

## ETOMIDATE

(Etomidate)

Dr. Sadık ÖZMEN, Dr. Ferhat KİRAZ

S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Etomidate, kısa etkili, hipnotik, barbitürat olmayan intravenöz kullanılan yeni bir anestezi ajandır.

### Tarihsel Gelişim

Etomidate 1965'de Janssen ve arkadaşları tarafından sentez edilmiş, hipnotik özelliği 1971'de yayınlanmıştır (1,2,3).

Janssen ve arkadaşları, yeni bir kimyasal sınıfın üyesi olan Etomidate ile ilgili çalışmalarına 1971'de başladılar (4). Sıçanlarda Etomidate'ın artan dozlarının hipnotik ve toksik etkileri araştırıldı. Araştırmalar sonucu Etomidate'ın geniş bir güvenlik sınırının olduğu belirtildi. Letal dozun, hipnotik dozunun elli katı olduğu, kuvvetli, kontrol altına alınabilir, güvenli bir uyku verici olduğu görüldü (4,5,6).

Klinikte ilk kez 1972'de Doenicke ve arkadaşları tarafından kullanıldı (7,8). İnsanlar üzerinde analjezik etkisi olmayan kardiovasküler sisteme oldukça az etkili veya hiç etkisi olmayan, hipnotik intravenöz anestezi ajanı olarak tanımlandı. Etomidate ile ilgili araştırma ve klinik çalışmalar birçok ülkede halen sürdürülmektedir (9). Araştırmaların bir kısmını, Etomidate'ın istem dışı kas hareketi ve enjeksiyon yerinde ağrı gibi istenmeyen yan etkileri ortadan kaldırmaya yönelik olanlar oluşturmaktadır (10,11,12,13).

Çalışmalar sonucu tamponlanmış solüsyonlarla pH'ı yükseltmek veya Polyeten glycol (PEG) veya Propylen glycol (PG) ile hazırlanan Etomidate solüsyonlarının kullanılması ile bir ölçüde enjeksiyon yerinde ağrının azaltılabileceği gösterilmiştir (13,14).

### Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Etomidate analjezik komponenti olmayan, barbitürik asid içermeyen, diğer intravenöz kullanılan anestezi ajanlarla hiçbir ilişkisi olmayan, çok kısa etkili hipnotik olup, Carboxylate imidazole derivativesi (2,4,15). Akrobasi olan Metomidate'dan farkı birinci karbondaki metil grubu yerine ethyl grubu içermesidir (16).

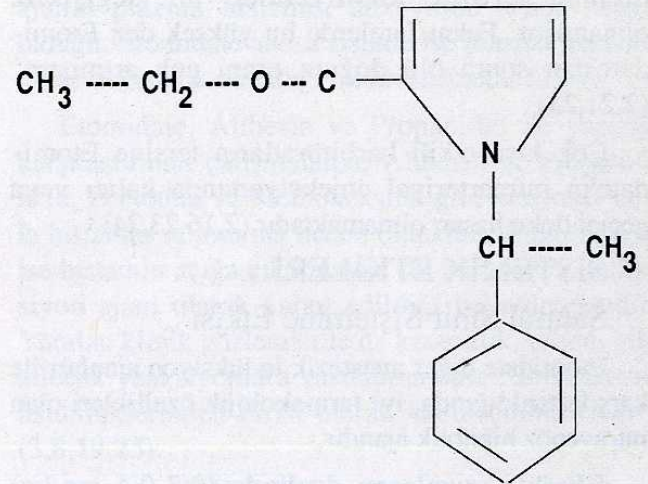
Etomidate beyaz-sarı arası renkte tozdur. Toz halinde iken kristaller veya mikrokristaller şeklindedir (16,17,18).

Melokül ağırlığı : 244.28 a pKa

Kaynama Noktası : 110-120 °C

Erime Noktası : 138-144 °C'dir.

Etomidate'ın kimyasal yapısı; "R-(+)Ethyl-1-(Pentylethyl) 1H-Imidazole-5-carboxylate" dır. Açık formülü aşağıda görüldüğü gibidir (2,4,19,20).



### Etomidate'ın açık formülü

### Genel Farmakoloji ve Toksikoloji

Etomidate, farelerde 1.0 mg/kg'ın altında hipnoz sağlar (2,4,5). Yaklaşık olarak Methohexital'den 6, Pentothal'den 25 defa güçlüdür. Farelerde güvenlik marjı 26'dır. Bu da Methohexital'den 4, Pentothal'den 6 kat daha fazladır (2,5,21).

Etomidate'ın analjezik etkisi yoktur. Saf bir hipnotik olup hipnoza giriş hızlıdır (2,4,5). İnsanda 0.3 mg/kg'lık intravenöz dozda etki yaklaşık bir dakikada başlar. Bilincin kaybı için gerekli süre 10-60 saniye arasında değişir (2,13,22,23). İndüksiyon, Pentothal ve Methohexital'den daha uzundur (2,5,23).

Sıçanlar, kobaylar ve köpeklerde uyku süresi doza bağlı olup, doz iki katına çıkarılınca uyku süresi de iki kat uzamaktadır (2,3,5,16). Tekrarlanan uygulamalardan sonra tolerans ve birikme görülmez (4,13). Etkinlik ve toksisitesi hızlı enjeksiyonlarda hafifçe artar (5).

Farelerde 5 mg/kg/gün 3 haftalık, köpeklerde 1.5 mg/kg/gün 2 haftalık uygulamadan sonra müteaddit elektrokardiografik, hepatorenal, hematolojik ve biyokimyasal analizler ve histolojik çalışmalarda etomidate'in istenmeyen etkileri gösterilememiştir (2,5,23).

Etomidate'in fare ve Yeni Zelanda tavşanlarında teratojenik etkisi yoksa da, karsinojenesis ve mutajenesis çalışmaları yapılmamıştır. Erkek ve dişi farelerde hamilelikten önce insan dozunun 16 katı verildiğinde fertilitate kabiliyetinde bir değişiklik olmamıştır. Fakat farelerde bu yüksek doz Etomidate'dan sonra ölü doğum oranı çok artmıştır (2,21,23).

Çok kısa etkili barbitüratların tersine Etomidate'in intraarteriyel enjeksiyonunda kalıcı veya geçici doku hasarı olmamaktadır (2,16,23,24).

## SİSTEMİK ETKİLERİ

### Santral Sinir Sistemine Etkisi

Etomidate diğer anestezi induksiyon ajanları ile karşılaştırıldığında, iyi farmakolojik özellikleri olan intravenöz hipnotik ajandır.

Klinikte uygulanan dozlarda (0.3-0.4 mg/kg) minimal kardiovasküler değişikliklerle yaklaşık 4-5 dakika etkili hipnoz sağlar. Narkotiklerle yapılan premedikasyon hipnoz süresini uzatır. Barbitürat anesteziinden sonra görülen bilinç bulanıklığı yoktur (5,13,14).

Etomidate intravenöz verildiğinde beyindeki maksimum düzeyine 60 saniye sonra ulaşmakta ve hızlı bir hipnoz meydana getirmektedir. Bilinç kaybı verilmiş hıza, dozuna ve premedikasyonun tipine göre 10-65 (ortalama 34 saniye) saniye içerisinde meydana gelir (11,13,14,17,22).

Etomidate diğer intravenöz hipnotik ajanlar gibi metabolik depresandır. Beyin kan akımını azaltma mekanizması muhtemelen O<sub>2</sub>'nin beyin metabolizma hızındaki azalmasına bağlıdır. Bu depresyon CO<sub>2</sub> üretiminde bir düşüşe ve bunu izleyen doku CO<sub>2</sub> reansiyonunda bir azalmaya neden olmaktadır. Bunun sonucu beyin damarlarında doğrudan vazokonstriktif

bir etki oluşturarak beyin kan akımını azaltıp kafa içi basıncını düşürür (25). Bu özelliği ile kafa içi basıncı artmış olan nöroşirürjikal girişimlerde rahatlıkla kullanılabilir (2,3,26).

Beyinde assendan retiküler aktivatör sistem üzerinde depresyon yaratmakta, kortikal fonksiyonları yavaşlatmaktadır. Etomidate'a bağlı olarak gelişen miyoklonik hareketlerin, mezensefal fonksiyonlarının bu ilaç tarafından deprese edilmemesine bağlı olarak geliştiği ileri sürülmektedir. Bu nedenle Etomidate'in bu yan etkilerinin önlenmesi için araştırmacılar premedikasyonda Diazem ve Fentanyl gibi mezensefal fonksiyonlarını deprese eden ilaçların kullanılmasını önermektedirler (27,28).

### K.V.S. Üzerine Etkisi

Yapılan çalışmalar sonucunda, Etomidate'in miyokard ve kardiovasküler mekaniğe minimal etkisi olan bir hipnotik olduğu kabul edilmektedir (8,12,19,23,29).

Sistolik ve diastolik kan basıncında ufak değişiklikler, nabız sayısında istatistiksel olarak önemsiz bir artış görülebilir. Nabız hızındaki artış premedikasyonda atropin kullanılanlarda daha fazladır. Klinikte uygulanan dozlarda tedavi gerektirecek hipotansiyon ve kardiovasküler kollaps görülmez (12,15,17,19,30).

Uygun dozlarda kullanıldığında kardiyak aut-put'da bir azalmaya neden olmadığı, kardiyak indeksi değiştirmedeği, pulmoner arter basıncı üzerindeki etkisinin önemli olmadığı belirtilerek, miyokardın oksijen gereksinimini %14 oranında azalttığı ileri sürülmektedir (30).

Kardiyak sorunları bulunan hastalarda, Etomidate'in kardiovasküler dinamiğe çok az bir etkisinin olduğu, araştırmalarda gösterilmiştir. Bu veriler kardiovasküler hastalığı bulunanlarda, ilacın uygun bir anestezi ajan olabileceğini göstermektedir (19,23,31,32,33).

Koroner arter hastalarında Etomidate'in etki süresinin kısa olması, kardiovasküler etkilerinin olmaması veya minimal olması hastalar ve anestezi uzmanları için önemli bir husustur. Buna rağmen ilacın analjezik özelliğinin olmaması nedeni ile endotrakeal entübasyon, istenmeyen ve tehlikeli taşikardi ve hipertansiyon riskini artırmaktadır (2,34). Bu nedenle koroner yetmezliği ve bozuk miyokardiyal performansı olan hastalarda, induksiyonda kardiovasküler depresyon riskinin ve endotrakeal entübasyonun ne-

den olduğu istenmeyen yan etkilerinden korunmak için Opioidlerle kombinasyonunun önemi belirtilmektedir. Araştırmalar, en uygun kombinasyonun Etomidate ve Fentanyl kombinasyonu olduğunu göstermektedir (2,30,31,34).

### Solunum Sistemine Etkisi

Solunum sistemi üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Veriliş dozu ve hızı ile orantılı olarak, özellikle geriatric hastalarda birkaç saniye ile 90 saniye arasında değişen apne görülebilir (11,14,17,22).

Klinikte apne süresinin kısa oluşu, Etomidate'ın dozu ile ilgili olduğu ve Pentothal, Methohexital ve Althesin'den sonra oluşan apneden daha az sıklıkta meydana geldiğini bildiren araştırmalar vardır (12,19).

Klinik dokzlarda (0.3-0.4 mg/kg) tidal volümü %26, dakika volümünü %21 oranında düşürür. Fakat solunum sayısını %13 artırarak PCO<sub>2</sub> ve PO<sub>2</sub>'de değişiklik yapmaz. Oda havası soluyan hastalarda ise PO<sub>2</sub>'de ortalama 10 torr gibi bir düşüşe neden olabilir, fakat kısa bir süre sonra kontrol değerine yükselir (2,3).

Nadiren indüksiyonda esneme, hıçkırık, öksürük ve laringospazm gözlenebilir. Fakat gerek bu yan etkiler ve gerekse oluşan apne nöbetleri hiçbir tedavi gerektirmez (12,19,28,23).

### Serum Potasyum Düzeyine Etkisi

Etomidate ile süksinilkolinin birlikte uygulandığı hastalarda, indüksiyonda önemli kas hareketleri görülmeyenlerde, diğer indüksiyon ajanlarında olduğu gibi plazma potasyum düzeyinde düşme olurken, orta ve şiddetli kas hareketleri görülen hastalarda ise %6 oranında bir artma oluşur (12).

Yine bu konuda yapılan bir çalışmada ilacın, serum sodyum ve potasyum düzeyini etkilemediği, fakat süksinilkolin ile birlikte kullanıldığı zaman serum potasyum düzeyinde önemli bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (35).

### Çizgili Kas Üzerine Etkisi

Klinik uygulamada sıklıkla, ince tremordan yaygın fasikülasyon ve konvülzyona kadar değişebilen istem dışı kas hareketleri ve beraberinde myokloniye neden olur. %22-50 oranında görülebilen bu hareketleri hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılan araştırmacılar vardır.

Myokloninin önce ekstremitelerde, sonra göğüs

ve daha sonrada karında ortaya çıkarak, birbirini izlediği gözlenir. Bu durum sadece atropin ile premedikasyon yapılanlarda daha şiddetlidir (6,11,13,14,22).

### Karaciğer Üzerine Etkisi

Karaciğer fonksiyonları ve enzim sistemi üzerine önemli bir etkisi olmadığı bildirilmektedir. Biyokimyasal ve hematolojik değerlerde herhangi bir değişiklik görülmez (2,6,11,14).

### Göze Etkisi

Göz içi basıncını düşürür. Verildiği anda okülopalpebral refleksde azalma veya zayıflama ve orta derecede midriyasis oluşur. Fotomotor ve kornea refleksleri sürer. Gözyaşı salgısını azaltır (14,36).

### Plazma Histamin Düzeyine Etkisi

Yapılan çalışmalarda birçok intravenöz anestezi ajanının plazma histamin düzeyinde artışa neden olduğu, Etomidate anestezisinde ise plazma histamininde değişiklik olmadığı bildirilmektedir (2,14).

Etomidate, Althesin ve Propanidid ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda; Althesin ve Propanidid'in, Pentothal ve Methohexital gibi kimyasal yolla histamin salınımına neden oldukları, Etomidate'ın ise histamin açığa çıkarmayan ilk intravenöz indüksiyon ajanı olarak kabul edildiği belirtilmektedir. Yapılan klinik gözlemlerde de kızarıklık, eritem gibi allerjik reaksiyonlara rastlanmaması Etomidate'ın üstünlüklerinden birisi olarak kabul edilmektedir (3,8,19,23).

### Anestezi Niteliği ve Klinik Uygulaması

Etomidate yeni, çabuk etkili, barbitürat olmayan, etki süresi hızlı bir intravenöz indüksiyon ajanıdır. Bazı yan etkilerine rağmen Etomidate, modern anesteziğin sık kullandığı bir ajan olmuştur. İnsanlarda sakin, hızlı ve rahat bir indüksiyon sağlamak amacı ile önerilen optimum doz 0.3-0.4 mg/kg'dır. Daha küçük dozlar uyku için yeterli olmayabilir. Uyku süresi, verilme hızı ve doza bağlı olarak değişebilmektedir. Hayvan deneylerinde olduğu gibi, insanlarda da etki süresinde önemli bir artış, dozun iki katına çıkarılması ile gözlenmiştir (12,13,22, 37,38).

Aneljezik özelliği yoktur. Bu nedenle anestezinin devamı için diğer anestezi ve analjezik ajanlarla birlikte kullanılmalıdır. Hasta sakin ve rahat bir şekilde uyanır. Bu özelliği psikolojik dengesi tam olmayan hastalarda uygulanması için seçim nedeni olabilir (13,14,18).

Kardiovasküler ve solunum sistemi patolojilerinde, Etomidate anestezisi bu sistemlerde minimal hemodinamik etkisi ile uygundur. Şok gibi kan dolaşım hacmi yerine konacak kadar zamanı bulunmayan acil cerrahi müdahaleye alınması gerekli hastalarda uygun bir ajandır. Porfiriya gibi barbitüratların kontrendike olduğu veya barbitüratlara karşı hypersensitivite ve allerjisi olan hastalarda da Etomidate güvenilir bir ajandır (13,14,23).

Serebral kan akımına ve intrakraniyal basınca olan etkileri dolayısıyla, özellikle myokard yetmezlikli ve artmış intrakraniyal basınçlı nöroşirurjikal vakalarda tercih edilir. Post operatif anestezik somnolansın erken geçmesi nedeniyle, nörolojik fonksiyonların tam olarak geri dönmesi gereken vakalarda Etomidate ajantaj sağlar (3,23).

Elektrokonvülf tedavi ve kardioversiyon gibi kısa girişimlerde de Etomidate'in uygun bir ajan olduğu bildirilmiştir (39,40).

#### Metabolizması, Dağılımı ve Atılımı

Dolaşıma karışan Etomidate'in bilhassa albümin olmak üzere %76'sı insan plazma proteinlerine bağlanır (2,18). Geri kalan %24-25'i ise hızlı olarak hücrelere diffüze olmaktadır.

Etomidate'in lipidde eriyebilmesi beyine hızlı bir penetrasyon yapmasını sağlar. İntravenöz verilikten bir dakika sonra beyinde pik yapar. Beyinden eliminasyonu da hızlıdır. İlacın karaciğer, böbrek, kas, kalp ve dalakta hızlı bir alınımı olup, bu dokularda maksimum düzeye, enjeksiyondan sonraki iki dakika içinde varılır. Yağ dokusu, testisler ve mide dokusu ilacı daha yavaş alır. Bu dokularda maksimum düzeye, enjeksiyonu izleyen 7-28'inci dakikalarda ulaşılır. Uygulanmasını izleyen ilk 30 dakikada plazma düzeyi hızla düşer (19).

Etomidate plazma ve karaciğerde muhtemelen mikrozomal enzim sisteminde esterazlar ile hızla

hidrolize edilerek karboksilik aside dönüştürülür (2). İlk 24 saat içinde enjekte edilen Etomidate'in yaklaşık %75'i inaktif asit metaboliti olan "R-(+)-1 (Fenyl ethyl)-IH Imidazole 5 carboxylic asid" şeklinde idrarla, %10'u safra ve %13'ü feçes ile atılmaktadır (2,16,18,19,21).

Anestziden erken kurtulma redistribüsyonun bir sonucudur (2).

#### Yan Etkileri

Etomidate'in yan etkilerinden istem dışı kas hareketi (myokloni) ve enjeksiyon yerinde ağrı en önemlileridir (2).

Ortalama %25-40 arastmada görülen myokloni; tremor ve fasikülasyondan, konvulzyona kadar değişen şiddette görülebilmektedir. Sıklıkla hafif ve orta şiddettedir. Diazepam ve Opioid deriveleri ile premedike edilen hastalarda ve enjeksiyonun yavaş yapılması ile myokloninin azaldığı araştırmalar sonucu bildirilmiştir (8,11,12,13).

Ajanın üst üste birkaç doz verilmesi ya da beraberinde N<sub>2</sub>O solutulmasının inatçı kas tonusu artmasına neden olduğu bildirilmiştir (12). Hastalarda izlenen eksitasyonlar ağırlı uyarılarla (örneğin maske, intravenöz kanül uygulaması, kan basıncı ölçülmesi vb.) refleks oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır (3,12,18).

Enjeksiyon yerinde ağrı da önemli yan etkilerinden biridir. Elin dorsal venleri yerine daha büyük venlerin kullanılması, ajanın 40-60 saniyede gidecek şekilde yavaş enjeksiyonu, premedikasyonda opioid derivelerinin kullanılması ve Etomidate'in 3 olan pH'sının tamponlanarak 3.9-7.9 arasında artırılması gibi önlemlerle ağrı insidansında önemli derecede azalma olduğu bildirilmiştir (14).

Kusma ve bulandı erken uyanma süresinde %30 oranında, öksürme ve hıçkırık ise %10 oranında izlenmiştir. Fakat bunlar çoğunlukla tedavi gerektirmektedir (3,28).

#### KAYNAKLAR

1. Godelfroi EF, Janssen PAJ, et al. D L-1-(1-anylalkyl) imidazole-5-carboxylate esters. a novel type hypnotic agents. Med Chem 1965; 8: 220-23.
2. Jeffrey L, Thodore H. A new intravenous anesthetic induction agent. Pharmacology 1983; 3: 251-58.
3. Memck HM, Moehlenhof O, Kettler D. Neurophysiological effects of Etomidate: A new short-acting hypnotic. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1980; 50: 515-22.
4. Janssen PAJ, Neimegeers CJE, Schellekens KHL, et al. Etomidate, (R-(+))Ethyl-1-(metyl-benziyl) imidazole-5-carboxylate (R-16659) a potent short acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. Arzneimittelforsch 1971; 21: 1234-44.
5. Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Marsboom RPH. Etomidate, a potent non barbiturate hypnotic. Intravenous Etomidate in mice, rats, guinea-pigs, rabbits and dogs. Arch Pharmacodyn Therapia 1975; 214: 92-132.

6. Rushman GB, Alfred J. Synopsis of anaesthesia. Bristol 1988; 237-239
7. Doenicke A. Experimental investigations and clinical experience with Etomidate the new intravenous short-term hypnotic. *Anaesth* 1975; 93: 149-59.
8. Doenicke A, Lorenz W, Beigl R. Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics: A comparison of Etomidate, Althesin (CT 1341) and Propomid. *Br J Anaesthesia* 1973; 45: 1097.
9. Zacharios M, Dundee JW, Clarke RSJ, Hegarty JE. Effects of preanesthetic medication on Etomidate. *Br J Anaesth* 1979; 51: 127.
10. Burckner JB, Maquant B, Rahmann MK, et al. Induction of anaesthesia with Etomidate. Result of Clinical Tests. Institute For Anaesthesiology of The Free University of Berlin 1974.
11. Famewo CE, Odugbesan CO. Clinical trial of Etomidate, preliminary observations on a new non barbiturate induction agent. *Can Anaest Soc J* 1977; 24: 35-38.
12. Holderoft A, Morgan M, Whitwan JG, Lumley T. Effects of dose and premedication on induction complication with Etomidate. *Br J Anaesth* 1976; 48: 199-205.
13. Miller BM, Hendry JGB, Lees NW. Etomidate and Methohexitone. A comparative clinical study in out patient anaesthesia. *Anaesthesia* 1978; 33: 450-53.
14. Famewo CE, Odugbesan CO. Further experience with Etomidate. *Can Anaest Soc J* 1978; 25: 2.
15. Walter S, Marion M. Pharmacology of Etomidate. *New Pharmacologic Vistas in Anesthesia* 1983; 7: 83-95.
16. Terplan G, Scbebitz HCH, Russe RMS. Die kurzarkose beim hund mit Alfentanyl und Etomidate. *Ged Ruckt Mit Genehmigung Der Tierärztlichen Fakultät Der Universität München* 1983; 25: 1-13.
17. Morgan M, Lumley J, Whitwan JG. Etomidate, a new water soluble non barbiturate intravenous induction agent. *Lancet* 1975; 1: 955.
18. Ronald DM. *Anesthesia* 1986; 2: 1249-81.
19. Frank J, Steven S, Annamaria D, et al. Etomidate: A pharmacologic profile of a new hypnotic. *American Association of Nurse Anesthetists* 1980; 48: 517-25.
20. Hill RG, Tobemer PV. Some neuropharmacological properties of the new non barbiturate hypnotic Etomidate (R-(+)-ethyl-1-(methyl-benzyl) imidazole-5-carboxylate). *Br J Pharmacol* 1975; 54: 241.
21. Doenicke A. Etomidate: A new intravenous hypnotic. *Acta Anaesthesiol Belgica* 1974; 3: 307.
22. Kay B. A dose response relation ship for Etomidate with some observations on cumulation. *Br J Anaesth* 1976; 48: 213.
23. Renemen RS, Janssen PAJ. The experimental pharmacology of Etomidate: A new potent short-acting intravenous hypnotic. In Doenicke A ed. *Etomidate* Berlin: Springer Verlag 1977; 1-5.
24. Renemen RS, Veheyer F, Kruger R, et al. The effect of intraarterial injection of Etomidate and Thiopental on the skeletal muscle and arterial wall structures. In: Doenicke A ed *Etomidate* Berlin: Springer Verlag 1977; 9-14.
25. Rendu AM, Vornhiet J, Macrez P, et al. Cerebral blood flow and metabolism during Etomidate anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 1978; 50:1047.
26. Schomburg ED, Barker HM. Neurophysiological investigation of the central nervous action of the hypnotic agent Etomidate in cats. *Anesthesiology* 1975; 24: 269-72.
27. Doenicke A, Kugler J, Lorenz W, Wagner E. Probleme der intravenösen anaesthesia Etomidate, ein neues intravenöses hypnoticum. Verlag Med D Straube 1974; D: 8520.
28. Zacharies M, Clarke RSJ, Dundee JW, Johnston SB. Evaluation of three preparations of Etomidate. *Br J Anaesth* 1978; 50: 925.
29. Van Neuten JM. Etomidate a short-acting non-barbiturate hypnotic study on cardiac tissues and on smooth muscle preparations in vitro. *Biological Research Report R 26490/6 Janssen Research Products Information Service Beerse Belgium* 1974.
30. Patcshe D, Bruckner JB, Eberlien HJ, et al. Effects of Althesin, Etomidate and Fentanyl on hemodynamics and myocardial oxygen consumption in man. *Can Anaesth* 1977; 24:57.
31. Colvin MP, Savege TM, Newland PE. Cardiorespiratory changes following induction of anaesthesia with Etomidate in patients with cardiac disease. *Br J Anaesth* 1979; 51:551-56.
32. Godet G, Gosqnach M, Mouren S, et al. Etomidate-Fentanyl versus Benzodiazepines-Fentanyl for induction in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 1988; 3A:69.
33. Owen H. Etomidate. *Br J of Anaesth* 1984; 56:555-57.
34. Tornow J, Hess W, Klein W. Etomidate, althesin and Thiopentone as induction agents for coronary arter surgery. *Can Anaesth* 1980;27:338-44.
35. Famewo CE, Magbagbeole J, Ogunnaike IA. Plasma potassium, sodium and blood sugar following Etomidate and Suxamethonium. *Anaesthesia* 1979; 34:278.
36. Erasmus O, Anita H. The ocular effects of Etomidate. *Anaesthesia* 1979; 24:245-49.
37. Savege TM. New anaesthetic drugs and techniques Enflurane, Etomidate and total intravenous anaesthesia. *Anaesth and Analg* 1979; 13:1-22.
38. Van De Walle J, Lauwers P, Adriaensent R. Clinical study on Etomidate. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1976; 27:139-142.
39. Shulman MS, Edelmann R. Use of Etomidate for elective cardioversion. *Anesthesiology* 1988; 68:656.
40. Ford SR, Maze M, Gaba DM. Etomidate vs Thiopental anesthesia for elective cardioversion. *Anesthesiology* 1987; 67:143.