

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Rean. Anabilim Dalı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Fişlendi

TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİDE ANALJEZİK OLARAK
FENTANİL İLE KETAMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Önder ŞENOCAK

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0076512
Tasnif No.	617.97 ŞEN 35 -92

DİYARBAKIR — 1992

Düzeltilmiş
ŞEN

İÇİNDEKİLER

	<u>S A Y F A</u>
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL ve METOD	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA	26
SONUÇ	29
ÖZET	30
SUMMARY	32
KAYNAKLAR	34

GİRİŞ ve AMAÇ

Anestezi teknikleri gelişme gösterdikçe yaygın olarak kullanılan inhalasyon anestetiklerine alternatif anestezi teknikleri araştırılmakta ve modern anestezinin hizmetine sunulmaktadır.Total intravenöz anestezi (T.I.V.A) bu tekniklerden biridir.T.I.V.A'nin hastaya uygun operasyon şartları sağlamanın yanısıra,ameliyathane havasını kirletmemesi de büyük bir avantajdır.En gelişmiş ülkelerde dahi,ameliyathane atmosferinin kirliliğinin büyük bir problem oluşturması,ülkemiz koşulları dikkate alındığında,T.I.V.A'nin önemi ortaya çıkacaktır.Çalışmamızın amacı,T.I.V.A'da kullanılan ajanların uygun operasyon koşulları sağlması, güvenli olması ve postoperatif derlenme yönünden karşılaştırılmasıdır.Bu amaçla propofol-fentanil ve propofol-ketamin kombinasyonları kullanılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Hipnoz,analjezi ve kas gevşemesinden ibaret olan genel anestezinin bu üç komponentinden sadece hipnotik etkilerine sahip olan ve intravenöz yoldan verilerek uygun dozlarda bir kol-beyin dolaşım zamanında güvenli ve reversibil şuur kaybı sağlayan değişik şimik yapıdaki maddelere **INTRAVENÖZ ANESTETİK MADDE** denir (10,28).

Total intravenöz anestezi (T.I.V.A),ilk intravenöz anestezi olan tiopentan ve heksobarbitan'ın kullanılması ile uygulanmaya başlanmıştır.Önceleri drog farmakokinetikleri,toksisiteleri ve yan etkileri iyi bilinmediğinden pek benimsenmemiştir.Son yıllarda intravenöz anestetik tekniklere ilginin artması,bu ajanların etkilerinin daha iyi bilinmesi,kullanılan inhalasyon anesteziğlerinin toksitesi ve ameliyathane atmosferinin kirlenmesine neden olmaları sonucudur (19,28,31).Özellikle çocuklar için maske ile uygulama zorunluluğu olmaması,dozun hesaplanabilir olması,solunum bozukluğu olanlarda inhalasyon anesteziğlerinin indüksiyon ve uyanmada sorun yaratması,entübasyonun hızlı ve güvenli şekilde gerçekleştirilmesi intravenöz anesteziğlerinin avantajıdır.Ancak yinede inhalasyon ajanları cerrahi sırasında kullanımlarının kontrol edilebilmesi ve kolay olması nedeniyle oldukça popülerdir.Inhalasyon anesteziğlerinin hızlı şekilde akciğerlerden alınabilmesi veya elimine olmaları nedeniyle anestezinin derinliği süratle değişebilir.

ideal bir intravenöz anestetik madde şu özelliklere sahip olmalı;

1-Suda yüksek miktarda çözünür olmalı,dokularda ir-ritasyon yapmamalı ve stabil olmalı.

2-Eksitator aktivite olmadan hızlı ve düzgün anes-tezi indüksiyonu sağlamalı.

3-Hipertansif reaksiyonlara neden olmamalı.

4-Kardiyovaskuler sistem ve solunum sisteminde dep-resan özelliği olmamalı.

5-Major organ metabolizmasında düşme oluşturmamalı.

6-Kısa sürede elimine olmalı.

7-Hızlı ve düzgün uyanma sağlamalı.

8-Subanestetik dozlarda analjezik özellikleri olmalı.

Intravenöz anestetik ajanların geniş bir bölümü tek başına veya kombine olarak kullanılabilir.Tipik T.1.V.A. sedatif-hipnotik bir ajan,opioid analjezik ve kas gevşeti-cinin kombine kullanılmasıyla oluşur.

Sedativ-hipnotik ilaçların (midazolam,propofol,v.b) sürekli infüzyonu inhalasyon ajanlarına alternatif olarak kullanılabilir. Lokal veya rejyonel anestezi sırasında sedasyon sağlanması gerekirse,sedativ-hipnotiklerin infüz-yonu, azot protoksit inhalasyonuna veya benzodiazepinlerin intermitant bolus enjeksiyonuna alternatif olarak kullanıl-maktadır (29). Bu amaçla thiopenton, methohexital, etomidate denenmektedir.Ancak süratli indüksiyon sağlanması,yarılanma süresinin kısa olması, uyanmanın hızlı olması nedeniyle

yeni bir intravenöz anestetik ilaç olan propofol,indüksiyon ve hipnozun devamı açısından avantajlı bir ajandır (16,19, 20).Midazolam gibi potent,hızlı ve kısa etki süreli benzo-diazepinlerin verilmeside avantajlı olabilir. Sedativ-hipnotik özelliklerine ilave olarak amnestik özellikleride vardır. Opioidlerin infüzyonuylada uzun süreli sedasyon ve analjezi sağlanmaktadır.Ketamin'nin tek başına veya kombine olarak peroperatuar veya postoperatuar kullanıldığı yayınlarda belirtilmektedir.

Kullanılan ajanlar,tek bir doz şeklinde,intermitant enjeksiyon tarzında veya infüzyon şeklinde kullanılabilir (10).Intravenöz anestetiklerin bolus tarzında verilmesi kan konsantrasyonlarında hızlı yükselme ve düşmelere neden olur.Sonuçta arzu edilen anestezi derinliği sağlanamıyabilir.Sürekli olarak gerektiğinde değişebilen hızda verilirlerse inhalasyon anesteziklerinden daha iyi kontrol edilebilirler (30).Sürekli infüzyon teknikleriyle sağlanan kan ve beyin konsantrasyonları daha iyi intraoperatif hemodinamik stabilite ve daha az yan etki oluşturur.

Hızlı terapötik kan düzeyini sağlamak için yükleme dozunun verilmesi gerekir.Bundan sonra,arzu edilen ilaç konsantrasyonunu sağlamak amacıyla sürekli infüzyonun uygulanması gerekir. Yükleme dozu bolus tarzında veya bu şekilde oluşabilecek akut yan etkileri azaltmak için hızlı infüzyon şeklinde verilebilir.İlaçların uygulanışı çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bunlar;

1-Mevcut bir hastalığın olması (siroz,böbrek yetmezliği,konjestif kalp yetmezliği) kinetik değerlerin bir kaçını değiştirebilir.

2-İnfüzyon tekniği kullanılırken yaş düşünülecek önemli bir konudur (çocuklarda klirens yüksektir.Fakat yaşlılarda düşer).

3-Kas kitlesinin yaşla orantılı olarak azalması ve vücut yağ oranının artması nedeniyle yaşlılarda dağılım volümü artma eğilimindedir.

Anestezi derinliğini belirlemede en duyarlı klinik bulgular, kas tonusu ve solunum şekli değişiklikleridir. Hastaya kas gevşetici verildiyse anestezi otomatik hiperaktiviteye güvenmelidir (lakrimasyon,terleme,20 mmHg' dan daha fazla sistolik kan basıncında ani artış,hipovolemik olmaksızın kalp hızının 10/dk'dan fazla artması).Cerrahi uyarana kalp hızı cevabı,ilave anestetik veya analjezik ihtiyacını belirlemede daha yararlı bir göstergedir. Klinik çalışmalarda anestezi tekniğinin değerlendirilmesinde stres hormon düzeylerindeki değişmede kullanılır (katekolamin,vazopresin, ACTH, GH).

Sürekli infüzyon tekniği kullanıldığında,ilacın idame hızı kişinin cevabına göre değişebilir. Operasyon sırasında en yoğun cerrahi uyarana cevabı suprese etmek için yüksek dozda kullanılmasına dikkat edilmelidir.Çünkü ajanın aşırı birikimi ve postoperatif yan etkileri olabilir (sedasyon, solunum depresyonu). Kan basıncı veya kalp hızındaki tedrici artış veya azalışlar,infüzyon hızının

% 25-50 arasında arttırılıp veya azaltılmasıyla kontrol edilebilir.Ancak sempatik aktiviteye ait klinik bulgular düşük bolus dozlarının (yükleme dozunun % 10-25) verilmesiyle tedavi edilebilir.Alternatif olarak vazodilatatörler, β -adrenoseptör blokerleri (propranolol,esmolol,labetalol) ve α agonistleri (klonidin) de kullanılabilir.

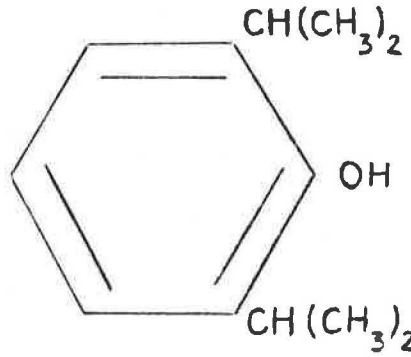
Operasyon sırasında yetersiz anestezi veya analjeziye ait klinik bulgular olmadığında,infüzyon hızı tedrici olarak azaltılabilir.Anestezik ajan operasyon sırasında iyi titre edilebilirse operasyon sonunda bir antagonist kullanılması gerekmeden,hasta anestetik ajanın kesilmesinden sonra süratle uyanabilir.Reziduel opioid etkilerini döndürmek amacıyla opioid antagonistleri;benzodiazepinlerin reziduel etkisini döndürmek için deflumazelin kullanılabilir (19).

INTRAVENÖZ ANESTEZİDE KULLANILAN AJANLAR (10,11).

- 1- Barbitüratlar
 - a) Tiyopental
 - b) Methohexitone
- 2- Ojenol Türevleri
 - a) Propanidid
- 3- Steroidler
 - a) Hidroksidiyon
 - b) Alfaksalon/Alfadolon
 - c) Monksolon
 - d) Pregnanolon
- 4- Imidazol Deriveleri
 - a) Etomidad
- 5- Hindered Fenol
 - a) Propofol
- 6- Fenisikloheksamin
 - a) Ketamin
- 7- Tiyamin Deriveleri
 - a) Klormetyazol
- 8- Hidroksibütirikasit
- 9- Narkotikler
 - a) Morfin
 - b) Fentanil
 - c) Alfentanil
 - d) Sufentanil
- 10- Benzodiazepinler
 - a) Dizepam
 - b) Midazolam
 - c) Flunitrazepam

PROPOFOL

Yeni bir intravenöz anestezi ajanı olarak kullanıma giren propofol'un kimyasal yapısı "2-6 diisopropyl phenol" olup açık formülü şekil I'de gösterilmiştir. İlk olarak klinik çalışmalarda propofol, cremophor El'in %16'lık solüsyonu içinde çözülmek suretiyle solüsyon haline getirilmiştir.



Şekil I: Propofol'un açık formülü

Cremophor formülü ile yapılan önceki çalışmalarda, I.V. injeksiyonundan sonra etkisinin çok çabuk başladığı ve hızlı bir uyanma sağladığı görülmüştür. Ancak solventi olan Cremophor El'in histamin salınımına neden olduğu, buna bağlı olarak anaflaktoid reaksiyonların sık görüldüğünden, Cremophor içinde propofol klinik uygulamadan çekilmiştir (13). Bugün orjinal preparatları % 10 soya fasulyesi yağı, % 1-2 yumurta fosfadidi, % 2-2.5 gliserol içeren % 1'lik sıvı emülsiyonu şeklindedir. pH: 6-8.5.

FARMAKOLOJİ

Bir çok merkezde premedikasyon yapılmamış hastaların % 95'inde kirpik refleksinin kaybolmasıyla anestezi oluşturan propofol dozu 2-2.5 mg/kg dır.İndüksiyon zamanında 22 ile 125 saniye arasında değişmektedir.Olgunun yaşı ile indüksiyon dozu arasında da belirgin bir ilişki vardır. Yaşlı hastalarda propofol'un klirensi gençlere göre düşüktür.Yaşlıların santral kompartmanındaki volüm de gençlerden çok düşüktür.Bu farmakokinetik farklar yaşlılarda C.O ve karaciğer kan akımının azalmasıyla açıklanabilir.Bu durumda propofol yaşlılarda düşük dozda kullanılmalıdır. Genelde 60 yaşın üstündeki hastalarda propofol'un indüksiyon dozu 1.6 mg/kg olmalıdır (9,20).

FARMAKODİNAMİK

Propofol ile yapılan ilk çalışmalarda enjeksiyon sırasında ağrı belirtilmiştir.Ancak yapılan çalışmalarla enjeksiyon yeriyle arasında ilişki bulunmuştur.Özellikle el sırtındaki venler kullanıldığında,ön kol ve antekubital fossadaki venlerle karşılaştırıldığında daha fazla ağrı yapar (4).Kullanılan ajanın dilüe olmasında ağrı insidansını belirgin şekilde azaltmaktadır (27).Ağrı 10-15 ml propofol içine 1 ml %1'lik lignocoin ilavesiyle azaltılabilir (10).Kullanılan formlarda venöz tromboz klinik problem değildir.

KARDİYOVASKULER SİSTEM ETKİLERİ

Propofol'un KVS depresan etkisi thiopentandan daha fazladır (12).Thiopentana eşit dozlarında sistemik vasküler

resistansda daha çok azalmaya neden olur.Brüssel ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucu (5) RAP ve PCWP da bir azalma olmadan SVR'ın azalması,propofol'un vazodilatatör etkisinin venöz kapasiteden çok,ana arter ve arteriollerde olduğunu göstermektedir.Bugün için propofol'e bağlı kan basıncındaki düşmeden C.O ve SVR'daki azalmanın birlikte sorumlu olduğu düşünülmektedir.Kan basıncındaki düşmeye kompanse olarak taşikardi görülür.Yaşlı hastalarda propofol dikkatli kullanılmalıdır,indüksiyon dozunu azaltmak ve K.V. etkilerini minimal indirmek amacıyla düşük dozlarda fentanil veya alfentanil'le hazırlık yararlı olabilir.

Propofol'e bağlı aritmi görülmez.Bilinen kardiyovasküler etkilerine rağmen bazı araştırmacılar β -bloker alan hastalarda ve valvüler kalp hastalarında indüksiyon ajanı olarak propofol kullanmışlardır(1,2).Ancak yinede kardiyovasküler depresan etkisinden dolayı,kardiyak rahatsızlığı olmayanlarda kullanılması önerilmektedir.

SOLUNUM SİSTEMİ ETKİSİ

Propofol'un normal indüksiyon dozunu takiben başlangıçta tidal volünde belirgin azalma vardır. 30-60 saniye süren apne periodları olabilir.Beraberinde öksürük,hıçkırık yoktur.Arasıra hafif bronkospazm olabilir.Devamlı infüzyon uygulanan hastalarda solunum depresyonu hipotansif etkisinden önce ortaya çıkar.

DİĞER ETKİLER

Propofol verilen hastaların karaciğer enzimlerinde (aspartate transaminase ve alanine transaminase) ve serum

alkalen fosfatazında değişiklik olmamaktadır.Postoperativ sarılık insidansı yoktur (10).

Koagülasyon ve fibrinolitik aktiviteyi etkilememektedir.Kullanımını takiben Hb ve Htk konsantrasyonunda düşme ve kan şekerinde hafif yükselme bulunmuştur.

Thiopentan'ın aksine Na atılımında ve Cl eliminasyonunda belirgin bir azalma görülür.Intraoküler basınçta düşmeye neden olur.

Nöromuskuler bloker ajanlarla uyumsuzluğu yoktur.

METABOLİZMASI

Çok süratli şekilde tamamına yakını sülfat ve glukronik birleşiklerine metabolize olur ve büyük oranda böbreklerden atılır.Metabolitlerinin hipnotik etkisi yoktur.Karaciğerin propofol'u metabolize etme yeteneği çok fazladır,öyleki sirotik ve normal karaciğerli hastalarda klirens benzerdir (22).

KETAMIN

Ketamin kimyasal olarak fensiklidin ve sikloheksamine benzer yapıda,suda eriyen I.V. ve I.M.enjeksiyona uygun, pH'ı 3.5-5.5 arasında olan asidik bir solüsyondur (18,23).

Ketamin hızlı etkili genel anestetik olarak tanımlanmasına rağmen, etkisinin başlaması barbitüratlardan yavaştır.Barbitüratların aksine uykunun başlama indikatörleri güç tanınır,özellikle yavaş enjekte edildiğinde hasta "bakar kör" gibi boşluğa bakar,birkaç dakika gözleri kapanıyabilir. Kirpik ve kornea refleksi kaybolmaz, hasta

istemsiz olarak yüzünü buruşturabilir ancak işitsel uyarılara cevap yoktur. Laringeal reflekslerin derin bir anestezi oluşmadıkça kalır. Adultlerde kullanılan 1-2 mg/kg lık I.V. indüksiyon dozu süratle SSS'ne etki eder, 10-15 dakikada şuur döner, fakat tamamen uyanma dahada uzayabilir. I.M. olarak 5-8 mg/kg dozunda uygulandığında % 90'dan fazlası etkili şekilde absorbe olur, şuur genellikle 2-4 dakikada kaybolur bazen 6-8 dakikaya kadar gecikebilir. Ajan beyin gibi perfüzyonu yüksek olan dokulara süratle girer, kas ve yağsız dokularda tedricen yeniden dağılır. Doku dağılımı şuurun geri gelmesinde major rol oynar, ancak kesin olarak karaciğer tarafından metabolize edilmesi ketamin'in klirensinde önemlidir. Ketamin'in klirensi 18 ml/kg/dk. gibi çok yüksektir. Muhtemelen karaciğer kan akımındaki değişikliğe duyarlıdır.

ETKİ MEKANİZMASI

Ketamin SSS'de çok sayıda etki oluşturmaktadır. Örneğin spinal kord düzeyinde polisinyaptik azalmada selektiftir. Barbitüratlar gibi Ach ve L-glutamate gibi eksitator nörotransmitterlerin sinaptik etkisini inhibe edebilir. Benzer şekilde santral nöronların N^m-methyl- D-Aspartate (NMDA) eksitasyonunu bloke ettiği bildirilmektedir. Ach'nin rol oynadığı sinaptik aşırımda ketamin açık durumdayken membran ion kanallarını bloke eder. Ketamin'in GABA gibi inhibitör nörotransmitterleri kullanarak sinapsdaki fasi-latator etkiyi aktive ettiğine dair deliller vardır. Bu etkinin benzodiazepin ve barbitüratların önemli nörofarma-

kolojik etkisi olduğu hatırlanınca zıtlık teşkil eder (17, 23,32).

Ketamin'le yapılan çalışmalarda beynin çeşitli böl- gelerinde spesifik olarak bağlandığı reseptörler olduğu düşünölmektedir.Bu tip reseptörler,PCP ve Opioid reseptör- lerin sub grubu olan sigma reseptörleridir.

FARMAKOLOJİK ETKİLER

SANTRAL SINIR SİSTEMİ

Talamus ve limbik sistem arasında fonksiyonel ve elektrofizyolojik disosiasyon olduğundan,ketamin ile oluş- turulan anestetik durum disosiativ anestezi olarak tanım- lanmıştır.Spino-talamik ilişkiyi bozmadan, spino-retiküler traktusda ağrı persepsiyonunun bazı komponentleriyle bera- ber afferent uyarıları bloke eder.Spinal kord'dan,yüksek beyin merkezlerine ağrı persepsiyonunun afektiv emosyonel komponentlerinin taşınmasını sağliyan medial medullar retiküler formasyonda nosiseptiv hücrelerin ve medial-ta- lamik çekirdeklerin depresyonu tanımlanmıştır (18,23).

Ketamin barbitüratların aksine hem serebral kan akımını,hem de serebral oksijen tüketimini arttırırlar. Böylece serebrospinal sıvıda basınç artar.Bu durum intra- kranial patolojisi bulunan hastalarda tehlikeli olabilir. Kan akımında,serebrospinal sıvı basıncından ve intrakranial basınçtaki yükselme hipokapniyle önlenebilir.

KARDİYOVASKULER SİSTEM

Ketamin hem santral, hem de periferel sempatik sinir sistemini aktive eder. KVS etkileri primer olarak

santral sinir sistemi uyarılmasına bağlı olarak,periferik vazokonstriksiyon ve kalp hızında artmadır.Ketamin stroke indekste belirgin değişiklik yapmadan hız/basınç'da doza bağlı bir yükselmeye neden olarak bir çok klinik durumda KVS'in bütünlüğünü koruma eğilimindedir.Ketamin hem nöronal,hem de ektranöronal katekolamin uptake'ini inhibe ederek indirekt olarak β -adrenoseptör aktiviteyi arttırır ve pozitif inotropik etki oluşturur.Ancak otonom sinir sistemi,özellikle de sempatik sinir sisteminin bloke olduğu durumlarda ketamin'nin direkt negatif inotropik etkisi ortaya çıkar ve myokard fonksiyonlarını deprese eder (7, 18,23,24).Ketamin,akut hipovolemik şok durumunda kardiyo-vasküler sistem fonksiyonlarını stabil hale getirmek için kullanılır.Ancak uzun süredir şok da olan veya otonom sinir sistemi boşalmış hastalarda kullanılmamalıdır sıklıkla KVS deprese eder.

Ketamin pulmoner vasküler rezistansı arttırdığından pulmoner arter basıncında ve sağ ventrikül stroke işinde artışa neden olur.Bu nedenle sağ ventrikül rezervi minimal olan hastalarda kontredikedir.

SOLUNUM SİSTEMİ

Ağır bir premedikasyon uygulanmadığında verilen klinik dozlarda solunum depresyonu minimal ve geçicidir.Solunum depresyonu ajanın miktarına ve veriliş hızına bağlıdır.Nadiren öksürük,hiçkırık veya laringospazm görülür.Salivasyon ve trakeobronşial sekresyonda artışa yol açar.Deneysel çalışmalarda ketamin ile bronşial düz kaslarda

gevşeme gösterilmiştir.Reaktif hava yolu hastalığı bulunan hastalarda ketamin hava yolu rezistansını ve bronkospazmı azaltır.

DİĞER SİSTEMLER

Ketamin'in karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında olumsuz etkisinin olmadığı görülmüştür. Karaciğer fonksiyonlarının, yüksek dozlarda biraz bozulmasına rağmen HEPATOTOKSİK etkisi yoktur.

Ketamin intraoküler basınçta hafif bir yükselme yapabilir.Klinik dozlarda uterus tonüsünde depresyon yapmaz.

UYANMA

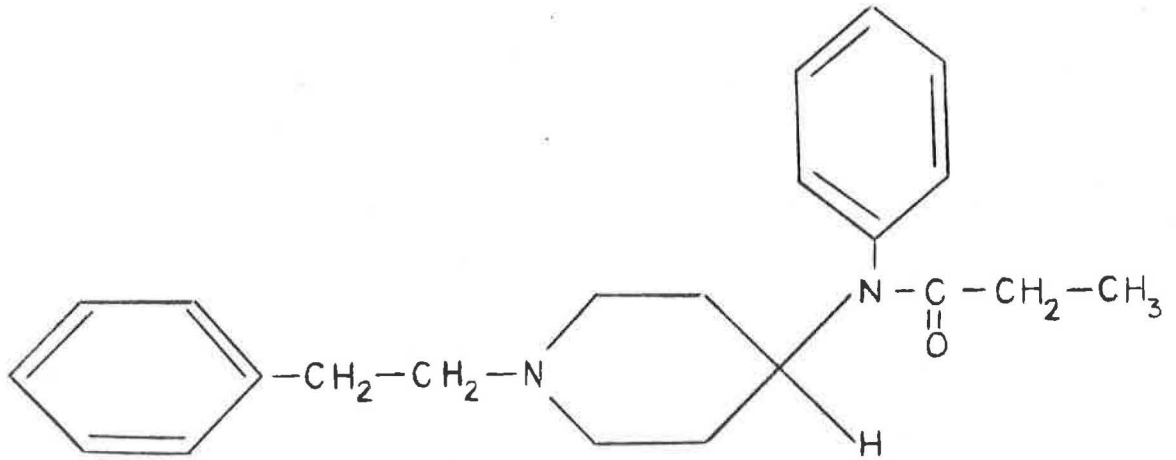
Normal terapötik dozlarda 10-15 dakika sonra şuur döner fakat anestezinin başlangıcı gibidir.Uyanma döneminde psişik reaksiyonlar görülür.Fakat bunların şiddetinde, insidansında ve belirtilerinde büyük farklılıklar vardır. Psikolojik bulgular tatlı hayaller görmeden,hallusinasyon ve şiddetli deliriumlara kadar değişen şekillerdedir.Bunlar hatırlanabilir veya hatırlanamıyabilir.Bu postanestezik fenomenin insidansının arttığı durumlar şöyle sıralanabilir.

- 1- Yaş: Gençlerde daha az görülür.
- 2- Seks: Kadınlar > erkekler
- 3- Uyku durumu: Normalde hayal görenlerde daha fazladır.
- 4- 2 mg/kg'ın üzerinde I.V dozlarda
- 5- Hızlı verilme: 40 mg/dk dan hızlı verildiğinde
- 6- Kişilik problemi olanlar.

Çeşitli benzodiazepinlerin kullanılması postanestezik fenomenin azalmasında faktördür (8,17,18,23).

FENTANİL

Fentanil morfin'e göre 80-100 kat daha potent olan fenil propilem türevi bir narkotik analjeziktir. 2-10 µg/kg dozunda analjezik, 30-100 µg/kg dozunda anestetik olarak kullanılır. Liposolubilitesi morfinden fazla olduğundan SSS'ne daha çabuk geçer. Klirensi hepatik metabolizmaya bağlıdır, eliminasyon yarılanma ömrü 2.5-3.5 saat olup %10'dan azı değişmeden idrarla atılır (Şekil II)



Şekil II: Fentanilin açık formülü

Fentanil myokard kontraktilitesinde hafif değişikliğe neden olabilir. Çok yüksek dozlarda bile dolaşımdaki depresyonun minimal olması sempatik fonksiyonların bütünlüğünü yansıtır.

Fentanil'e bağlı nedeni tam olarak anlaşılmayan bradikardi gelişebilir. Bunun vagal çekirdeğin uyarılmasına

bağlı olduğu sanılmaktadır. Bradikardi atropin ile nlenebilir.

Fentanil'in önemli istenmeyen etkilerinden biri solunum merkezinin depresyonuna bağlı APNE'dir. Antimuskarinik, antihistaminik ve antiserotinerjik etkilerinden dolayı astmalı ve bronkospastik hastalarda tercih edilir. Antitusif etkisi yoktur.

ADH salgısını arttırır. Sürrenal medulladan santral etki ile hormon salınımına yol açarak hiperglisemi yapabilir. Veriliş hızıyla ilişkili olarakta çizgili kas tonusunda rijidite yapmaktadır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ameliyathanesinde elektif cerrahi girişime tabi tutulan A.S.A. 1-2 grubundan 30 hastaya uygulandı (Tablo I).Çalışmaya 18-60 yaş arası,ağırlıkları 45 ile 90 kilogram arasında değişen, 22 kadın, 8 erkek hasta dahil edildi.Operasyondan önce protokolle ilgili bilgi verildi ve gerekli izin alındı.Premedikasyon amacıyla bütün hastalara operasyondan 2 saat önce oral yoldan 10 mg diazem kapsül verildi.

	Propofol/Fentanil	Propofol/Ketamin
Genel Cerrahi	9	11
Plastik Cerrahi	1	1
Kadın-Doğum	5	3

Tablo I: Cerrahi girişimlerin gruplara dağılımı.

Hastalar randomizasyonla 2 gruba ayrıldı.Grup I'e propofol/fentanil, grup II'ye Propofol/ketamin uygulandı.

Hastalara operasyon odasında her iki koldaki antekubital fossadan girilerek 18 numara intravenöz kanül ile damar yolu açıldı.Kalp hızı DII.° derivasyonundan,kan basıncı non-invaziv olarak (Hewlet-Packard 78354-C) monitörize edildi.İndüksiyon öncesi kalp hızı ve kan basıncı değerleri kaydedildi.Grup I'deki hastalara indüksiyonda 3 µg/kg fentanil verildikten 90 saniye sonra 2 mg/kg propofol; grup II'deki hastalara 1 mg/kg ketamin verildikten 90 saniye sonra 2 mg/kg propofol verildi.Her iki grup

hastayada kas gevşemesi amacıyla induksiyon başlangıcında 0.15 mg/kg vecuronium uygulandı. Indüksiyondan 60 saniye sonra kalp hızı, kan basıncı kaydedildi ve 120 saniye sonra direkt laringoskopi ile trakeal entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyondan sonra ve operasyon esnasında her 5 dakikada bir kalp hızı ve kan basıncı kaydedildi. Hastalar % 100 oksijen ile ventile edildi.

Anestezi idamesi I. grupta propofol/fentanil, II. grupta propofol/ketamin ile sağlandı. Kullanılan ilaçlar infüzyon pompasıyla uygulandı (Abbott Life Care Pump). Her iki grupta propofol ilk 30 dakika 12 mg/kg/saat, ikinci 30 dakika 9 mg/kg/saat daha sonra 6 mg/kg/saat olarak uygulanırken grup I'de fentanil 1.5 µg/kg/saat, grup II'de ketamin 2 mg/kg/saat hızında verildi (Tablo II).

	Indüksiyon	I D A M E		
		ilk 30 dakika	ikinci 30 dakika	1 saatten sonra
Propofol	2 mg/kg	12 mg/kg/saat	9 mg/kg/saat	6 mg/kg/saat
Fentanil	3 µg/kg	1.5 µg/kg/saat		
Propofol	2 mg/kg	12 mg/kg/saat	9 mg/kg/saat	6 mg/kg/saat
Ketamin	1 mg/kg	2 mg/kg/saat		

Tablo II: Hasta gruplarına uygulanan anestezi prosedürü.

Kas gevşemesi gerektiğinde I.V bolus tarzında uygulanan 0.04 mg/kg dozunda vecuroniumla sağlandı. İki grupta anestetik ilaç infüzyonu cerrahi girişim bittiği an kesildi. Residüel nöromusküler blok 0.01 mg/kg I.V atropin ve 0.03 mg/kg I.V neostigmin ile antagonize edildi. Yeterli hava yolu ve volüm sağlanınca hastalar ekstübe edildi.

Uyanma zamanı, ilaçların kesilmesi ile sözlü uyarı ile gözlerini açma süresi şeklinde tanımlandı. Operasyondan sonra hastalara 1 saat içinde 5 soru soruldu; yaşı, doğum tarihi, nerede olduğu, tarih ve saat. Operasyondan 24 saat sonrada hastalarla görüşüldü ve anestezi hakkında düşünceleri öğrenildi. Sonuçlar kaydedildi.

Bu çalışmada hemodinamik verilen ve uyaranlara yanıt süreleri grup içinde iki eş arasında ortalamayı test eden student's t testi ile, gruplar arasında iki bağımsız grup ortalamasını test eden student's t testi ile değerlendirilerek karşılaştırıldı.

BULGULAR

İki grup arasındaki preoperatif veriler karşılaştırıldı (Tablo III). Gruplar arasında demografik verilerde (yaş, ağırlık, kan basıncı, kalp hızı) istatistiksel olarak belirgin fark olmadığı gözlemlendi.

	Propofol/Fentanil	Propofol/Ketamin
Kadın:Erkek	13 : 2	9: 6
Yaş (yıl)	31.15 (6.89)	36.53 (14.18)
Ağırlık (kg)	59.0 (6.95)	67.15 (16.23)
Kan basıncı; mm Hg		
Sistolik	140.6 (11.8)	139.0 (11.72)
Diastolik	85.38 (8.97)	79.46 (6.57)
Kalp hızı; atım/dk.	100.1 (15.9)	85.6 (19.3)

Tablo III: Hastalara ait demografik veriler

İndüksiyonu takiben, I. grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta da sistolik kan basıncında belirgin düşme görüldü. Bu düşme istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak iki grup karşılaştırılınca anlamlı fark olmadığı görüldü. Diastolik kan basıncı ise, yine I. grupta daha fazla olmak üzere belirgin olarak düştü ve bu düşüş iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nabız, indüksiyonu takiben I. grupta belirgin olarak düşerken, II. grupta önemsiz bir artış görüldü (Tablo IV).

	Propofol/ Fentanil		P	Propofol/ Ketamin		P	iki Grup arasında
Sistolik %	18.82 ↓	<0.01		14.5 ↓	<0.01		N.S.
Diastolik %	22.0 ↓	<0.001		12.0 ↓	<0.01		<0.01
Nabız %	12.1 ↓	<0.01		0.4 ↑	N.S.		<0.005

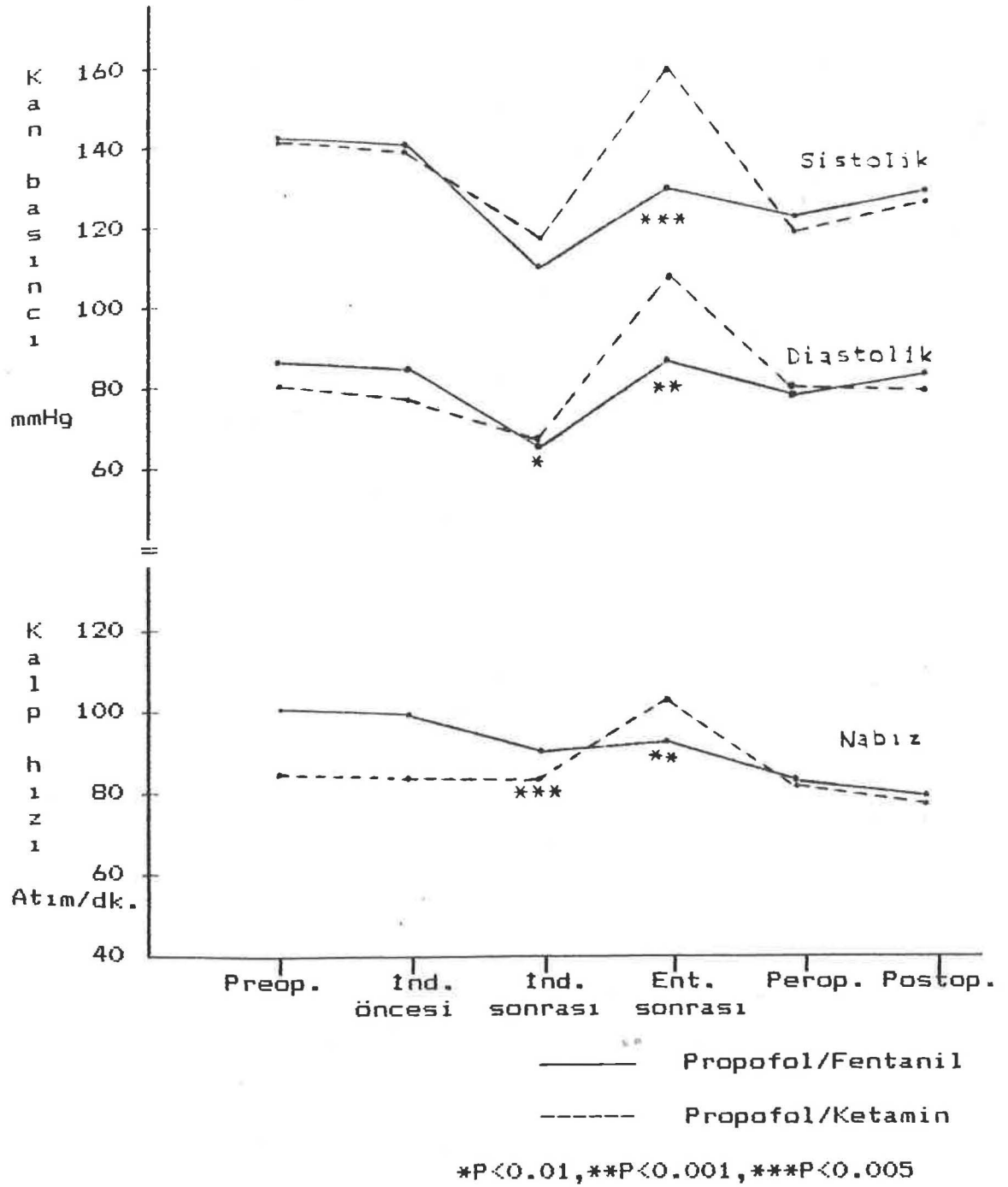
Tablo IV: Grup I ve Grup II'ye ait indüksiyon sonrası kardiovasküler değişimler

Entübasyon sonrası I.grupdaki kan basıncı ve kalp hızı indüksiyon öncesi değerlere yaklaşırken, II.grupda belirgin bir artış görüldü.iki grup karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo V).

	Propofol/ Fentanil		P	Propofol/ Ketamin		P	iki Grup arasında
Sistolik %	4.8 ↓	N.S.		14.6 ↑	<0.01		<0.005
Diastolik %	6.6 ↑	N.S.		26.5 ↑	<0.01		<0.001
Nabız %	6.5 ↓	N.S.		18.7 ↑	<0.01		<0.001

Tablo V: Grup I ve Grup II'ye ait entübasyon sonrası kardiovasküler değişimler

Bundan sonraki dönemde operasyonun seyri boyunca 2 grupta kan basıncı ve kalp hızı stabil seyretti (Grafik I).



Grafik I:Gruplara ait kan basıncı ve nabız verileri

Tüm hastalarda yeterli anestezi sağlandı. Analjezi ihtiyacını gösteren klinik bulgular görülmedi (20 mmHg'dan fazla sistolik kan basıncında ani artış, hipovolemi olmaksızın 10/dk dan daha fazla kalp hızı artışı, terleme, lakrimasyon).

UYANMA ve ORYANTASYON

Anestezik ilaçların kesilmesi ile sözlü uyarı ile gözlerini açma süresi şeklinde değerlendirilen uyanma zamanı Tablo VI'da gösterilmektedir.

	Propofol/ Fentanil	Propofol/ Ketamin	P
Uyanma; dk.	8.46 (5.15)	23.84 (15.99)	<0.005
Baş ağrısı; %	20.0	20.0	N.S.
Bulantı; %	40.0	40.0	N.S.
Kusma; %	20.0	33.3	N.S.
Yer zamanı oryantasyon; % (postop. 1.saat)	100	80.0	N.S.
Memnuluk; %	100	100.0	N.S.

Tablo VI: Grup I ve Grup II'ye ait postoperatif veriler

Propofol/ketamin uygulanan hastaların, propofol/fentanil uygulanan hastalardan belirgin olarak daha uzun sürede uyandığı gözlemlendi. Yer, zaman oryantasyonuyla ilgili 5 soruya ilk 30 dakika I.grupdaki hastaların biri dışındaki hepsi tam yanıt verirken, II.grupdaki hastalardan sadece 5 tanesi tam olarak yanıt verdi. 60. dakikanın so-

nunda I.grupdaki tüm hastalar tam yanıt verirken, II.grupdaki 3 hasta yanıt vermedi.

Postoperatif erken dönemde I.grupdaki 1 hastada solunum depresyonu görüldü.Bunun dışında hastalarda hipotansiyon,bradikardi gibi hemodinamik komplikasyonlar görülmeydi.

Postoperatif 24 saat sonra hastalarla görüşüldüğünde hiçbiri kabus ve hayal tanımlamadı. Tablo VI'da da görüldüğü gibi başağrısı,bulantı,kusma bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktur.Hastaların tümü anestezi şeklinden memnun olup,intraoperatif periyodu hatırlamadıklarını ifade ettiler.

TARTIŞMA

Total intravenöz anestezinin hasta açısından iyi bir alternatif olduğu bir gerçektir. Bu amaçla analjezik olarak genelde narkotik analjezikler kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda T.I.V.A'da analjezik olarak subanestezik dozlarda ketamin kullanımı dikkat çekmiştir. Ketamin'in hem PCP (fensiklidin), hem de sigma reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Fensiklidin reseptörlerinin N.M.D.A. alt tipi, glutamat reseptör molekülü üzerinde bir nokta olduğu ve N.M.D.A. reseptörü ile allosterik etkileşme gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle fensiklidin reseptörleri ile N.M.D.A. reseptörlerinin beyindeki dağılımı aynıdır. Ketamin non-kompatetiv yolla N.M.D.A. reseptörlerinden glutamate'in etkisini inhibe eder ve yüksek konsantrasyonlarda opioid reseptörlerine bağlanabilir. Subanestetik dozlarda opioid komponent yoktur (15,17). Analjezik olarak kullanıldığında terapötik sınırlarının geniş olması, organotoksik etkisinin olmaması, solunum ve myokard depresyonu yapmadan küçük dozlarda güçlü etkisinin olması ketamin'in avantajlarıdır.

Biz burada T.I.V.A. da analjezik olarak ketamini hemodinamik stabilite ve postoperatif derlenme açısından fentanil ile karşılaştırdık.

Propofol/fentanil grubunda indüksiyonu takiben sistolik, diastolik kan basınçlarında ve kalp hızında belirgin düşüşler oldu, ancak entübasyonu takiben bazal değerlere yaklaştı. Bu da Coley ve arkadaşlarınının (6) propofol/fenta-

nil ve Bailie'nin (3) propofol/alfentanil ile yaptığı çalışmalarıyla uyumludur. Propofol/ketamin grubunda indüksiyonu takiben kan basıncındaki düşme belirgin olmakla beraber, fentanil grubundan daha az orandadır. Ancak entübasyonu takiben kan basıncı ve kalp hızında belirgin bir artış görüldü. Bu artış Guite ve arkadaşlarının (14) yaptıkları propofol/ketamin ve Restall ve arkadaşlarının (21) yaptıkları subanestetik dozlarda ketamin/midazolam çalışmalarıyla uyumludur. Entübasyondaki bu geçici artış dışında kan basıncı ve kalp hızı stabil seyretti. Entübasyon sırasında kan basıncı ve kalp hızındaki artışlar özellikle hipertansif ve kardiyovasküler problemi olan hastalarda dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Coley ve arkadaşlarının (6) yaptıkları çalışmada propofol ile indüksiyonu yapılan hastaların entübasyonunu takiben plasma noradrenalin konsantrasyonları ölçülmüş ve artma olmadığı saptanmıştır. Bu durumda refleksi başlatan uyarının kord-vokaller olduğu düşüncesi, propofol/ketamin kullanımında istenmeyen kardiyovasküler değişikliklerin kord-vokal uyarısının hafifletilmesi yolu ile önlenebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda propofol/ketamin grubu hastalar, propofol/fentanil grubu hastalardan daha yavaş uyandı. Bu süre Restall'ın ketamin/midazolam (21) çalışmasıyla uyum göstermektedir. Ancak Restall'ın çalışmasında hastaların %15'i kabus tanımlarken, bizim hastalarımızın hiçbirisi kabus tanımlamadı. Bu Guite ve arkadaşlarının (14) çalışmasıyla uyumludur. Bu da subanestetik dozlarda ketamin'nin arzu

edilmeyen etkilerinin önlenmesinde propofol'un etkili olduğunu göstermektedir.

Postoperatif dönemde gruplar arasında başağrısı, bulantı, kusma gibi arzu edilmeyen etkiler açısından anlamlı bir fark bulunmadı ve tüm hastalar bu anestezi tekniğinden memnun kaldılar.

SONUÇ

Total intravenöz anestezinin kullanımının aneste-
zist ve hasta açısından gerekli olduğu koşullarda propo-
fol/ketamin kombinasyonunun,propofol/fentanil kombinasyo-
nuna alternatif olabileceği görüldü.

Kardiyovaskuler stabilite arzu edildiğinde subanes-
tetik dozlarda ketamin iyi bir seçim olarak düşünülebilir.
Bu dozlarda postoperatif dönemde oluşabilecek kabus,hayal
gibi arzu edilmeyen psişik etkiler propofol ile başarıyla
önlenmektedir.

ÖZET

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ameliyathanesinde elektif cerrahi girişime alınan A.S.A I-II'ye dahil 8'i erkek 30 hastada yapıldı. Operasyondan 2 saat önce 10 mg diazem kapsül ile premedike edilen hastalar, randomizasyonla 2 gruba ayrıldı. İndüksiyonda grup I'e 2 mg/kg propofol, 3 µg/kg fentanil, grup II'ye 2 mg/kg propofol, 1 mg/kg ketamin uygulandı. Anestezi idamesinde her 2 gruba propofol ilk 30 dakikada 12 mg/kg/saat, ikinci 30 dakikada 9 mg/kg/saat daha sonra 6 mg/kg/saat hızında, beraberinde grup I'e 1.5 µg/kg/saat hızında fentanil, grup II'ye 2 mg/kg/saat hızında ketamin infüzyonu uygulandı. Kas gevşetici olarak vecronium kullanıldı.

Hastaların kan basınçları ve kalp hızları indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve operasyon sırasında her 5 dakikada bir kaydedildi. Anestezi ilaçlarının infüzyonu cerrahi işlemin bitiminde kesildi ve sözlü uyarana gözlerini açma süresi şeklinde uyanma zamanı, postoperatif 1. saatte yer-zaman oryantasyonu değerlendirildi ve kaydedildi.

Elde edilen sonuçlara göre indüksiyon ve entübasyon sonrası kardiyovasküler veriler bakımından gruplar arasında belirgin fark olup, operasyon sırasında her 2 grupta da stabil bir hemodinamik sağlandı. Propofol/ketamin grubunun propofol/fentanil grubuna göre belirgin olarak yavaş

uyandığı, ancak postoperatif 1. saat sonunda yer-zaman oryantasyonu bakımından gruplar arasında belirgin fark olmadığı görüldü. Tüm hastalar anestezi tekniklerinden memnun kaldılar.

Subanestetik dozlarda ketamin operasyon sırasında hemodinamik stabilite arzu edildiğinde T.i.V.A'da alternatif olarak kullanılabilir ve postoperatif arzu edilmeyen psişik etkilerin önlenmesinde propofol etkili bir ajandır.

SUMMARY

This study was planned in 30 A.S.A. I and II patients 8 of whom were male, undergoing various types of surgical operations in the Dicle University Medical School Hospital. Patients premedicated with oral diazepam (10 mg) were randomly divided into 2 groups. Anaesthesia was induced with propofol (2 mg/kg) and either fentanyl (3 μ m/kg) or ketamine (1 mg/kg). Anaesthesia was maintained with propofol 12 mg/kg/hour during first 30 minutes, followed by 9 mg/kg/hour for 30 minutes and then 6 mg/kg/hour combined with fentanyl 1.5 μ g/kg/hour or with ketamine 2 mg/kg/hour. Vecuronium was employed for muscular relaxation in both groups.

Arterial pressure and heart rate were measured before induction, after induction, intubation and every 5 minutes during operation. The continuous administration of drugs were stopped at the end of surgery and residual neuromuscular blockade was antagonised with intravenous atropin (0.01 mg/kg) and neostigmin (0.03 mg/kg).

Haemodynamic variables during operation were stable in both groups but when induction and intubation were compared, there was significantly difference between two groups. Patients who received propofol/ketamine demonstrated a significantly longer recovery time than patients given propofol/fentanyl. Postoperative behaviour was normal in all patients and none of the patients reported dreaming

during or after the operation. Propofol seems to be effective in eliminating side effects of a subanaesthetic dose of ketamine in humans. We recommend the propofol/ketamine combination for total intravenous anaesthesia when stable haemodynamics are required.

KAYNAKLAR

- 1-Al-Khunhairi D, Gordon G, Morgan M, Whitwam J.G. Acute cardiovascular changes following disopropofol effect's in heavily premedicated patients with coronary artery disease. *Anaesthesia*, 37;1007-1010, 1982.
- 2-Aun C, Major E. The cardiorespiratory effects of I.C.I 35868 in patients with valvuler heart disease. *Anaesthesia*, 39;1096-1100, 1984.
- 3-Bailie R, Crain G, Restall J. Total intravenous anaesthesia for laparoscopy. *Anaesthesia*, 44;60-3, 1989.
- 4-Briggs L.P, Clarke R.S.J, Dundee J.W. Use of di isopropylphenol as main agent for short procedures. *Br.J. Anaest.* 53;197-202, 1981.
- 5-Brüssel T, Theisson J.L, Vigfusson G, Lunkenheimer P.P, Van Alen H, Lawin P. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: Negative inotropic properties of propofol. *Anaesth. Analg.*, 69;35-40, 1989.
- 6-Coley S, Mabley K.A, Bone M.E, Fell D. Hemodynamic changes after induction of anaesthesia and tracheal intubation following propofol or thiopentone in patients of ASA Grade I and III. *Br.J. Anaesth.*, 63;423-428, 1989.
- 7-David J.C, Edmund G.C, Philippe R.H. Mechanism of the positive inotropic effect of ketamine is isolated ferret ventricular papillary muscle. *Anesthesiology* 74;880-888, 1991.

- 8-Domino E.F, Domino S.E, Domino L.E, Zsigmond E.K.
Effects of diazepam on pharmacokinetics of ketamin
in man. *Anesthesiology*, 57; no:3, Sept. 1982.
- 9-Dundee J.W, Rabinson F.R, Mc Gowman W.A.W. Sensitivity
to propofol in elderly. *Anaesthesia*, 41; 482-485, 1985.
- 10-Dundee J.W. Pharmacology of intravenous anaesthetics
and hypnotics. In: Nunn, Litting, Brawn. *General Anaesthesia*, fifth edition, 115-134, 1989.
- 11-Dundee J.W. The ideal intravenous anaesthetics. *Trends
in intravenous anaesthesia*. Miami: Syposia Specialists,
127, 1980.
- 12-Fahy L.T, Van Mourik G.A, Litting J.E. A comparison of
the induction characteristics of thiopentone and pro-
pofol. *Anaesthesia*, 40; 939-44, 1985.
- 13-Grood P.M.R.M. Propofol (Diprivan) emulsion for total
intravenous anaesthesia. *Postgrad. Med. J.* 61; (S 3), 65,
1985.
- 14-Guite J.B.M, Koning H.M, Caster M.L, Niemijer R.P.E,
Mackie. Ketamin as analgesic for total intravenous
anaesthesia with propofol. *Anaesthesia*, 46; 24-27, 1991.
- 15-Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. Vol:2, 1591, 1988.
- 16-Mac Kenzie N, Grond I.S. Propofol for intravenous seda-
tion. *Anaesthesia*, 42; 3-6, 1987.
- 17-Maurset A, Skoglund L.A, Hustueit O. Comparison of ketamin
and pethidine in experimental and postoperative pain.
Pain, 36; 37-41, 1989.

- 18-Nunn,Litting,Brown.General Anaesthesia, fifth edition.
125-128, 1989.
- 19-Paul F,White.Clinical uses of intravenous anaesthetic
and analgesic infusions.Anesth.Analg.,68;161-171,1989.
- 20-Peter S.S,M.B.,B.S.,F farcs1,Lowdon J.D.Propofol:A new
intravenous anaesthetic.Anesthesiology,71;260-277,1989.
- 21-Restall J.,Tully A.M.,Word P.J.,Kidd A.G.Total intra-
venous anaesthesia for military surgery. A technique
using ketamin,midazolam and vecuronium.Anaesthesia,
43;46-9, 1988.
- 22-Robinson F.P.,Patterson C.C.Changes in liver function
tests after propofol. Postgraduate Medical Journal.
61; (S 3), 160-1, 1985.
- 23-Ronald D.M.Anesthesia,second edition,v:2,813-817,1986.
- 24-Russy B.F.,Amuzu J.K.,Bosscher H.A.,Redon D.,Komaih.
Negative inotropic effect of ketamin rabbit ventricular
muscle.Anesth. Analg. 71;275-278, 1990.
- 25-Sear J.W.,Uppington J., Kay N.H. Hematological and
biochemical changes during anaesthesia with propofol.
Postgrad.Med.J. 61; Suppl 3,165-8, 1985.
- 26-Smith D.J.,Bouchal R.L.Ketamin and N-Allylnormetazo-
cine interact similarly with multiple opiate receptors.
Anesthesiology, 57;no:3,Sept. 1982.
- 27-Stakes D.N.,Robson N.,Huttan P.Effect of diluting pro-
pofol on the incidence of pain on injection and venous
sequelae.Br.J.Anaesth. 62;202,3, 1989.

- 28-Sun S. Intravenöz anesteziye son gelişmeler ve propofol. Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası, 17; 199-201, 1989.
- 29-Urguhant M.L., White P.E. Comparison of infusion techniques for sedation during regional anesthesia. Anesthesiology, 67; A-265, 1987.
- 30-White P.E. Use of continuous infusion versus intermittent bolus elimination of fentanyl or ketamin during out patient anesthesia. Anesthesiology, 50; 294-300, 1983.
- 31-Wright P.J. Infusion rates for anesthesia with propofol. Br. J. Anaesth. 56; 613, 1984.
- 32-Yamamura T., Horada K., Okamura A., Kemmotsu O. The primary site of action of ketamine anesthesia is N-methyl-D-aspartate receptor. Anesthesiology, V:71, no:3A, Sept. 1989.