

**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PROPOFOL İNDÜKSİYONUNDA UYGULANAN**  
**DÜŞÜK DOZ KETAMİNİN HEMODİNAMİYE**  
**ETKİSİ**

**Dr. Ferda ERDOĞAN**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2011**



**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PROPOFOL İNDÜKSİYONUNDA UYGULANAN**  
**DÜŞÜK DOZ KETAMİNİN HEMODİNAMİYE**  
**ETKİSİ**

**Dr. Ferda ERDOĞAN**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof Dr. Sacit GÜLEÇ**

**ESKİŞEHİR**

**2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI  
T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ferda ERDOĞAN'a ait “ Propofol induksiyonunda uygulanan düşük doz Ketaminin hemodinamiye etkisi” adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof Dr. Sacit GÜLEÇ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Üye

Prof Dr.Belkıs TANRIVERDİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Üye

Prof Dr. Birgül YELKEN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
...../...../.....Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr.Necmi ATA

Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince kişiliği, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof.Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye, Prof.Dr. Cemil SABUNCU'ya , Prof.Dr. Yılmaz ŞENTÜRK'e, Prof.Dr Sacit GÜLEÇ'e, Prof.Dr. Birgül YELKEN'e, Doç.Dr. Ayten BİLİR'e, Yrd.Doç.Dr. Serdar EKEMEN'e, Uzm.Dr. Dilek CEYHAN'a ve istatistik çalışmalarında katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalından Doç.Dr. Didem ARSLANTAŞ'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Erdoğan, F. Propofol indüksiyonunda uygulanan düşük doz Ketaminin hemodinamiye etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011.** Bu çalışma Ocak 2010- Nisan 2010 tarihleri arasında elektif cerrahi planlanan ve genel anestezi uygulanacak 80 hastada yapıldı. Çalışmamızda, anestezi indüksiyonu sırasında kullanılan 2,5 mg/kg propofol ile oluşan kan basıncı düşüşünün önlenmesinde farklı dozlardaki ketaminin etkinliklerini karşılaştırmak amaçlandı. Etik Kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra operasyon öncesi 8 saat aç bırakılan hastalara premedikasyon uygulanmadı. ASA I-II grubu 80 olgu rastgele 4 gruba ayrıldı. İndüksiyon öncesinde grup I'e 0.3 mg/kg ketamin, takiben 1 dk sonra 2.5 mg/kg propofol; Grup II'e 0.5 mg/kg ketamin, takiben 1 dk sonra 2.5 mg/kg propofol; Grup III'e 0.7 mg/kg ketamin, takiben 1 dk sonra 2.5 mg/kg propofol; Grup IV'e 2 cc SF, takiben 1 dk sonra 2.5 mg/kg propofol verildi. Hastalar indüksiyondan sonra 0.1 mg/kg dozunda vekuronyum ile gevşetilerek entübe edildi. Anestezi idamesi % 1-2 isofluron, dakikada 6 lt olacak şekilde %50 O2 ve %50 N2O ile sağlandı. İndüksiyon öncesi, ketamin sonrası, propofol indüksiyonu sonrası, entübasyon sonrası, operasyonun 3. ,5. ,10. ,15.,30.dk'sında ve operasyon devam ettiği sürece 15 dk da bir ve ekstübasyon sonrası noninvaziv olarak sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB),ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO2) kaydedildi. Bütün gruplarda propofol indüksiyonu sonrası anlamlı düşüş bulundu. Gruplar arası değerlendirmede; Grup IV olgularında sistolik kan basıncı düşüşü diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Sonuç olarak ketamin;0.3, 0.5 ve 0.7 mg/kg dozunda propofol indüksiyonu sonrasında sistolik kan basıncındaki düşmenin şiddetini azaltmada etkin olmuş, ancak bu etkinlik tüm hemodinamik parametrelerde ve cerrahi süreç boyunca devam etmediği için tatminkar bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Propofol, ketamin.

## ABSTRACT

**Erdoğan, F. The Hemodynamic Effects of Low Dose Ketamine Before Propofol Induction. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Anaesthesiology and Reanimation Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2011.** This study was carried out with 80 patients performing elective surgery between January 2010 and April 2010. In our study, we aimed to determine the effectiveness of different doses of ketamine in prevention of hemodynamic depression due to propofol injection used in anesthesia induction. No premedication was performed on the patients who were fasted for 8 hours prior to the surgery. ASA I-II group of 80 patients were randomly divided into four groups. Group I was applied 0.3 mg/kg of ketamine and 1 min later 2.5 mg/kg propofol, Group II 0.5 mg/kg of ketamine and 1 min later 2.5 mg/kg propofol, Group III 0.7 mg/kg of ketamine and 1 min later 2.5 mg/kg propofol and Group IV 2 ml 0.9 % SF and 1 min later 2.5 mg/kg propofol. Vecuronium was given 0.1 mg/kg as neuromuscular blocking agent, and maintenance of anesthesia was carried on with 1-2 % of isoflurane, O<sub>2</sub> %50 and N<sub>2</sub>O %50. Prior to ketamine induction, after ketamine induction, after propofol induction, after intubation, noninvasive systolic arterial pressures (SAP), diastolic arterial pressures (DAP), mean arterial pressures (MAP), heart beat rates (HBR) and peripheral oxygen saturations (SpO<sub>2</sub>) at the third, fifth, tenth and fifteenth minutes and every fifteen minutes during operation was recorded. We found that hemodynamic depression due to Propofol induction in Group IV patients compared to other groups. Ketamine 0.3, 0.5 and 0.7 mg/kg prior to propofol induction prevents decrease in systolic blood pressure due to propofol. This effect is not satisfactory in other hemodynamic parameters and does not prevent hemodynamic changes during operation period.

Key Words: propofol, ketamine,

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Propofol	2
2.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri	2
2.1.2. Metabolizma	3
2.1.3. Farmakokinetik	3
2.1.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	4
2.1.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	5
2.1.6. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	6
2.1.7. Diğer Etkileri	6
2.1.8.Kullanımı	7
2.1.9.Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	7
2.2. Ketamin	7
2.2.1.Fizikokimyasal Özellikleri	7
2.2.2.Metabolizma	8
2.2.3.Farmakokinetik	9



2.2.4.Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	9
2.2.5.Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	10
2.2.6.Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	10
2.2.7.Diğer Etkileri	11
2.2.8.Kullanımı	11
2.2.9.Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM	13
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
KAYNAKLAR	29

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

Ark.	Arkadaşlar
DKB	Diastolik Kan Basıncı
KAH	Kalp Atım Hızı
OAB	Ortalama Arter Basıncı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SpO <sub>2</sub>	Periferik Oksijen Saturasyonu.

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Propofolün kimyasal yapısı	3
2.2. Ketamin ve fenisiklidin yapısı	8
2.3. Ketaminin stereoisomer formülleri	8
4.1. Gruplara göre Sistolik Kan Basıncı dağılımı	16
4.2. Gruplara göre Diyastolik Kan Basıncı dağılımı	18
4.3. Gruplara göre Ortalama Arter Basıncı dağılımı	19
4.4. Gruplara göre Kalp Atım Hızı dağılımı	21
4.5. Gruplara göre Satürasyon dağılımı	22

**TABLÖLAR**

	Sayfa
4.1. Demografik özelliklerin gruplara göre bulguları	15
4.2. Gruplara göre Sistolik Kan Basıncı dağılımı	16
4.3. Gruplara göre Diyastolik Kan Basıncı dağılımı	17
4.4. Gruplara göre Ortalama Kan Basıncı dağılımı	19
4.5. Gruplara göre Kalp Atım Hızı dağılımı	20
4.6. Gruplara göre Satürasyon dağılımı	22

## 1. GİRİŞ

Anestezi indüksiyon ve idamesinde inhalasyon ve intravenöz anestezi maddeler kullanılabilir (1). İntravenöz yol ile birçok ilaç tek başına veya kombine olarak uygulanabilmektedir. İntravenöz anesteziklerin kullanım amacı diğer anesteziklerden daha hızlı bir indüksiyon sağlamalarıdır. Bunun yanında kısa süreli ve gevşeme gerektirmeyen girişimler için de anestezi sağlamak amacı ile kullanılır.

İdeal bir intravenöz ajanın özellikleri arasında ; hızlı , düzgün , güvenilir uyku ve uyanma sağlama, vital fonksiyonlar üzerine etkisinin minimal olması, analjezik etkisinin olması, birikici etkisinin olmaması, inaktif metabolitlerine yıkılması, enjeksiyon yerinde reaksiyon göstermemesi, ağrı, bulantı, kusma gibi etkilerinin olmaması ,stabil bir solüsyon halinde olması, tercihen sudaki solüsyonun bulunması gerekmektedir (2).

Propofol indüksiyon sonrası; kardiyovasküler sistemi deprese eder, kardiyak debi ve sistemik vasküler direnç azalması ile kan basıncını düşürür. Buna santral yolla sempatik aktiviteyi azaltıcı ve vagal aktiviteyi arttırıcı etkisi sonucu gelişen nabız sayısındaki hafif azalmanın da katkısı olabilir (3).

Ketamin diğer anestezi ajanlarından farklı olarak arteriyel kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini arttırır. İndirekt olarak kardiyovasküler etkileri, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncı ve miyokardial aktivitede artış eşlik eder (4,5).

Propofol indüksiyonundan önce uygulanan ketaminin kan basıncı ve kalp atım hızını arttırıcı etkilerinin, propofole bağlı hipotansiyona ve hemodinamik depresyona olumlu yönde etkisi olabilir. Bu etki doza bağlı değişiklikler gösterebilir.

Bu çalışmada indüksiyonda kullanılan propofolün oluşturduğu sistemik arteriel basınçtaki depresif cevaba farklı dozlardaki ketaminin etkisini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

İntravenöz anestetik ajanlar sayesinde; maske ile inhalasyondaki boğulma hissi, anestezi maddenin hoşça gitmeyen kokusu, bilincin yavaş olarak kalkması, indüksiyonun uzun sürmesi gibi rahatsız edici sakıncalar olmaksızın, hızlı ve düzgün bir indüksiyon sağlanabilir (6,7). İntravenöz anestetik ajanlar tek başına veya kombine, bolus veya devamlı infüzyon şeklinde kullanılabilirler.

İlk kullanıma giren intravenöz anestetik ajan barbituratlardır. İlerleyen yıllarda ketamin ve propofol de avantajları ile kullanıma girmiştir (8).

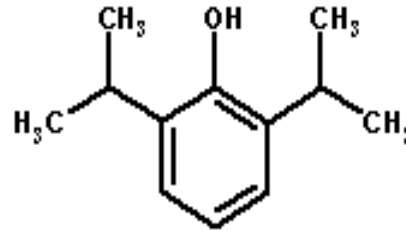
### 2.1. Propofol

Propofol klinik pratiğe en son giren ve en sık kullanılan intravenöz anestetik ajandır. Fenol bileşiklerinin hipnotik özellikleri üzerine 1970'lerin başında yapılan çalışmalar, 2.6-diisopropofolun geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır (9). Kay ve Rolly (10) tarafından 1977'de yapılan ilk klinik denemede propofolün anestezi bir ajan olduğu doğrulanmıştır. Propofol günümüzde erişkin ve çocukların anestezi indüksiyonunda, idamesinde ve sedasyon amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır (12).

#### 2.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Propofol 2.6 diisopropofol kimyasal yapısında, aromatik ajanlara benzemeyen, alkil fenol grubundan anestezi bir ajandır (Şekil 2.1). Propofol suda çözünmediğinden ilk olarak "Cremophor EL" ile hazırlanmıştır. Propofol Cremophor EL ile hazırlandığında anafilaktik reaksiyon görülebildiğinden bu ilk formülasyondan vazgeçilmiş ve emülsiyon şeklindeki formülasyonu kullanılmaya başlamıştır (11). Günümüzde kullanılan propofol %1 (10 mg/ml) ; %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren beyaz görümlü emülsiyondur. Yeni formülasyonlarında antimikrobiyal etki için disodyum EDTA(0.05 mg/ml) veya sodyum metabisüfit (0.25 mg/ml) eklenmiştir (14). İlacın pH'sı 7.0-8.5 dir. Gerektiğinde %5 dekstroz ile sulandırılabilir bu emülsiyon oda sıcaklığında stabildir ve ışığa duyarlı değildir. Renkli, hafif visköz yapıda, 20 ml'lik

ampul, 50-100 ml flakon ve 50 ml'lik hazır şırıngalar halindedir. Uzun süreli sedasyonda lipid yükünü azaltmak için % 2 lik formülasyonu kullanılabilir (15).



Şekil 2.1. Propofolün kimyasal yapısı (2,6-diisopropofol)

### 2.1.2. Metabolizma

Propofol kısa sürede karaciğerde konjugasyonla glukuronit ve sülfatlara metabolize olur. Metabolitleri suda çözünebilir ve idrarla atılır. Çok az kısmı ise değişmeden idrarla ve feçesle atılır(%1-2). Propofolün metabolitleri aktif değildir. Propofolün klerens hızı hepatic kan akımından yüksek olması, bu ilacın karaciğer dışı organlarda da metabolize olduğunu ve eliminasyonunda da ekstra renal yolu düşündürür. Ekstra hepatic metabolizmada akciğerler önemli rol oynamaktadır. İnce barsak ve renal dokularda, mikrozomların propofölü glukoronat konjugatı şeklinde metabolize edebildikleri gösterilmiştir. Uzun süreli infüzyonlardan sonra idrar, kan ve saç renginde, hatta karaciğerin renginde geçici değişiklik yapıldığı görülmüştür. İdrarda yeşil ya da kırmızı/kahverengimsi renk değişikliği görülebilir. Bu değişiklik propofolün kinol metabolitleri nedeniyle ortaya çıkar ve tehlikeli değildir. Propofol konsantrasyonuyla orantılı olarak sitokrom P450 enziminde inhibisyona yol açar ve bu enzimle ilişkisi olan diğer ilaçların metabolizmasını etkiler (9 ,13).

### 2.1.3. Farmakokinetik

Çeşitli araştırmacılar tarafından geniş bir doz aralığında ve infüzyonlar sonrasında da değerlendirilmiştir (12,16). Propofolün tek bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyonu nedeniyle hızla kan düzeyleri düşer. Dağılımı hem iki, hem de üç kompartmanlı modeller üzerinde tarif edilmiştir (15). İki kompartmanlı modeli kullanan çalışmalarda dağılım yarılanma ömrü 2-8 dakika,

eliminasyon yarılanma ömrünün 1-3 saat arasında değiştiği (12), üç kompartmanlı modele göre ise propofolün ilk ve yavaş dağılım yarılanma ömrü 1-8 dakika ve eliminasyon yarılanma ömrü 4-23,5 saat olarak değiştiği tespit edilmiştir (12,17). Klirensi oldukça fazladır, 1,5-2 lt/dk. Pik etkisi 90-100. saniyelerde ortaya çıkmaktadır (14).

Propofol farmakinetiği yaş, cinsiyet, ağırlık, önceden varolan hastalıklar ve beraberinde verilen ilaçlardan etkilenmektedir (17,18,19). Kadınlarda propofolün daha yüksek dağılım hacmi ve klirensi söz konusu iken eliminasyon yarılanma ömrü arasında cinsiyet farkı yoktur (20). Yaş ile birlikte klirens azalır, fakat bu kişilerde santral kompartman hacmi küçüktür (21).

Çocuklar daha geniş santral kompartman hacmine ve daha hızlı klirens sahiptir. Üç yaşından küçük çocuklarda ağırlık ile orantılı farmakokinetik göstermekle birlikte ,büyük çocuklarla kıyaslandıklarında daha fazla santral kompartmana ve klirens sahiptirler. Dolayısıyla bu yaş grubunda daha fazla doz gereksinimi vardır. Üç yaşından büyük çocuklarda hacim ve klirens ağırlığa göre ayarlanmalıdır. Propofol'ün intralipid yapısında olması ve kardiyovasküler depresan etkisinin bulunması nedeni ile 3 yaş altındaki çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır (21).

Propofol %97-98 plazma proteinlerine bağlanır. Hepatik hastalıklarda propofolün kararlı durum ve santral kompartman volümleri artar, klirens değişmez fakat eliminasyon yarı ömrü uzar. Renal hastalıklarda propofolün farmakokinetiği değişmemektedir(12-13).

Yağda erirliliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Anestezi süresi 3-10 dakika sürer. Hasta sakin bir şekilde uyanır, 4-8 dakika içinde oryante olur. Hasta ilacın kesilmesinden 30 dakika sonrasında yardımsız ayakta durabilir (22).

#### **2.1.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi**

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi anestezi induksiyonunda gelişen arteriyel kan basıncı düşüştür. Kardiyovasküler hastalık olup olmamasından bağımsız olarak 2-2,5 mg/kg ile induksiyon yapıldığında sistolik kan basıncında % 25-40 oranında düşme saptanır. Benzer değişiklikler ortalama ve diyastolik kan



basınçlarında da olur(23,24). Arteriyel kan basıncındaki düşmeye kardiyak debi ve kardiyak indekste %15, atım volümü ve sistemik vasküler dirençte %15-25 düşme eşlik eder (25,26).

Propofolün myokardial depresan ve vazodilatatör etkisi, sempatik aktivitede azalma ve doğrudan düz kas hücrelerinde kalsiyum mobilizasyonunu etkilenmesine bağlıdır. Propofolün direkt miyokardiyal depresan etkisi tartışmalıdır. İnvitro yapılan çalışmalarda propofolün tedavi edici dozlarda negatif inotropik bir etki yapmadığı ortaya konmuştur. Kardiyak debide yaptığı düşme ,kalbe olan sempatik ileti den kaynaklanır(27).

Propofol arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında değişiklik yapmaz. Bunun nedeni propofolün hipotansiyona karşı gelişen taşikardiyi, barorefleks yanıtı inhibe ederek önlediği tahmin edilmektedir (28).

Propofol doz bağımlı olarak atropine karşı gelişen kalp hızı yanıtını azaltır. Propofolün atriyal taşikardileri baskıladığı gösterilmiştir. İnfüzyon sırasında sistolik kan basıncı indüksiyon öncesi değerin %20 ve %30 altındadır, kalp atım hızı artabilir, azalabilir veya değişmez. Miyokard kan akımını ve miyokard oksijen tüketimini azaltır, iskemi ve reperfüzyona karşı miyokardı korur.

### **2.1.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Propofol, solunum sistemi üzerine etkileri barbiturlara benzer. Propofolün indüksiyon dozundan sonra apne görülür. Apnenin insidansı ve süresi doza, enjeksiyon hızına ve devam eden uygulamalara bağlıdır. İndüksiyon dozunda propofolün apne oluşturma insidansı %25-30'dur. Apne süresi 30 saniyeden fazla olabilir. Apne oluşmadan önce genellikle tidal volümde azalma ve takipne görülür. Sedasyon amacıyla düşük doz kullanıldığında dahi hipoksik solunum uyarısını inhibe eder. Üst hava yolu reflekslerinde görülen depresyon tiyopentale göre daha fazladır (29, 31).

Propofol hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu azaltır. Propofolün pulmoner vazomotor tonus üzerine etkileri nitrik oksit ve sitokrom p450 metabolitleri üzerinden asetilkolinin indüklediği pulmoner vazodilatasyonun inhibisyonu sonucu oluşur (32).

Propofol halotan gibi efektif olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda bronkodilatasyon özelliği bulunmaktadır. Propofolün bronkodilatasyon etkisinde, inositoltrifosfat oluşumu ve mobilizasyonunun reseptör-bağlı sinyal transdüksiyonunu inhibe etmesi rol oynar (33).

#### **2.1.6. Santral Sinir Sistem Üzerine Etkisi**

Propofol 2.5 mg/kg dozunda verildiğinde hipnotik etkisi hızlı başlar ve 90-100 saniyede pik etki görülür. Kesin etki mekanizması halen tamamen açıklığa kavuşmasa da, büyük kısmından amino- bütirik asit (GABA) sorumlu tutulmaktadır (34).

Propofol'un antiemetik ve uygulanan kişide iyilik hali oluşturma etkisi vardır. Propofolün antiemetik etkisi area postremadaki GABA reseptörlerini etkileyerek serotonin düzeyinin azalması ile açıklanabilir.

Propofol kafa içi basıncını ve serebral kan akımını azaltır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda ortalama arter basıncı korunmadığı takdirde propofol serebral perfüzyon basıncında önemli düşüşe neden olur (31).

Propofol subkortikal glisin antagonizmasına bağlı olarak kas seğirmesi, spontan hareketler opistotonus ve hıçkırık gibi eksitatör fenomenlere neden olur. Tonik-klonik hareketleri taklit edebilmelerine rağmen propofolün öncelikli antikonvülzan özellikleri status epileptikusun sonlandırılmasında başarılıdır ve epileptik hastalarda güvenle kullanılabilir (35).

#### **2.1.7. Diğer Etkileri**

Propofol mevcut intravenöz ajanların içinde eliminasyon yarı ömrü en kısa olanıdır. Hızlı hepatik metabolizma ve eliminasyona bağlı olarak hızlı derlenme sağlar. Bulantı, kusma, laringospazm, bronkospazm görülme sıklığı azdır. Ameliyat sonrası analjezi ihtiyacı azdır. Ajitasyon, huzursuzluk %2 oranında görülebilir (36).

Propofol subhipnotik dozlarda önemli derecede antiemetik etkiye sahiptir. Sadece 10 mg tek bolus dozu postoperatif kusmalara karşı başarı ile kullanılmıştır (37).

Akut porfiring ve diğer porfiring turlerinde guvenle kullanilabilir. Genetik olarak malign hipertermiye yatkın olan kişilerde guvenle kullanilabileceği belirtilmektedir (38,39).

Propofol plazma histamin duzeyini yukseltebilir. Anaflaktik reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken tiopental için 1/30000, kas gevşeticiler için 1/6000 dir. Propofole karşı anaflaktik reaksiyon gelişen hastaların yuksek oranında alta allerjik öykü bulunmaktadır. Çoklu ilaç allerjisi bulunan hastalarda propofol dikkatli kullanılmalıdır (40).

### **2.1.8.Kullanımı**

Propofol hem anestezi indüksiyonu hem de idamesinde uygun olan bir ilağtır. İndüksiyon dozunu yaş, yağsız vücut kitlesi ve santral kan volümü belirler. Genel anestezi indüksiyonu için 1-2,5 mg/kg arası dozda kullanılır. Anestezi idamesi sağlamak amacıyla 50-150 µg/kg/dk intravenöz infüzyon olarak verilir. Antiemetik özelliği nedeniyle daha az bulantı kusma gözlenir.

### **2.1.9. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları**

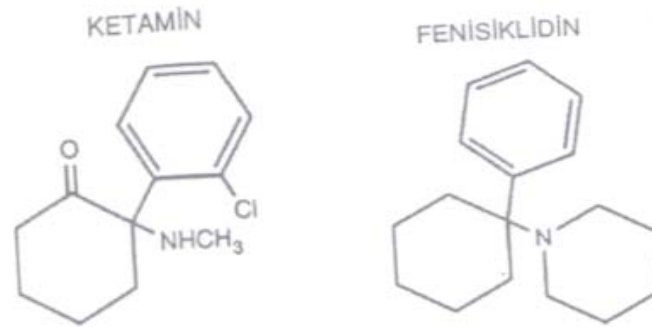
Propofol indüksiyonu sırasında ağrı,miyoklonus,apne,arteriyel kan basıncında düşme ve nadiren de enjekte edildiği vende tromboflebit oluşabilir. Yuksek dozlarda ve uzun süre kullanımında serbest yağ asidi metabolizması bozukluğu sonucu propofol infüzyon sendromu gelişebilir.

## **2.2. Ketamin**

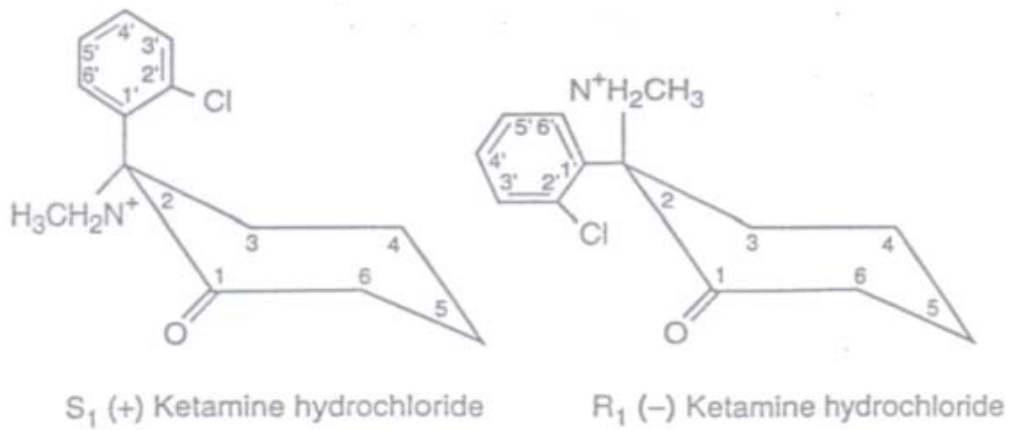
Fensiklidinler sınıfından anestezide ilk kullanılan ilağtır. Şekil (2.2). Maddot tarafından sentezlenmiş ve 1958 yılında Greifenstein ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma sunulmuştur. 1965 yılında Corssen ve Domino tarafından ilk defa insanda kullanılmıştır. (41).

### **2.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri**

Ketamin moleküler ağırlığı 238 kd olan, kısmen suda çözünebilen, pKa 7.5 ,beyaz tuz oluşturan, berrak ,oda ısında stabil bir solüsyon halindeki bileşiktir (42). Tiyopentale göre 5-10 kez daha fazla lipid çözünürlüğe sahiptir. S(+) ve R(-) olmak üzere 2 stereoisomeri vardır. Şekil(2.3).



Şekil 2.2 Ketamin ve Fensiklidin Yapısı



Şekil 2.3 Ketaminin Stereoismer Formülleri

### 2.2.2. Metabolizma

Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilir. Ana yol norketamin oluşturan n-demetilasyon'dur. Sonrasında hidroksile olarak hidroksi norketamin oluşturur. Yıkım ürünleri glukoronik asit ile konjuge edilerek suda erir ve idrarla atılır. Metaboliti norketamin, ketamine oranla düşük aktiviteye sahiptir(41).

Ketamin bir N-metil D-aspartat reseptör (bir glutamat reseptör subtipi) antagonisti olduğu gösterilmiştir (43).

### 2.2.3.Farmakokinetik

Ketaminin yağda erirliği fazla olduğu için, beyin ve kanlanması fazla dokulara gider, zarları kolaylıkla geçer, yayılımı dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır(42).

Ketaminin intravenöz bolus anestezi dozları 2-2,5mg/kg, subanestezi dozları 0,25 mg/kg dır Farmakokinetiği dozdan bağımsız olarak iki kompartman modeline göre tanımlanabilir. Yüksek lipid çözünürlüğünün olması sebebiyle geniş bir dağılım hacmi vardır, klirens de göreceli olarak yüksektir. Eliminasyon yarı ömrü (2-3 saat) ise kısadır (41). Ketamin, indüksiyonda 2 mg/kg dozunda kullanıldığında, pik etkisi 2-3 dk., dağılım yarı ömrü 8-9 dk., eliminasyon yarı ömrü ise 2,2-2,9 saattir (13) .

Vücut klirensi 1,4 lt/dk karaciğer kan akımına eşit olduğundan karaciğer kan akımındaki değişiklikler klirensi etkilemektedir. Halotan gibi hepatik kan akımını azaltan ilaçların kullanımı ketamin klirensini azaltır.Düşük doz alfentanil ketaminin dağılım hacmi ve klirensini artırır, dolayısıyla yüksek plazma konsantrasyonuna neden olur.(44).

### 2.2.4. Santral Sinir Sistem Üzerine Etkisi

Ketamin santral sinir sisteminde, spinal korda polisüptik refleksleri bloke eder. Ketamin formasyo-retiküleristen gelen duyuşal uyarıları beyin korteksine gönderen talamus ile duyuşal uyarılardan sorumlu limbik korteksin ilişkisini keser. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu ile beynin bu iki bölgesi dissosiyasyon olur. Klinik olarak “dissosiyatif anestezi” hastaların şüurlu kalmasına neden olur, fakat hastalar sensoriyel uyarıyı değerlendirme ve cevap verme yetisine sahip değillerdir (41).

Ketamin santral sinir sistemi üzerinde doz bağımlı olarak bilinçsizlik ve amnezi sağlar. Anestezi durumu ise dissosiyatif olarak tanımlanır. Çünkü tek başına ketamin verilen hastalar kataliptik bir durum sergiler. Hastalar derin bir analjezi içindedirler, korneal, öksürük, yutma reflekslerinin baskılanmamasına rağmen aspirasyon açısından koruyucu olmayabilir(45).

Ketamin uygulanmasını takiben, pupiller hafif-orta dilate olur ve nigtagmus meydana gelir. Gözyaşı ve tükürük salgısında artış olur, iskelet kas tonusu artar, kol ve bacaklarda istemsiz hareketler olur(46).

Ketaminin medial medüller retiküler formasyondaki iletim siyallerini deprese ederek spinal kordun daha üst beyin merkezlerine olan nosiseptif duyunun affektif ve emosyonel komponentlerinin iletimini engeller. Santral sinir sistemindeki sodyum kanallarının blokajının ketaminin yaptığı anestezide rolü olduğu gösterilmiştir. Ketamin beyin ve spinal kord düzeyinde bazı opioid reseptörlere, özellikle  $\mu$  reseptör, bağlanarak analjezik etki göstermektedir(48). Ayrıca opioid uygulanmasından sonra akut tolerasyonu azaltır. Ketamin, postoperatif opioid ihtiyacını belirgin olarak azaltır, önemli ölçüde postoperatif aneljezi sağlar (47). Serebral sistemde, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı artırır. Ketamin'in uyarıcı etkileri nedeniyle, EEG' de yaygın teta dalgası oluşturur, hipokompus bölgesinde petit-mal nöbetine benzer etki yapar(49).

### **2.2.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Ketamin karbondioksite santral respiratuar cevap üzerinde çok az bir etkisi vardır. Bolus uygulamadan sonra 2 mg/kg dozunda dakika ventilasyonunda 1-3 dk lık geçici bir azalma olabilir, hatta apne yapabilir(39).

Ketamin bronşial düz kasları gevşetir. Reaktif havayolu hastalığı olanlara veya bronkospazm durumunda verildiğinde pulmoner komplians artar. Halotan ile oluşturulan bronkodilatasyon kadar etkilidir. Bronkodilasyon etkisi ketamin'in semptomimetik etkisinden kaynaklanmaktadır. Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen astım krizinde kullanılmaktadır(4,5).

Çocuklarda en önemli problem ketamin uygulaması sonrası salivasyondaki artıştır. Bu salivasyon artışı üst hava yolu obtrüksiyonu yapabilir ve laringospazmı tetikleyebilir.

### **2.2.6. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi**

Ketamin diğer anestezi ajanlarından farklı olarak kardiyovasküler sistemi uyararak arteriyel kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini artırır. İndirekt olarak kardiyovasküler etkilerini, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve

norepinefrinin geri alımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncı ve miyokardial aktivitede artış eşlik eder. Bu nedenlerden dolayı koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arteriyel anevrizması olan hastalarda ketamin kullanılmaktan kaçınılmalıdır (50,51).

Ketamin direkt negatif inotropik ve vazodilatör aktiviteye sahiptir,ancak bu etkisi indirekt semptomimetik aktivitesi ile baskılanmıştır (52).

Ketamine bağlı hemodinamik değişiklikler doz bağımlı değildir,0,5-1,5 mg/kg dozunda intravenöz uygulamalarda anlamlı farklılıklar olmaz. Tekrarlayan Ketamin uygulamalarında ilk uygulamanın tersi hemodinamik etkiler oluşabilir. Ketamin ile anestezi indüksiyonundan sonra kardiyovasküler stimülasyon gelişirken, ikinci dozdan sonra kan basıncı ve kardiak indekste azalma olur.(53)

### **2.2.7. Diğer Etkileri**

Düşük doz ketamin torasik cerrahi operasyonlarından sonra analjezik olarak kullanılmıştır. NSAİ ilaçlardan kaçınmak gerektiğinde ve opioidlerin solunum depresyonu yapıcı etkilerinden uzak durulması gerektiğinde analjezik olarak kullanılabilir bir ajandır(54).

### **2.2.8.Kullanımı**

Ketamin intravenöz,intramüsküler,oral,nazal,rektal ve epidural olarak verilebilir. Genel anestezi indüksiyonunda 1-2 mg/kg intravenöz, 5-10 mg/kg intramüsküler; sedasyon amacıyla 0,25-1 mg/kg dozunda kullanılabilir. Bebek ve çocuklarda, teropötik, diagnostik işlemler veya tekrarlayan basit cerrahi işlemlerde, boyun ve ekstremitelerde yapılacak girişimler, sık pozisyon değişimi gerektiren, ortostatik hipotansiyon gelişen olgular ve ciddi yanıklı hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. İntravenöz uygulamadan 30-60 sn sonra pik etkisine ulaşır, intramüsküler uygulamadan sonra 5 dakika içinde etki başlar. Oral doz sonrası 20-45 dakika içinde sedatif etki ortaya çıkar.

Ketaminin propofolle kullanımı additif etki oluşturur ve birlikte kullanımlarında her birinin dozu yarı yarıya azaltılabilir (56).

### **2.2.9. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar**

Psikiyatrik bozukluklar, epilepsi, hipertiroidi, kontrol edilmemiş hipertansiyon, anstabil anjina pectoris, intraoküler veya intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır. Üst solunum yollarının duyarlılığı ve sekresyonlarını arttırdığı için, bu bölgenin endoskopik girişimlerinde uygun bir ajan değildir(55).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2010- Mayıs 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesinde 16.12.2009 tarihli ve 2009/26 sayılı Etik Kurulu izini alınarak elektif olarak jinekolojik ve plastik ve rekonstrüktif cerrahi geçirmek üzere genel anestezi alması planlanan ASA sınıflandırmasına göre I ve II. Grupta yer alan, 18-60 yaş arası 80 hastada uygulandı. Ciddi hepatik, renal, kardiyovasküler, endokrin bozukluğu olan hastalar; hamile olan, lipid düşürücü ilaç kullanan, bilinen bir ilaç alerjisi olan, propofol ve içerisindeki maddelere karşı alerjisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bir gün önce preoperatif görüşmede değerlendirilen hastalardan onam formu alındıktan sonra 8 saat aç bırakıldı ve premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasına alınan hastalara dominant olmayan el sırtında 22 gauge intraket ile damar yolu açıldı. İnfüzyon sıvısı olarak % 0,9 serum fizyolojik kullanıldı. Syncmaster 152v marka monitörle hastaların sistolik (SKB), diyastolik (DKB), ortalama kan basınçları (OKB) noninvaziv olarak, elektrokardiyogramları, kalp atım hızları (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO<sub>2</sub>) ölçüldü ve kaydedildi..

Hastalar rastgele 4 gruba ayrıldıktan sonra;

Grup I hastalarına 0,3 mg/kg intravenöz bolus olarak Ketamin 2 ml de verildi,1 dk sonra 2,5 mg/kg intravenöz Propofol uygulandı.

Grup II hastalarına 0,5 mg/kg intravenöz bolus olarak Ketamin 2 ml de verildi,1dk sonra intravenöz 2,5 mg/kg Propofol verildi.

Grup III hastalarına 0,7 mg/kg intravenöz bolus Ketamin 2 ml de verildi,1dk sonra intravenöz 2,5 mg/kg Propofol verildi.

Grup IV hastalarına 2 ml serum fizyolojik ,1dk sonra intravenöz 2,5 mg/kg Propofol verildi.

Hastaların sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı ve saturasyon değerleri induksiyon öncesi, ketamin verildikten sonra, propofol induksiyonu sonrası ve entübasyon sonrası 3.,5.,10. dakikalarda ve vaka devam ettiği sürece her 15 dakikada bir kaydedildi. İndüksiyon sonrası, 0,1 mg /kg dozunda vekuronyum ile kas gevşemesi sağlandı, 3 dakika süreyle %50 O<sub>2</sub>, %50

N<sub>2</sub>O ve % 1-2 isofluran solutulduktan sonra hastalar entübe edildi. Anestezi idamesinde %50 O<sub>2</sub>,%50 N<sub>2</sub>O dakikada 6 lt olacak şekilde ve % 1-2 İzofloran kullanıldı.

### **Verilerin İstatistiksel Analizi**

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, Frekans, Yüzde) yanı sıra parametrik verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Bağımsız t testi (Independent samples t test) kullanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney - U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup için karşılaştırmalarında Tekrarlı Ölçüm varyans analizi (Repeated Measures Anova), normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların 57'si kadın (% 71,3) ve 23'ü erkek (% 28,8),ortalama yaşı  $38,0 \pm 12,9$  bulundu. Gruplar arasında demografik veriler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaların gruplara göre demografik verileri tablo 4.1 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin gruplara göre bulguları

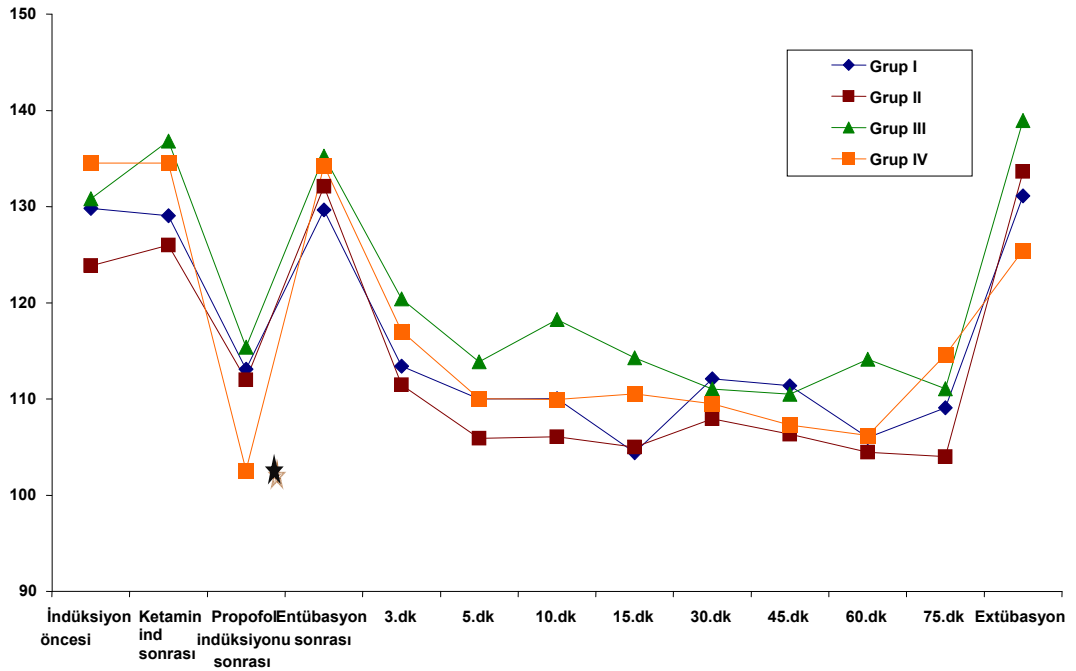
Demografik Özellikler	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p	
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD		
Yaş(yıl)	35,9	14,6	32,3	9,8	35,6	14,2	34,8	13,4	0,054	
Kilo(kg)	67,9	12,1	67,0	12,9	72,4	12,3	68,9	12,9	0,558	
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Cinsiyet	Erkek	3	15	8	40	9	45	3	15	0,057
	Kadın	17	85	12	60	11	55	17	85	
ASA	I	17	85	18	90	17	85	18	90	0,059
	II	3	15	2	10	3	15	2	10	

Grup I ,II ve daha çok olarak III 'te Ketamin indüksiyonu sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan, SKB değerlerinde bir artma oldu. Propofol indüksiyonu sonrası ölçümünde, Grup IV'teki olguların SKB ölçümleri, Grup I,II ve III'teki olguların SKB ölçümlerinden anlamlı olarak düşük bulundu.( $p=0,036$ ) SKB'nin diğer zamanlarda değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p>0,05$ ).

Hastaların sistolik kan basıncı dağılımı Tablo 4.2 de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara göre SKB dağılımı

SKB	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
İndüksiyon öncesi	129,8	16,5	123,9	15,2	130,8	13,5	134,5	22,1	0,467
Ketamin sonrası	129,1	18,5	126,0	19,0	136,8	18,4	134,5	22,1	0,224
Propofol indüksiyonu sonrası	113,1	16,1	112,0	14,7	115,4	13,2	102,6	12,6	<b>0,036</b>
Entübasyon sonrası	129,7	21,8	132,1	15,5	135,3	18,7	134,3	22,9	0,765
3.dk	113,4	18,4	111,5	13,0	120,4	14,5	117,1	15,0	0,230
5.dk	110,0	18,9	105,9	13,4	113,9	14,7	110,1	12,2	0,323
10.dk	110,1	20,5	106,1	13,8	118,3	16,2	110,0	17,2	0,174
15.dk	104,4	15,5	105,0	12,3	114,3	16,9	110,6	15,3	0,191
30.dk	112,1	16,7	107,9	14,5	111,1	16,7	109,5	16,6	0,845
45.dk	111,4	14,6	106,3	12,6	110,5	18,2	107,3	13,8	0,481
60.dk	106,0	17,4	104,4	15,0	114,1	17,0	106,2	12,4	0,462
75.dk	109,1	13,8	104,0	18,2	111,1	15,7	114,6	12,7	0,352
Extübasyon	131,1	18,9	133,7	20,0	139,0	16,4	125,5	21,0	0,107



★ Propofol indüksiyonu sonrası Sistolik Kan Basıncı düşüğü.

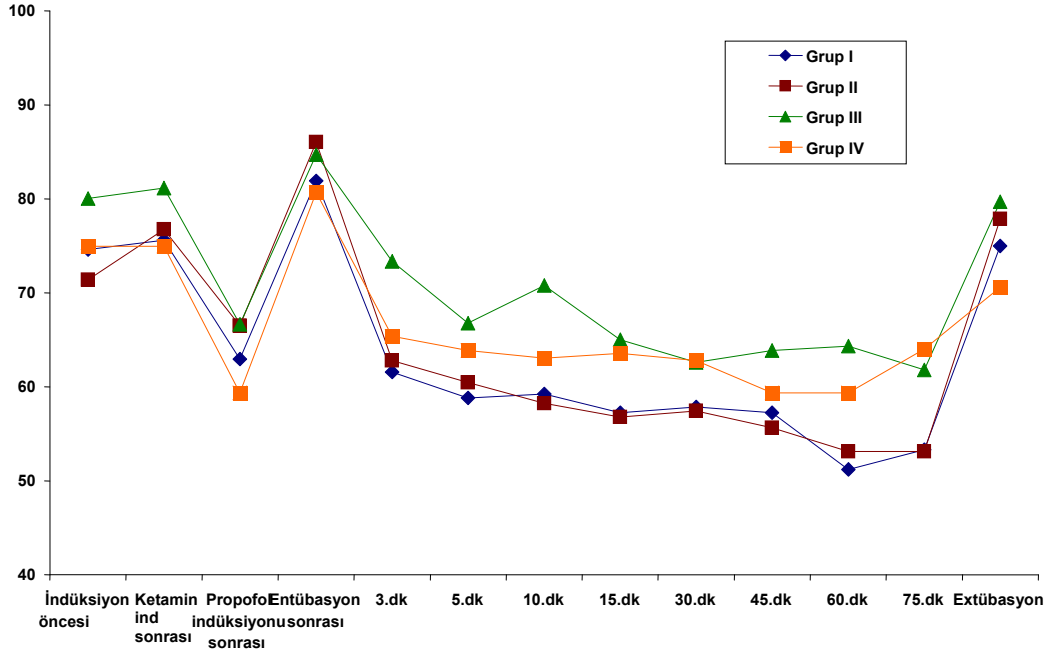
Şekil 4.1. Gruplara göre SKB dağılımı

Diyastolik Kan Basıncı ölçümlerinde ketamin indüksiyonu sonrası farklı zaman değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p>0,05$ ).

Grupların Diyastolik kan basıncı dağılımı Tablo 4.3 te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara göre DKB dağılımı

DKB	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
İndüksiyon öncesi	74,6	11,5	71,4	12,5	80,1	12,2	75,0	13,0	0,194
Ketamin sonrası	75,6	11,2	76,8	12,4	81,2	10,2	75,0	13,0	0,253
Propofol indüksiyonu sonrası	63,0	11,2	66,5	9,1	66,7	9,7	59,4	11,2	0,087
Entübasyon sonrası	81,9	18,1	86,1	16,4	84,7	13,5	80,7	16,5	0,490
3.dk	61,6	16,0	62,8	13,5	73,4	16,3	65,4	16,4	0,077
5.dk	58,8	16,2	60,5	13,6	66,8	14,4	63,9	13,2	0,272
10.dk	59,3	16,0	58,3	13,2	70,8	18,4	63,1	15,0	0,073
15.dk	57,3	15,1	56,8	13,1	65,0	16,4	63,6	14,5	0,173
30.dk	57,9	13,6	57,4	14,0	62,6	14,0	62,8	17,8	0,585
45.dk	57,3	11,5	55,6	13,3	63,9	16,1	59,3	12,2	0,319
60.dk	51,2	14,6	53,1	13,0	64,3	16,5	59,4	11,0	0,074
75.dk	53,3	13,7	53,1	13,6	61,8	14,2	64,0	13,2	0,152
Extübasyon	75,0	12,8	77,9	18,2	79,7	13,2	70,6	17,5	0,145



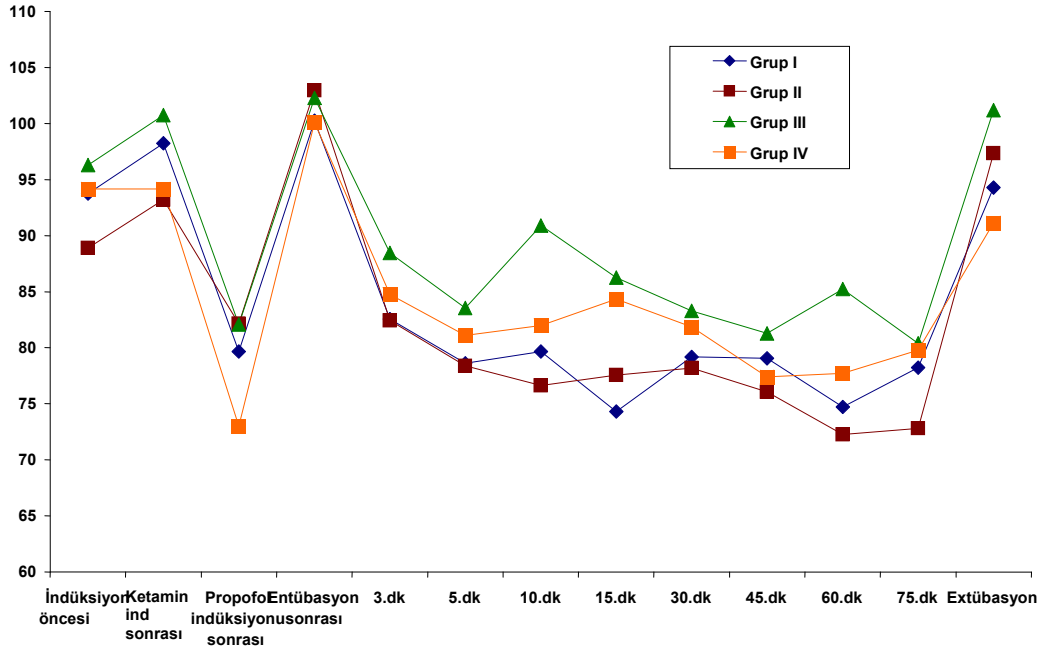
Şekil 4.2. Gruplara göre DKB dağılımı

OAB'ın 10.dk ölçümünde, Grup III'teki olguların OAB ölçümleri, Grup I ve Grup II'deki olguların OAB ölçümlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p < 0,05$ ). OAB'ın diğer zamanlarda değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p > 0,05$ ).

Grupların Ortalama arter basıncı dağılımı Tablo 4.4 te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplara göre OAB dağılımı

OAB	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		<i>p</i>
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
İndüksiyon öncesi	93,8	18,4	88,9	14,8	96,3	12,4	94,2	13,9	0,277
Ketamin sonrası	98,3	18,7	93,2	14,0	100,8	11,5	94,2	13,9	0,154
Propofol indüksiyonu sonrası	79,7	13,0	82,2	10,7	82,1	10,1	73,0	12,6	0,068
Entübasyon sonrası	100,3	17,7	103,0	14,2	102,3	15,0	100,1	18,2	0,773
3.dk	82,6	18,0	82,5	12,0	88,5	16,0	84,8	14,0	0,477
5.dk	78,6	15,2	78,4	13,0	83,6	13,8	81,1	11,5	0,465
10.dk	79,7	17,1	76,7	12,7	90,9	15,3	82,0	14,3	<b>0,028</b>
15.dk	74,3	16,3	77,6	12,5	86,3	16,3	84,4	12,3	0,051
30.dk	79,2	15,2	78,2	13,5	83,3	15,9	81,9	13,9	0,539
45.dk	79,1	10,9	76,1	10,7	81,3	18,0	77,4	11,5	0,540
60.dk	74,7	14,4	72,3	12,4	85,3	16,3	77,7	9,1	0,102
75.dk	78,2	12,2	72,8	12,6	80,4	14,7	79,8	14,1	0,515
Extübasyon	94,3	20,2	97,4	16,1	101,2	15,9	91,2	13,3	0,114



Şekil 4.3. Gruplara göre OAB dağılımı

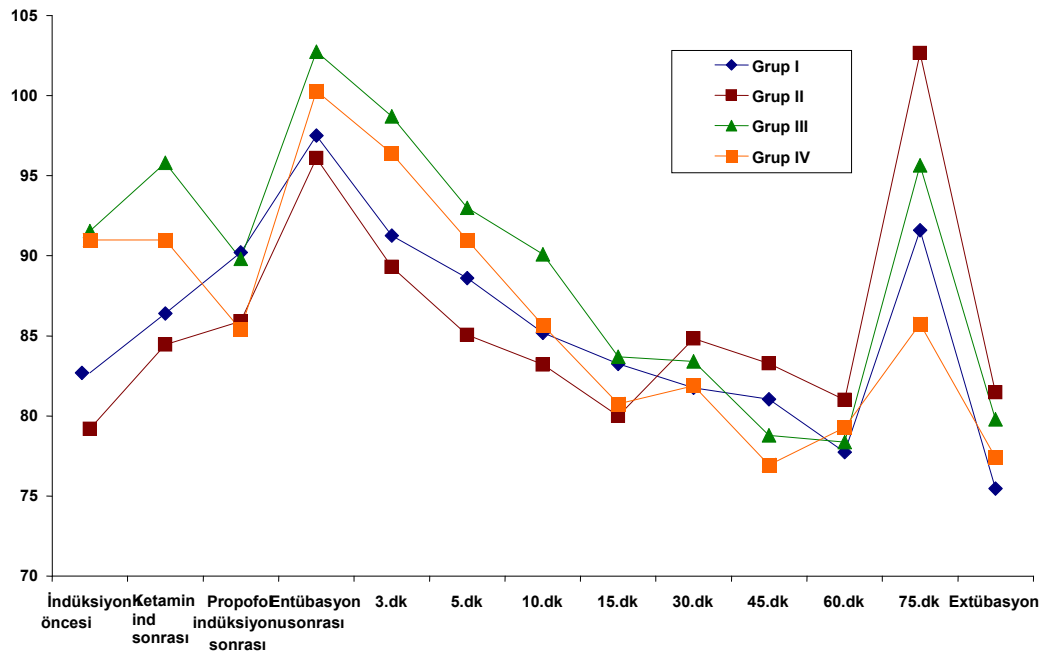
Kalp Atım Hızı ölçümlerinde, Ketamin indüksiyonu sonrası Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Kalp Atım Hızının 75.dk ölçümünde, Grup II'deki olguların KAH ölçümleri, Grup I ve Grup IV'deki olguların KAH ölçümlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p<0,01$ ). KAH'nın 75.dk ölçümünde, Grup III'deki olguların KAH ölçümleri, Grup IV'deki olguların KAH ölçümlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p<0,01$ ). KAH'nın diğer zamanlarda değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p>0,05$ ).

Grupların Kalp atım hızı dağılımı Tablo 4.5 te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplara göre KAH dağılımı

KAH	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
İndüksiyon öncesi	82,7	13,2	79,2	10,3	91,6	18,9	91,0	16,4	0,074
Ketamin sonrası	86,4	15,7	84,5	9,6	95,8	14,6	91,0	16,4	0,057
Propofol indüksiyonu sonrası	90,2	10,5	85,9	9,8	89,8	14,0	85,4	15,4	0,602
Entübasyon sonrası	97,5	13,4	96,1	17,1	102,8	13,5	100,3	14,4	0,705
3.dk	91,3	14,8	89,3	14,0	98,7	13,5	96,4	16,6	0,274
5.dk	88,6	16,2	85,1	11,9	93,0	16,2	91,0	19,9	0,399
10.dk	85,2	15,0	83,2	13,3	90,1	15,6	85,7	16,5	0,459
15.dk	83,3	12,4	80,0	13,7	83,7	15,3	80,8	15,0	0,879
30.dk	81,8	10,9	84,8	12,2	83,4	18,1	81,9	15,5	0,755
45.dk	81,1	12,8	83,3	11,5	78,8	14,0	76,9	11,6	0,530
60.dk	77,7	10,6	81,0	14,5	78,4	13,7	79,3	11,4	0,882
75.dk	91,6	11,5	102,7	14,2	95,7	8,1	85,8	12,8	<b>0,002</b>
Extübasyon	75,5	12,7	81,5	14,2	79,8	13,5	77,4	13,8	0,594





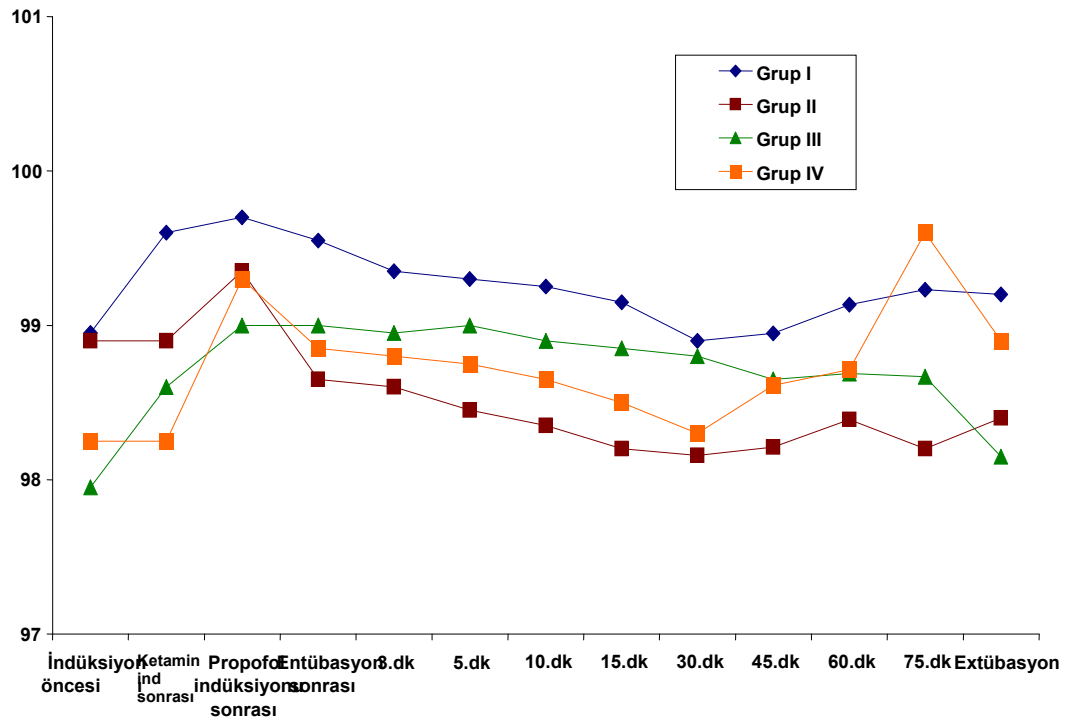
Şekil 4.4. Gruplara göre KAH dağılımı

Oksijen saturasyonunun ketamin sonrası ölçümünde, Grup I'deki olguların saturasyon ölçümleri, Grup III ve Grup IV'deki olguların saturasyon ölçümlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). Bu farklılık saturasyonun diğer zamanlarda değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $p > 0,05$ ).

Grupların Saturasyon değerleri dağılımı Tablo 4.6 da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplara göre Satürasyon dağılımı

Satürasyon	Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		p
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
İndüksiyon öncesi	99,0	1,5	98,9	1,7	98,0	2,2	98,3	1,6	0,136
Ketamin sonrası	99,6	0,9	98,9	1,6	98,6	1,5	98,3	1,6	<b>0,004</b>
Propofol indüksiyonu sonrası	99,7	0,7	99,4	1,0	99,0	1,3	99,3	1,0	0,120
Entübasyon sonrası	99,6	0,8	98,7	1,4	99,0	0,9	98,9	1,3	0,086
3.dk	99,4	1,0	98,6	1,5	99,0	0,9	98,8	1,4	0,313
5.dk	99,3	0,9	98,5	1,5	99,0	0,9	98,8	1,6	0,310
10.dk	99,3	0,8	98,4	1,7	98,9	0,9	98,7	1,7	0,406
15.dk	99,2	0,8	98,2	1,7	98,9	0,8	98,5	1,5	0,305
30.dk	98,9	1,0	98,2	2,0	98,8	0,7	98,3	1,7	0,797
45.dk	98,9	1,0	98,2	2,0	98,7	0,8	98,6	1,5	0,755
60.dk	99,1	0,9	98,4	1,9	98,7	0,9	98,7	1,3	0,650
75.dk	99,2	0,9	98,2	1,9	98,7	1,0	99,6	0,5	0,147
Extübasyon	99,2	0,8	98,4	1,7	98,2	1,7	98,9	1,3	0,208



Şekil 4.5. Gruplara göre Satürasyon dağılımı

## 5.TARTIŞMA

Propofolün oluşturduğu hemodinamik olumsuz yan etkileri azaltmak için çeşitli ajanlarla uygulamalar yapılmıştır. Bunlardan bazıları Atropin, Efedrin Sülfat, Ringer Laktat ile volüm replasmanı, Ketamin ve benzer ajanlardır.

H el-Beheiry ve arkadaşları(58) ASA I-II 36 hastada 2,5 mg/kg Propofol indüksiyonu öncesi 12 ml/kg Ringer Laktat ile volum replasmanı ve indüksiyon öncesi verilen 70 µg/kg intravenöz Efedrin Sülfat ın hemodinamik stabiliteye etkisini araştırmışlar; Efedrin Sülfat verilen grupta entübasyon sırasında kalp atım hızının arttığı, Ringer laktat ile volum replasmanı yapılan grupta hipotansiyonun önlenildiği görülmüş,Volüm replasmanının vazokonstrüktör ajan olan Efedrin Sülfat ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu görülmüştür.

Norihito Kitagava ve arkadaşları (59) Propofol indüksiyonu sonrası gelişen bradikardiyi engellemek amacıyla parasempatik aktiviteyi bloke etmeyi planlamışlar ve bu amaçla 0,01 mg/kg Atropin kullanmışlar .ASA I-II grubu 160 hastada uygulanan çalışmada 2-3 mg/kg Propofol kullanılmış. Atropin uygulanan grupta kalp atım hızının arttığı,diğer grupta ise düştüğü gözlenmiş.Her iki grupta da indüksiyon sonrası arteriyel kan basıncında düşme tespit edilmiş,ancak Atropin uygulanan grupta daha az ilave Atropin ve Efedrin Sülfat gereksinimi olmuş.Sonuç olarak Propofol indüksiyonunda kullanılan Atropin in kardiyovasküler depresyonu azalttığını bulmuşlardır.

Susan Rasooli ve arkadaşları (60), Propofolün oluşturduğu hipotansiyonu önlemek için 50 oftalmik operasyon geçirecek hastada intramüsküler 10 mg Efedrin kullanmışlar, kan basıncının düşmesini engellemediğini,ancak kalp atım hızında kontrol grubuna göre artış olduğunu bulmuşlardır. Yaşlı hastalarda gelişebilecek olası komplikasyonları düşünerek Efedrin dozu düşük planlanmış ve bu yöntemin uygun olmadığını belirtmişlerdir.

Gamlin F ve arkadaşları (61), propofole bağlı hipotansiyonu önlemek için jinekolojik operasyon geçirecek ASA I 40 hastaya 15-20 mg Efedrin kullanmışlardır. İndüksiyondan sonra sadece 1. dk da sistolik ve diyastolik kan basıncında artış bulunmuştur, diğer zaman ölçümlerinde10 mg Efedrinin hipotansiyonu önlemede

yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir. Propofol ün efedrinsiz uygulandığı grupta ise belirgin sistolik ve diyastolik kan basıncı düşüklüğü bulunmuştur.

Atropin doz aşımı sonucu istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Muskarinik reseptör blokajına bağlı ağızda kuruma, yutma ve konuşma güçlüğü, bulanık görme, fotofobi ve taşikardi gelişebilir. Yüksek dozlarda nöbet, koma ve medüller solunum merkezinin depresyonu ile solunum arresti olabilir(62). Efedrin intravenöz verilimi sistolik ve diyastolik kan basıncında, kalp hızında ve kalp debisinde artışa yol açar. Koroner ve iskelet kaslarının kan akımını arttırırken, renal ve splanknik kan akımını azaltır. Santral sinir sistemi stimülasyonuna neden olur. Başağrısı, kusma ve uyku bozukluğuna neden olabilir(63).

Propofol ile ketamin birlikte kullanıldığında, propofolün ketaminin yan etkilerini kaldırmada etkili olduğu, stabil arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı sağlandığı, Ketamin 'in de kan basıncı ve kalp atım hızını arttıran etkisi ile propofolün oluşturduğu hemodinamik depresyona olumlu yönde etkisi olabileceği bildirilmektedir(64). Böyle bir beklenti ile Ketamin de hipotansiyonu önlemede alışlagelmiş ajanlara alternatif olarak kullanılabilir.

Çalışmamızdakine benzer hipotezlerle Propofol, Ketamin kombinasyonları farklı doz ve uygulama şekilleri ile başka araştırmacılar tarafından da çalışılmıştır.

Özkoçak ve arkadaşları (65) ASA I-II 75 hastada 2 mg/kg propofol induksiyonu öncesi uygulanan 0,5 mg/kg Ketamin ve 70µg/kg Efedrinin hipotansiyona etkisini karşılaştırmışlar; 0,5 mg/kg Ketamin dozunun ,Efedrin ile benzer şekilde propofol induksiyonu sonrası gelişen hipotansiyonu önlediğini görmüşlerdir. Bu çalışmada Ketamin Propofolün oluşturduğu hipotansiyonda Efedrin kadar etkili olmuştur. Çalışmada Ketamin 0.5 mg/kg dozda Propofol induksiyonundan 1 dk önce verildiğinde entübasyon öncesi gelişen hipotansiyonu önlemiş, aynı zamanda entübasyona karşı gelişen kan basıncı artışını da engellemiştir.

Topçuoğlu uzmanlık tezinde (66), Propofol induksiyonuna düşük doz ketamin eklenmesinin rokuronyum ile entübasyona etkilerini karşılaştırmış. ASA I-II 120 hastada yapılan çalışmada 2,5 mg/kg propofol induksiyonu öncesi uygulanan 0,5

mg/kg Ketamin dozunun rokuronyum verilmesinden 1 dk sonra yapılan entübasyon koşullarını iyileştirdiği ve daha stabil bir hemodinami sağladığını bulmuştur.

Seung –Woo Koo ve arkadaşları (67), 240 ASA I-II hastada yaptıkları çalışmada 2,5 mg/kg propofol enjeksiyonu öncesinde 10,50 ve 100 µg/kg dozlarda ketamin ,2ml %2 lidokain ve 2 ml serum fizyolojik uygulamışlar. Kullanılan ketamin dozlarından hiçbiri arteriyel kan basıncını arttırmamış veya entübasyondan önce propofole bağlı oluşan arteriyel kan basıncı düşüşünü engellememiştir. Çalışmada ketamin grubunda lidokain grubuna göre entübasyon sonrasında hemodinamik parametrelerden OAB ,KAH da minimal bir artış gözlenmiştir . Bu artışın anlamlı olmaması ketamin dozunun düşük tutulması ile ilgili olabilir. Çalışmamızda da sadece propofol induksiyonu sonrası sistolik kan basıncındaki düşme ketamin kullanılmayan gruba göre anlamlı derecede daha az olmuştur.

Bakiye Uğur ve arkadaşları (68), ASA I-II 66 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada 2,5 mg/kg Propofol induksiyonu öncesi 0,5 mg/kg dozdaki Ketaminin ,Propofolün oluşturduğu ağrıya ve hemodinamik değişikliklere etkisini araştırmışlar. Kontrol grubuna göre ketamin uygulanan grupta hemodinamik veriler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Semra Demirbilek ve arkadaşları (69), ASA I 44 hastada yaptıkları çalışmada propofol ve ketaminin remifentanil ile birlikte kullanımının hemodinami ve entübasyon koşullarına etkisini karşılaştırmışlar. Remifentanilin 1 µg/kg bolus dozundan sonra birinci gruba 1-1,5 mg/kg Ketamin; ikinci gruba 1,5-2 mg/kg Propofol verilmiş. Propofol-remifentanil induksiyonu ile remifentanil-ketamin induksiyonunu karşılaştırmışlar ve ketamin grubunda daha iyi hemodinamik stabilite sağladığı ve entübasyon koşullarının benzer olduğu kanısına varmışlardır. Bu çalışmada kullanılan Ketamin dozunun yüksek olması hemodinamik stabilite sağlaması açısından avantaj gibi görünmektedir.

Uğur ve arkadaşları (70), Propofol induksiyonu öncesinde subanestezik dozda uygulanan ketaminin, kardiyovasküler sistemde propofole bağlı oluşabilecek yan etkiye ve ağrıya etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. ASA I-II 60 hastada yaptıkları çalışmada birinci gruba 2,5 mg/kg Propofol öncesi 0,5 mg/kg Ketamin

,ikinci gruba sadece 2,5 mg/kg Propofol vermişler. Her iki grupta da anlamlı hemodinamik değışiklik bulamamışlardır.

Ravindra V. ve arkadaşları (71), 48 Laparoskopik tüp ligasyonu hastasında ketamin ve propofol kombinasyonu ile sedasyon uygulamışlar; Birinci gruba sadece Propofol ile ,ikinci gruba Propofol ve Ketamini karıştırarak ml de 0,1 mg ketamin olacak şekilde sedasyon uygulamışlar. Sadece Propofol uygulanan grupta 435 µg/kg, Ketamin ve Propofol karışımı uygulanan grupta 228 µg/kg propofol gereksinimi olmuştur. İntraoperatif hemodinamik değışiklikler her iki grupta benzer bulunmuş, ancak Ketamin ilave edilen grupta sistolik kan basıncını propofol grubuna göre yüksek bulmuşlar, ve azot protoksit gereksinimi ve ilave propofol enjeksiyon gereksiniminin azaldığını belirtmişlerdir.

Çelik ve arkadaşları (72), ASA I-II batın ameliyatı geçiren 22 hastada yaptıkları çalışmada Propofol-Ketamin, Propofol-Fentanil infüzyonunun hemodinamik ve derlenme açısından etkilerini karşılaştırmışlar. Ketamin grubuna 1mg/kg ketamin indüksiyonunu takiben 30 sn sonra 2 mg/kg propofol verilmiş, idamede 6 mg/kg/saat propofol ve 1 mg/kg/saat ketamin infüzyonu kullanılmış. Fentanil grubuna 2 µg/kg Fentanil verilerek 2 µg/kg/saat infüzyon devam edilmiş. Propofol-Ketamin grubunda daha iyi hemodinamik stabilite sağlanırken, Propofol-Fentanil grubunda daha hızlı ve kaliteli derlenme bulmuşlardır. Bu çalışmadaki ketamin dozları da bizim çalışmamızdakinden oldukça yüksektir.

Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalardaki çelişkili sonuçları da göz önüne alarak farklı subanestezi dozlarında Ketamin kullanılarak hemodinamik stabilite sağlanmaya çalışılmıştır. Daha önceki çalışmalarda kullanılan Ketamin dozları genellikle 0,5 mg/kg ve altı, ya da 1 mg/kg ve üstü şeklindedir. Çalışmaların çoğunda da 1 mg/kg ve daha üzerindeki Ketamin dozları etkin bulunmuştur. Çalışmamızdaki 0,3 ve 0,5 mg/kg Ketamin dozlarıyla daha önceki çelişkili sonuçları yeniden değerlendirmek amaçlanmıştır. Ketaminin 0,7 mg/kg lık dozu ise diğer çalışmalara göre ara bir dozdur. Çalışmalarda etkin olduğu söylenen 1 mg/kg ve üzerindeki dozlara daha yakın ancak daha düşük bir dozdur ve daha önce çalışılmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda kullandığımız dozlar arasında anlamlı hiçbir fark tespit edemedik. Propofol indüksiyonu sonrasındaki sistolik kan

basıncındaki düşmenin Ketamin verilen hastalarda daha az olması avantaj oluştursa da bu avantaj uyguladığımız dozlardaki Ketaminin olguların genel seyirlerinde hemodinamik stabilite sağladığını düşündürecek düzeyde değildir.

Hemodinamik takipler sırasında 10. Dakikada Ortalama Arter Basıncı değerinde ve 75. Dakikada Kalp Atım Hızı değerinde tespit edilen istatistik anlamı olan farklılıklar da açıklamada zorlandığımız ancak klinik önemi olmayan değişikliklerdir.

Ketamin indüksiyonu sonrası oksijen saturasyon ölçümlerinde Grup I deki hastaların değerleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Hastaların saturasyon değerleri %98 altında olmadığı için klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Sonuç olarak; indüksiyon öncesi 0,3,0,5 ve 0,7 mg/kg dozda Ketamin verilmesi Propofolle indüksiyon sonrası daha stabil bir sistolik kan basıncı sağlamaktadır. Bununla birlikte bu stabilite tüm hemodinamik parametrelere ve tüm takip sürecine yayılmış bir stabilite değildir. Propofol indüksiyonu öncesi farklı dozlarda uygulanan ya da infüzyon şeklinde cerrahi süreç boyunca verilen farklı Ketamin dozları ile yapılacak yeni çalışmaların hemodinamik stabilite konusunda Ketaminin etkinliğini daha sağlıklı değerlendirmek için katkısı olacağı düşüncesindeyiz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Ketamin'in Propofol indüksiyonu öncesinde uygulanması sonucu hemodinamik stabiliteyi koruyabileceği hipotezi ile başlanan çalışmamızda; Propofole bağlı hemodinamik depresyon açısından Ketamin 0,3, 0,5 ve 0,7 mg/kg dozlarında sadece indüksiyon sonrası Sistolik Kan Basıncı düşüşünü azaltarak etkin olmuştur. Diğer parametreler ve zaman dilimlerinde etkin olmamıştır.

Sonuç olarak Propofol indüksiyonu öncesi verilen Ketamin;0,3, 0,5 ve 0,7 mg/kg dozlarda Propofole bağlı hemodinamik depresyon şiddetini azaltmada istenilen düzeyde etkin bulunmamıştır.



## KAYNAKLAR

1. Morgan G.E. Jr, Klinik Anesteziyoloji,3. Baskı,Güneş Kitabevi,Non volatil Anestezik Ajanlar; 2004: 152.
2. Kayhan Z. Klinik Anestezi,3. Baskı,İntravenöz Anestezikler, Logos Yayıncılık,İstanbul; 2004: 97,98.
3. Kayhan Z. Klinik Anestezi,3. Baskı, İntravenöz Anestezikler,Propofol, Logos Yayıncılık, İstanbul;2004: 120.
4. Huber FCJr , Gutierrez J , Corssen G : Ketamine : İts effect on airway resistance in man.South Med J 1972 65 : 1176-1180.
5. Hirsman CA , Downes T, Forbood A ,Bergman NA : Ketamine block of bronko spazm in experimental canine asthma.Br J.Anesthesia 1979 51: 713-718.
6. Morgan G.E. Jr, Klinik Anesteziyoloji,3. Baskı,Anestezi Uygulaması,Güneş Kitabevi; 2004: 2,3.
7. Kayhan Z. Klinik Anestezi,3. Baskı, Genel Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul; 2004: 65,67.
8. Kayhan Z. Klinik Anestezi,3. Baskı, Ayaktan Günübirlık Girişimlerde Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul; 2004: 712.
9. Baker MT, Naguib M: Propofol The Challenges of Formulation. Anesthesiology 2005; 103: 860-876.
10. Kay. B, Rolly G: I.C.I. 35868, A new intravenous induction agent. Acta Anaesthesial Belg 1977; 28; 303-316.
11. Briggs LP, Clarke RS, Watkins J: An adverse reaction to the administration of disopropfol. Anaesthesia 1982; 37:1099-1101.
12. Ronald D.Miller. İntravenous Nonopioid Anesthetics. Miller's Anesthesia. 6. Edition;2005: 318.
13. Kayhan Z. Klinik Anestezi,3. Baskı, İntravenöz Anestezikler, Ketamin, Logos Yayıncılık, İstanbul;2004: 115, 117.
14. Goodman&Gilman's,The Pharmacological Basis of Therapeutics,10 th edition,2001: 344.

15. Paul G.Barash. Bruce F.Cullen Nonopioid intravenous Anesthesia /Clinical Anesthesia ;4th Edition: 333-334.
16. Kay NH, Sear JW, Uppington J.et al : Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. Br. J Anaesth 1986; 58: 1075-1079.
17. Kaul TK, Gautom PI, Norula N, Bobra JUK. Effects of different rates of infusion of %1 and %2 propofol for induction of anasthesia in elderly patients. Indian J. Anaesth. 2002; 46(6) : 460-464.
18. Kay NH, Sear JW, Uppington J, et ol : Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. Br J Anaesth1986 58: 1075-1079.
19. Kirk Patrick T, Cockshott ID, Douglas ES, Nimmo WS Pharmacakinetics of propofol in elderly patients BRJ Anesthesia 1988, 60:146-150.
20. Baille GR, Cockshoff ID,Douglas EJ,Bowles BJ. Pharmacakinetics of propofol during after long term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients.Br JAnaesth 1992;68:486-491.
21. Katarina BK ,Ved SA, Nicodemus HF, et al: The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approches.Anesthesiology 1994;80:104-122.
22. Morgon GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil Anestetik Ajanlar. Klinik Anesteziyoloji.3. Baskı, 2004;173.
23. Kaplan's Cardiac Anesthesia,5 th edition,2006, 188.
24. Claeys MA, Gepts E, Comu F: Hemodynamics changes during anesthesia induced and maintained with propofol.Br JAnaesth 1983;60:3-9.
25. Pagel PS,Worltier DC: Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload rectuitable stroke work relation ship in chronically instrumented dogs.Anesthesiology 1993;78:100-108.
26. Van Aken H, Meinshausen E, Prient, et al: The influence of fentanyl and tracheal intubation on hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol N<sub>2</sub>O in humans.Anesthesiology 1988;68:157-163.

27. Al-Khudhairi D, Gordon G, Morgan M, Whitwom JG: Acute cardiovascular changes following disopropfol. Effects in heavily sedated patients with coronary artery disease. *Anesthesia* 1982;37:1007-1010.
28. Cullen Pm, Turte M, Prys –Roberts C, Way WL, Dye J. Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg* 1987;66:1115-1120
29. Paul G, Barash, Bruce F. Cullen, Nonopoid intravenous Anesthesia. *Clinical Anesthesia .4 Edition*;322
30. Mehr E, Hirshman C, Linderman K: The effects of halotone propofol and thiopental on peripheral airway reactivity. *Anesthesiology* 1992;77:A 1212.
31. G Edward Morgon, Jr. *Klinik Anesteziyology*, 3. baskı , Non Volatil Anestezik Ajanlar, 2004: 174.
32. Horibe M, Ogowa K, Sahn JT, Murray PA: Propofol attenuates acetylcholine induced pulmonary vazorelaxation: Role of nitric oxide and endothelium derived hyperpolarizing factors. *Anesthesiology* 2000;93:447-455.
33. Brown RH, Grenberg RS, Wagner EM: Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: Effects of preservative. *Anesthesiology* 2001;94:851-855.
34. Kikuchi T, Wong Y, Sato K, Okumusa F: In vivo effects of propofol on acetylcholine release from the frontal cortex, hippocampus and striatum studied intra cerebral microdialysis in freely moving rats. *Br J Anaesth* 1998;80:644-648.
35. Ronald D Miller. *Intravenous Nonopioid Anesthetics. Miller's Anesthesia. 6 Edition.* 2005 ;320-321
36. Kay B. Recovery From diprivan propofol. *European experience seminars in anesthesia* 1988;7:1,91:127-130.
37. Leslie K, Sesler DI, Bjorksen AR, et al. Propofol causes a dose dependent decrease in the thermo regulatory threshold for vasoconstriction but has a little effect on sweating. *Anesthesiology* 1994;81:353-360.
38. Gallens JJ. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1991;72:413-414.

39. Mittershifftale G, Themer A. Safe use of propofol, a patient with acute intermittent porphyria. *BRJ Anaesth* 1988;60:109-111.
40. Servin F , Haberer JP. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis .*Anesthesiology* 1986 ; 65 : A 554.
41. Ronald D miller. İntravenous Nonopioid Anesthetics. *Miller's Anesthesia*. 6 Edition 2005 ; 345.
42. Kayhan Z. , *Klinik Anestezi, İntravenöz Anestezikler* , Logos Yayıncılık İstanbul 2004 :115.
43. Robben T Skjelbred P, Oye L : Prolonged analgesia effect of ketamine, on N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor , in patients with chronic pain. *J pharmacol Ther* 289 : 1060 ; 1999.
44. Paul G, Barash , Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting. *Clinical Anesthesia. Nonopioid intravenous Anesthesia* fourth Edition: 336-337.
45. Taylor PA , towey RM : Depression of laryngeal reflexes during ketamine anesthesia. *BJMZ* 1971; 668-689.
46. Idvall J, Ahlgren I , Aronsen KR , Stenberg P : Ketamine infusions : Pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesthesia* 1979 51 : 1167-1173.
47. Meniaux C , Fletcher D , Dupont X et al : The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesthesia analgesia* 2000, 90 ; 129-135
48. Freye E , Latosch L : Pharmacodynamic effects of S(t) ketamine on EEG , evoked potentials and respiration. *Anesthesist* 1992 41: 527-533 .
49. Koyomo Y , Iwana K : The EEG , evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 1977 36 : 316-328.
50. Ronald D Miller. *Intravenous Nonopioid Anesthetics* Miller's Anesthesia 6 Edition 2005:348 .
51. Morgan GE , Mikhail MS , Murray MJ. *Nonvolatile Anesthetics Ajanlar*. *Klinik Anesteziyoloji* 3 baskı 2004 ; 171.

52. Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth edition 2001;347.
53. Kaplan, Reich Lake, Kenstadt: Kaplan's Cardiac Anesthesia; Fifth edition, 2006:18.
54. Dick-Nielsen Jo , Svendsen B , Berthelsen P: İntra muskular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain tretment after thoracic surgery. Acta Anaesthesial sccond 199236 : 583-587.
55. Kayhan Z. Klinik anestezi, İntervenöz Anestezikler , Logos Yayıncılık İstanbul 2004 : 118.
56. Tüzüner F, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı, İntervenöz Anestezikler ve Verilim Sistemleri, Ketamin; Nobel Tıp Kitabevi 2010:192-196.
57. Stark RD , Binks SM , Dutka VN , O'conner Arnstein MJA , Glen JB: A review of the safety and tolerance of propofol (Diprivan). Postgraduate medical Journal 1985 ; 53(5) : 152-156.
58. H El Beheiry, J. Kim, B Milne and R Seegobin: Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid-sequence intubation. Canadian Journal of Anesthesia, 1995;42:875-878.
59. Norihito Kitagava, Mitsuhiro Katoku, Takanori Kasahara, Toshiyuki Tsuruta, Mayuko Oda, Tadahide Totoki: Does Atropine Reduce the Risk of Propofol-induced Cardiovascular Depression?. Anesthesia&analgesia 2006
60. Susan Rasooli, Masoud Parish, Ata Mahmoodpoor, Farnaz Moslemi, Sarvin Sanaie, Sara Faghfuri: The effect of intramuscular ephedrine in prevention of hypotension due to propofol. Pakistan Journal of Medical Sciences 2007;23(6):893-897.
61. Gamlin F, Vučević M, Winslow L, Berridge J: The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. Anaesthesia 1996 May;51(5):488-491.
62. Morgan GE , Mikhail MS , Murray MJ.. Klinik Anesteziyoloji, Antikolinergik İlaçlar, 3 baskı , 2004 ; 208,210.
63. Tüzüner F, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı, Otonom Sinir Sistemi ve Etkili İlaçlar; Nobel Tıp Kitabevi 2010:276.

64. Andolfatto G,William E:A Prospective Case Series of Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department Using Single-syringe Ketamine-Propofol Combination(Ketofol).Academic Emergency Medicine 2010;17:194-201
65. İ Özkoçak,H.Altunkaya,Y.Özer,H.Ayoğlu,C.B.Demirel,E.Çiçek:Comparison of ephedrine and ketamine in prevention of injection pain and hypotension due to propofol induction.European Journal of Anaesthesiology 2005;22:44-48.
66. Topçuoğlu P.T.:Propofol indüksiyonuna düşük doz ketamin eklenmesinin rokuronyum ile entübasyona etkilerinin karşılaştırılması.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi. Ankara,2006.
67. Seung-Woo Koo, Sun –Jun Cho ,Young-Kug : Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection. Anaesth Analg 2006; 103: 1444-1447.
68. Osman Nuri Aydın,Bakiye Uğur,Güner Erpek,Sanem Özgün:İndüksiyonda subanestezik dozda uygulanan ketaminin anesteziden uyanma üzerine etkisi.ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002;3(1):19-24.
69. Semra Demirbilek,Türkan Toğal,Nurçin Gülhaş,Müslüm Çiçek,Zafer Doğan,M Özcan Ersoy:Anestezi indüksiyonunda bolus doz Remifentanil ile birlikte kullanılan Ketamin ve Propofolün hemodinami ve entübasyon koşullarına etkilerinin karşılaştırılması.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 2003 Mayıs;31(5):237-242.
70. Dr.Bakiye Uğur,Dr.Güner Erpek,Dr.Osman Nuri Aydın:Subanestezik dozdaki Ketaminin,Propofolün oluşturduğu Ağrıya ve Hemodinamik değişikliklere etkisi.Türkiye Klinikleri J Anest Rean 2005;3:59-65.
71. Ravindra V.Prasad,Frederik b. Payne:Ketamine and Propofol in combination for sedation during laparoscopic tubal ligation-Anaesthetist 1991;199-204.
72. Naim Çelik,Elif Bombacı,Serhan Çolakoğlu,Osman Ekinci,Gülşen Bosna Kaya,Neşe Aydın:Propofol-ketamin ve propofol-fentanil ile yapılan total intravenöz anestezide hemodinami ve derlenme nin karşılaştırılması .Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2000;11(1-2):801-804.