülmektedir, ve bunun nedeni kalp kasının kasılma gücünde azalma ile periferik vasodilasyondan ileri geldiği söylenmektedir (8).

Hayvan deneylerindeki araştırmalar sonunda hipotansiyonun ilacın açığa çıkarttığı «Histamin»e bağlı olduğu savunulmuştur (9).

Süksinilkolinin kas gevşetici etkisinin, Epontol ile birlikte kullanıldığında daha uzun süre devam etmesinin, yıkımında kullanılan psö-dokolinesteraz enziminin Epontol tarafından da kullanılması nedeni ile olduğu saptanmıştır (4).

Verilen dozun büyük bir kısmı ilk beş dakika içinde metabolize olduğundan hasta hemen uyanır. Psödokolinesteraz enzim düzeyi düşük olanlarda Epontol eliminasyonu yavaş olmaktadır (4).

Vaka 1 : N.İ. 48 yaşında ev kadını, kolesistektomi için ameliyata alındı. Hastanın dosyası bir gün önce tetkik edildi. Fizik ve laboratuvar muayenelerinde her hangi bir patolojik durum görülmedi.

Hastaya premedikasyon olarak endüksiyondan 45 dakika önce (dolantin 50 mg. atropin 0.50 mg.) i.m. verildi.

Anestezi başlamadan önce hastanın T.A. 130 mm/Hg., nabız sayısı ise 90/dk. bulunmuştu. Endüksiyonda hastaya yarı yarıya sulandırılmış % 5 lik Epontol'dan 500 mg. i.v. yolla verildi. Hastanın kirpik refleksleri kaybolunca O₂, NO₂ ve Halothane (% 1.5) ile havalandırılmaya başlandı. Relaksasyon için i.v. olarak % 1 lik süksinilkolinden 80 mg. verildi ve nabız dikkatle kontrol altında tutuldu. Fassikülasyonların geçmesinin beklenilmesi esnasında nabız gayet dolgun ve 120 civarındayken, birden bire ve hiç bir belirti göstermeden parmak altından kayboldu. Kalp atımları steteskopla dahi alınamadı ve hastanın arrest olduğuna kesin olarak karar verildi. Bir yandan eksternal kardiak masaja geçilirken diğer yandanda entübe edildi ve % 100 oksijenle havalandırılmaya başlandı. Derhal damardan 0.50 mg. atropin, bir ampul adrenalin, 30 mg. efedrin verildikten 25-30 saniye sonra kalp atımları ve nabız alınmaya başlandı, monitorda da traseler izlenir oldu. T.A 120 mm/Hg. ve nabız 120/dk. ve dolgun olarak bulundu. Buna müteakip hastaya 4 ampul bikarbonat 250 mg. prednol-L, ve 200 ml. Mannitol drip şeklinde i.v. olarak verildi. Bir hafta sonra

(dolantin 50 mg., haldol 5 mg., atropin 0.50 mg.) premedikasyonla ameliyata getirildi. Monitorize edilen hastanın endüksiyonu 500 mg. Pentotal verilerek yapıldı ve gevşetici olarak non-depolarizan bir ajan olan Pavlondan ilk doz 6 mg. ve daha sonra 2 mg. verilerek ameliyata başlandı.

Ameliyat bitiminde dört ampul (2 mg) neostigmin ve dört/ampul (1.0 mg.) atropin verilerek solunumu getirildi. Ekstübasyondan sonra ayılmada bir müddet bekletilen hasta hiç bir komplikasyon olmadan bilinci açık olarak servise gönderildi.

Vaka 2 : 45 yaşlarında erkek hasta, trafik kazasında kırılan femur boynuna plak konulmak amacıyla ameliyata alındı. Bütün fizik ve laboratuvar bulguları normal olan hastaya premedikasyon olarak (atropin 0.50 mg., dolantin 75 mg.) i.m. olarak ameliyattan bir saat önce verilmişti.

T.A. 130 mm/Hg. nabız sayısı 96/dk. idi. Endüksiyon için i.v. olarak % 50 sulandırılmış % 5 lik Epontoldan 500 mg. i.v. olarak verilmesi ile birlikte şiddetli bir taşikardi ve adale kasılmaları görüldü. O₂, NO₂ ve Halothane (% 1.5) ile havalandırılmaya başlanan hastaya 100 mg. süksinilkolinden i.v. olarak verildi. Çok şiddetli bir taşikardiden sonra birden bire nabız alınamadı ve kalp sesleride oskültasyonla dinlenemediğinden hastanın kardiyak arrest olduğuna karar verilerek derhal resusitasyona geçildi. Çok kısa bir zaman sonra çalışmaya başlayan kalp, üç dört dakika sonra tekrar durdu. Resusitasyonun devamı sonucu çalışmaya başlayan kalpte şiddetli bir taşikardi görüldü, monitorda kalp trasesinde atipik sinus taşikardisi gözlemlendi, ve 5 dakika sonra kalp atımları normal ritmine kavuştu. 4 ampul bikarbonat, 250 mg. Prednol-L i.v. olarak ve 200 ml. Mannitol drip olarak uygulandı. Bir müddet ayılmada kontrol altında tutulan hasta sağlıklı ve bilinci açık olarak servisine gönderildi.

Vaka 3 : 12 yaşlarında R.S. adında genç bir kız çocuğu. Fizik ve laboratuvar muayenelerinde patalojik bir durum göze çarpmadı. Ameliyata gelmeden bir saat önce (0.50 mg. atropin, 25 mg. dolantin) premedikasyon olarak verilmişti. Endüksiyonda % 50 sulandırılmış % 5 lik epontoldan 200 mg. i.v. olarak verildi. Hastanın uyumadığı görülünce ikinci bir doz olarak epontoldan 100 mg. i.v. verilmesiyle

şiddetli ve filliform bir nabız ile şiddetli ajitasyon başladı. Bunun hemen akabinde kalp atımları zayıfladı ve birden bire durdu.

Derhal resusitasyona geçilerek kalp çalışmaya başladı, gereken ilaçlar verildikten sonra hasta ameliyat olmadan bir müddet ayırmada kontrol altında tutuldu ve hiç bir sekel bırakmadan servise gönderildi.

Vaka 4 : 42 yaşında erkek bir hasta, sol tibiadan plak çıkarılması için bir saat önce yapılan üçlü premedikasyonla ameliyata alındı. T.A. 130/mm/Hg., nabız sayısı 86/dk. idi. Endüksiyonda % 50 sulandırılmış Epontoldan 500 mg. i.v. olarak verildi. Kirpik refleksleri kaybolunca 100 mg. süksinilkolin verilerek hasta maskeyle havalandırılmaya başlandı. Ancak hastanın göğsünün kalkmıyarak taş gibi hareketsiz kalması, hastanın anoksiye girişi ve oskültasyonda göğüste vizinglerin duyulması, bronkospazmın oluştuğunu gösterdi. Derhal i.v. olarak verilen bir ampul Aminofillinden sonra spazm çözüldü. Enfüzyon sıvısına da bir ampul Aminofillin konularak drip halinde devam edildi, ve ameliyat olaysız tamamlandı.

Vaka 5 : Göz ameliyatı olacak 47 yaşında bir kadın hasta, Endüksiyonda % 50 sulandırılmış Epontol i.v. olarak verilmeye başlandı, ilacın verilmesi henüz bitmeden şiddetli bir bronkospazmın başladığı görüldü. Derhal i.v. olarak bir ampul Aminofillin, 100 mg. prednisolon ve hasta siyozda kaldığından iki ampul bikarbonat verildikten sonra, iki doz süksinikoline rağmen 22 nolu. kafsız endotrakeal tüp güçlükle larinkse konularak hasta havalandırılmaya başlandı. Spasm çözüldükten sonra 7.5 nolu. Foregger tüp yerleştirilerek ameliyata devam edildi.

Vaka 6 : 0.50 mg. atropin, 50 mg. dolantinle premedike edilen ve bacağındaki kemik arızasından ameliyata alınan 18 yaşındaki genç bir hastanın endüksiyonu % 50 sulandırılmış % 5 lik Epontolla yapıldı. Entübe edildikten sonra sol ön kolunda iğnenin giriş yerinden başlayıp bütün vücuda yayılan kızarıklık ve ödem, şiddetli bir allerjinin başlanmasını gösteriyordu.

Nabızdaki taşikardinin dışında her hangi bir belirti görülmedi. i.v. olarak verilen iki ampul antihistaminik, 100 mg. prednisolondan bir saat sonra hastanın durumu düzeldi.

Vaka 7 : Gözde evisserasyon yapılmak üzere premedikasyon ve- rilmenden ameliyata getirilen erkek hastanın endüksiyonunda kullanı- lan % 50 sulandırılmış % 5 lik Epontoldan i.v. olarak 500 mg. veril- dikten ve 100 mg. süksinilkolin uygulandıktan sonra hasta entübe edildi. Havalandırılmaya geçildiğinde balonda şiddetli bir direnç his- sedildi ve akciğerlerin havalanmadığı görüldü. Bronkospazma girdiği anlaşılan hasta da önce bir bradikardi, ve hemen sonrada nabız ve kan basıncının yok olduğu saptandı. Derhal resusitasyona geçildi ve gereken ilaçlar verilerek kalbin çalıştığı, nabız ve tansiyon arteryel- in normale döndüğü ve verilen bir ampul aminofillin le de bronko- spazmın çözüldüğü müşahade edildi.

Vaka 8 : Vertrikül septal defekt tamiri amacı ile açık kalp ame- liyatına alınan genç erkek hasta, uygulanan Epontol ve süksinilkolin- den sonra entübe edildi ve hastanın kesinlikle havalandırılmadığı boruların büyük bir direnç karşısında kaldığı görüldü. Endotrakeal tüpün her hangi bir nedenle tıkalı olabileceği düşünülerek hemen ekstübe edildi, tüpün açık olduğu saptanınca aynı tüple yeniden en- tübe edildi. Bu işler yapılırken geçen 20-30 saniye içerisinde spaz- mın, yavaş yavaşta olsa bile kendiliğinden çözüldüğü ve akciğerlerin giderek yeterince havalandırılabilirdiği izlendi ve anesteziye ameliyat sonuna kadar hiç bir komplikasyon görülmeden devam edildi.

Vaka 9 : Ü.E. 50 yaşında kadın bir hasta. Sağ ayak amputasyonu için (atropin 0.50 mg., Haldol 5 mg.) premedikasyonla ameliyata alındı. T.A. 120 mm./Hg., nabız sayısı 100/dk. olarak tespit edildi. Endük- siyonda sulandırılmış Epontol dan 500 mg. ve arkasından 50 mg. süksi- nilkolin i.v. olarak verilmesine müteakip hiç bir bradikardi belirtisi olmadan hemen nabız kayboldu. Kalp sesleri duyulmayınca hastanın arrest olduğuna karar verilerek derhal resusitasyona geçildi ve gere- ken ilaçlar verildikten sonra kalbin normal ritminin başladığı görüldü ve ameliyat sonuna kadar hiç bir komplikasyon görülmedi.

Vaka 10 : N.K. 7 yaşlarında erkek çocuğu. Endüksiyonda sulandı- rılmış Epontoldan 50 mg. verilmesine müteakip özellikle göğüs bölge- sinde olmakla beraber bütün vücutta deri döküntüleri ve peteşiyal kanamaların başladığı görüldü. Tansiyon arteryelin 60 mm/Hg. kadar düştüğü ve nabız sayısının da 160/dk.'ya yükselmesiyle ameliyat yapı- lmadan hasta uyandırıldı.

Olay esnasında hastaya bir ampul antihistaminik, 100 mg. prednisolon verildi, daha sonra hastayı allerjik bölümü servisinde kontrol altında tutulması için gönderildi.

Vaka 11 : 11 yaşlarında N.A. adlı küçük bir kız çocuğu. Endüksiyonda 200 mg. sulandırılmış Epontol verilmesine müteakip bütün vucutta kızarıklık, göz kapaklarında ve konjonktiva da şişme, bronkospazm ve öksürüğün görülmesiyle hastaya derhal 4 mg. dekort, bir ampul antihistamin verildi. T.A. de düşme ve nabızda şiddetli taşikardi oluşu nedeni ile ve post operatif larinks ödeminden korkularak hasta uyandırıldı. Ayrılmada bir kaç saat kontrol altında tutulan hasta daha iyi görülerek servisine gönderildi.

TARTIŞMA

Bilim dalımızda anestezi endüksiyonunda kullanılan ajan genellikle Pentotaldır. Bazı tez çalışmalarında, araştırmalarda ve eğitim amacıyla zaman zaman Epontol da kullanıldı. Ancak son beş altı aydan beri Pentotalın bulunmaz hale gelmesi bizi her vakada Epontol kullanmaya zorladı.

Epontol, Pentotal ve bunlar gibi kısa etkili endüksiyon ajanlarının kullanımlarında önemsiz ve bu ilaçların özelliğinden ileri gelen bazı yan etkilerin bulunduğu bilinmektedir. Ancak son beş altı ay içerisinde gelen Epontolun kullanımında ortaya ciddi ve bazan dramatik yan etkilerin çıkmasının anestetistler için korkulu rüya haline gelmiş olduğunu gözlemlemiş bulunmaktayız.

Yazar ve araştırmacıların saptadıkları hipotansiyon, taşikardi, kasılmaları ve epileptik durumlar gibi yan etkilerin bir de hemen hemen her vakada gördüğümüzü ve bunları normal karşıladığımızı söyleyebiliriz. Histamin açığa çıkarması nedeni ile deri döküntülerinden şiddetli allerjik reaksiyonlara (ani olarak göz kapaklarında, konjonktiva ve yüzde şişmeler, deri döküntüleri ve larinks ödemi gibi) kadar giden hallerin ortaya çıkmasını bir dereceye kadar antihistaminiklerle önlenebileceğini görmüş olduk. Bazanda hastanın durumunun, tansiyon düşmesi ve taşikardinin artması ile kötüye gittiğini göz önüne alarak uyandırılıp allerjik bölümünde müşahade altına alındığı bir vakamızda olmuştur (vaka 10).

Allerjik reaksiyonların önüne geçmek amacı ile endüksiyondan önce hastalara i.v. olarak bir ampul antihistaminik verilmesini kural haline getirmiş olduk. Böylece antihistaminik alan hastalarda bu gibi korkunç allerjik reaksiyonlar bir dereceye kadar önlenmişse de, 6 yaşlarındaki erkek bir hastamızda antihistaminik verilmesine rağmen şiddetli deri reaksiyonu ile deride patesiyal kanamaların ortaya çıktığını görmüş olduk (vaka 10).

Endüksiyondan sonra ortaya çıkan şiddetli bronkospazmların aminokardol kullanarak çözülmesine rağmen erişkin bir hastamızda ortaya çıkan şiddetli larinks ödeminin durumu daha da kötüleştirdiğini ancak güçlükle 22 nolu kafsız endotrakeal tüpün larinkse sokulması ile kurtarılabildiğini bir vakamızda görmüştük (vaka 5).

Hastaların üçlü premedikasyon almalarına rağmen (dolantin 50 mg., atropin 0.50 mg., haldol 5 mg.) 500 mg. Epontolonun etkisiz kalmasının ve ortaya çıkan ajitasyonların ameliyat masasında hastanın zorlukla tutulabilmesinin yanı sıra görülen şiddetli ve filiform bir taşikardiyi müteakip kalbin birden bire ve ani olarak arreste geçişi korkunç tabloyu teşkil etti (vaka 1, 2).

Bugüne kadar kullandığımız Epontollerle hiç bir önemli komplikasyon olmadığı halde son zamanlarda sık sık ve kitaplarda dahi yazmadığı önemli komplikasyonlarla karşılaşmamız bizi zorunlu olarak acaba son gelen Epontollarda bir yapım hatası mı olacağı düşüncesine yöneltmiş ve yapımcı firmaya bundan da söz edilerek kontrol edilmesi için bir iki nümune verilmiştir. Ancak bugüne değin firmadan olumlu ya da olumsuz bir yanıt alınamamıştır.

Bazı vakalarda görülen arrest bizi süksinilkolinden kuşkulandırmıştır. Süksinilkolin ile önce bir bradikardi, daha sonra arrestin ortaya çıkması gerekmektedir. Oysa bizim vakalarda tam tersine önce şiddetli bir taşikardi ve sonra birden bire kalbin durduğu görüldü. Kaldığı bazı vakalarda süksinilkolin de kullanılmadığı halde yine de arreste giden komplikasyonlar oldu.

Bu nedenle burada, süksinilkolini suçlamak haksızlık olur kanındayız. Yalnız Epontolon süksinilkolin ile birlikte verilmesinde muhtemelen ortaya çıkan karışımın kardiyovasküler sistem üzerine depresif etkisinden ileri gelebileceği düşünüldü ise de Epontolon süksinil-

kolinle kullanımını yeni olmadığı ve bugüne kadar kullanımında bu gibi olayların görülmemesi bizleri ister istemez bu düşünceden uzaklaştırmıştır.

Bilinen bir hakikat varsa o da Epontolun verilisinde histamin açığa çıkmakla, hafif deri kızarmasından anafilaktik şoka kadar giden reaksiyonların ortaya çıkarabilmesidir. Böylece muhtemelen Epontolun çok hassas kimselerde mast hücreler üzerine fazlaca etki yaparak bol miktarda yüksek etkili histamin ve heparin açığa çıkarmakla bu dramatik etkilere sebep olmaktadır düşüncesi daha ağır basmaktadır.

Biz vakalarımızı neşretmekle uzun zamandan beri dünyanın çeşitli bölgelerinde kullanılan Epontolu suçlamak niyetinde değiliz. Daha önce kullandığımız Epontolların böyle bir komplikasyon yaratmadığı, ancak son gelen partinin bu gibi komplikasyonlar ortaya çıkarması düşündürücüdür ki, bunun doğrudan doğruya imalat hatasına bağlamakta olan kanımız gittikçe artmış bulunmaktadır. Herhalde artırılmamış veya orijinalinden daha değişik bir şekilde yapılmış bu maddenin verilisi ile beklenenin de üstünde histamin açığa çıkmakta ve komplikasyonlara neden olmaktadır.

SONUÇ

Bize gelen son parti Epontolun, ortaya çıkarttığı üzücü ve dramatik yan etkilerini güçlülükle olsa bile yenmemiz büyük bir başarı sayılabilir. Bu yüzden tam teşekküllü olmayan yerlerde kullanılması riskli ve sakıncalı olabileceği endişesindeyiz.

Araştırmacıların saptadıkları komplikasyonların yanı sıra, zorlukla çözülebilen bronkospazmlar, kardiyak arrest ve çok şiddetli allerjik reaksiyonların oluşuna tanık olduk. Derhal ve yerinde yapılan resusitasyon sonucu şimdiye kadar ölüm vakası olmamasını şükranla karşılıyoruz.

Eğer, çaresiz olarak düşündüğümüz gibi, tüm bu komplikasyonlar bir yapım hatasından ileri geliyorsa, umarız ki bundan sonraki yapılarda böyle bir hataya düşülmez ve Epontol eskiden olduğu gibi, korkusuzca kullanılabilir bir ilaç niteliğini koruyacaktır.

SUMMARY

For the last 6 months we noticed dramatic episodes during use of the EPONTOL in induction of anaesthesia in some of our cases. These episodes include; simple skin rash, bronchospasme, severe tachycardia, and cardiac arrests.

Instead of its efficiency in inductions, in our opinion we concluded that these kind of complications specially occurred from the last part of EPONTOL which we have received, are due to manufacturing errors and we hope that should not be repeated again.

KAYNAKLAR

1. Thuillier ve Domenjoz, *Intravenous Anaesthesia*, 162, 1974.
2. Hiltmann ve arkadaşları, *Intravenous Anaesthesia*, 163, 1974.
3. Dundee ve Lyons *Intravenous Anaesthesia* 163, 1974.
4. Doeniche A. ve arkadaşları «Experimental studies of the breakdown of Epontol. Determination of propanidid in human serum», *B.J. of Anaes.* 40, 415-428, 1968.
«*Intravenous Anaesthesia*» 165, 1974.
5. Thuillier ve Domenjoz «*Intravenous Anaesthesia*» 162, 1974.
6. Manavic A.Z, V.L. Tjukou : Parellel between the clinical effects and the Encephalography in the Epontol Anaesthesia of children symposium Epontol, Moscow, June 5-6, 1968.
7. Harrison and Wolker «*Intravenous Anaesthesia*» 167, 1974.
8. Wirth, Hofmeister ve Brenhoff, «*intravenous Anaesthesia*» 169. 1974.
9. Sankawa 1965 - b, Doeniche 1965 «*Intravenous Anaesthesia*» 163, 1974.