

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi indüksiyon ve idamesinde inhalasyon ve intravenöz anestezi maddeleri kullanılabilir(1).

İntravenöz yol ile birçok ilaç tek başına veya kombine 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 sağlaması, 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, tercihan sudaki solüsyonun bulunması gerekmektedir(2).

Propofol enjekte edildiği zaman ağrıya yol açan buna rağmen sıklıkla kullanılan intravenöz anestetik ajandır. Propofol uygulamasındaki ağrının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Enjeksiyon ağrısı için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüş olmakla birlikte bunlar güçlü fizyolojik verilere dayanmamaktadır.

Enjeksiyon ağrısının önlenmesi amacı ile klinik stratejiler uygulanmıştır. Araştırılan yöntemler arasında enjeksiyon bölgesi, aspirin ve diğer NSAİD kullanımı, premedikasyon, enjeksiyon hızı, taşıyıcı intravenöz sıvının hızı, lokal anestetik kullanımı, propofolün dilüsyonu, opioidler metoklopropomid, ketamin, farklı enjektör metaryelleri ve kan aspirasyonu yer almaktadır(3).

Çalışmamızın amacı ketamin ve meperidinin indüksiyon sırasında kullanılan propofolün oluşturduğu enjeksiyon ağrısının önlenmesinde ve entübasyona hemodinamik yanıt üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Anestezi 1842 yıllarında Crawford W.Long ve William E.Clark tarafından eterin kullanılmasıyla başlamıştır. Aynı dönemlerde anestezi ve analjezik madde olarak nitroz oksid kullanıma girmiştir. 1960'lı yılların erken dönemlerinde eter sıklıkla kullanılan bir genel anestezi maddesidir.

Kullanılan inhalasyon anestetik ajanların yüksek oranda yanıcı ve patlayıcı olmaları nedeni ile yerlerini patlamayan potent florlu hidrokarbonlara bırakmışlardır. Günümüze kadar bulunan inhalasyon anestetik ajanların hiçbiri ideal bir anestezi sağlamamıştır(4).

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(5). İntravenöz anestetik ajanlar tek başına veya kombine, bolus veya devamlı infüzyon şeklinde kullanılabilirler.

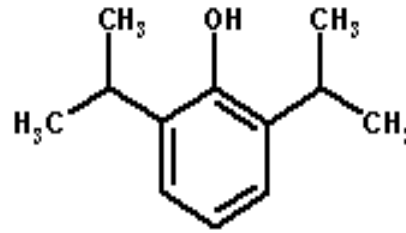
Özellikle gününbirlik cerrahiye eğiliminin artması kısa etkili anestezi ajan ihtiyacını doğurmuştur. İlk kullanıma giren intravenöz anestetik ajan barbituratlardır. İlerleyen yıllarda ketamin ve propofol'de avantajları ile kullanıma girmiştir(6).

Propofol klinik pratiğe en son giren ve en sık kullanılan intravenöz anestetik ajandır. 1970'lerin başında substitue fenol bileşiklerinin hipnotik özellikleri üzerine yapılan çalışmalar 2.6-diisopropofolun geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır(7). Kay ve Rolly (8) tarafından 1977'de yapılan ilk klinik denemede propofolün anestezi bir ajan olduğu doğrulanmıştır. 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 kullanmaya başlamıştır(9). Propofol günümüzde erişkin ve çocukların anestezi indüksiyonunda, idamesinde ve sedasyon amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır(10).

2.2 Propofol

2.2.1 Fizikokimyasal Özellikleri:

Propofol 2,6 diisopropofol kimyasal yapısında, aromatik ajanlara benzemeyen, alkil fenol grubundan, anestezi bir ajandır (Şekil 2.1).Günümüzde kullanılan propofol %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1-2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren süt beyazı görümlü %11'lik emülsiyondur. Bakteriye kontaminasyonu geciktirmek için disodyum edetate eklenmiştir. İlacın pH'sı 7.0-8.5 dir. Beyaz renkli, hafif visköz yapıda, 20 ml'lik ampul, 50-100 ml şişe ve 50 ml'lik hazır şırıngalar halindedir(11).



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

2.2.2 Metabolizma:

Propofol kısa sürede karaciğerde konjugasyonla inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olur. Metabolitleri suda çözünebilir ve idrarla atılır. % 1 değişimler idrarla, %2 'si feçesle atılır. Propofolün klerens hızı (1.5-2-2 lt/dk) hepatik kan akımından yüksek olması, ilaç klirensinde ekstrahepatik yolu, eliminasyonunda ekstra renal yolu düşündürür. Ekstra hepatik metabolizmada akciğerlerinin etkili olmadığı, ince barsak ve renal dokularda mikrozoamların propofol glukorinid ile konjugasyonu gösterilmiştir. Propofol konsantrasyona bağlı olarak sitokrom P450 inhibisyonu yapar. Aktif metabolitleri yoktur (7,10,11).

2.2.3 Farmakokinetik:

Çeşitli araştırmacılar tarafından geniş bir doz aralığında olduğu kadar devam eden infüzyonlar sonrasında da değerlendirilmiştir(10,12). Hem iki hem de üç kompartmanlı modeller tarif edilmiştir(11). Propofol kan seviyesi bolus dozundan sonra redistribüsyon ve eliminasyondan dolayı hızla azalmaktadır(10). İlk dağılım yarılanma zamanı 2-8 dakikadır(11). İki kompartmanlı modeli kullanan çalışmalarda eliminasyon yarılanma ömrünün 1-3 saat arasında değiştiği saptanmıştır(10).

Propofol farmakinetiği üç kompartmanlı model ile daha iyi açıklanmaktadır(7,10). Üç kompartmanlı modele göre propofolün ilk ve yavaş dağılım yarılanma ömrü 1-8 dakika ve eliminasyon yarılanma ömrü 4-23,5 h olarak tespit edilmiştir(10,13).

Propofol farmakinetiği çeşitli faktörler tarafından (yaş, cinsiyet, önceden varolan hastalık, birlikte alınan tıbbi tedavi gibi) değişmektedir(13,14,15). Kadınlarda propofol daha yüksek dağılım hacmine ve klirens hızına sahiptir. Eliminasyon yarılanma ömrü arasında cinsiyet farkı yoktur(16). Yaş ile birlikte klirens azalır, fakat bu kişilerde santral kompartman hacmi küçüktür(17).

Çocuklar daha geniş santral kompartman hacmine ve daha hızlı klirens sahiptir. Üç yaşından küçük çocuklarda ağırlık ile orantılı farmakokinetik çalışmalar yapılmış ve üç yaşından altındaki çocuklarda daha yüksek propofol dozlarına ihtiyaç olduğunu gösterilmiştir. Üç yaşından büyük çocuklarda hacim ve klirens ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Propofol'ün intralipid yapısında olması ve kardiyovasküler depresan etkisinin bulunması nedeni ile 3 yaş altındaki çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır(18).

Yağda eririliği 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(19).

Propofol %97-98 plazma proteinlerine bağlanır. Propofolün farmakinetiği kronik karaciğer hastalıklarından ve böbrek yetmezliğinden etkilenmemektedir (10,11).

2.2.4 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi:

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza, uygulama hızına ve oluşan serum konsantrasyonuna bağlı olarak sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarında %10-25 'e varan düşüşler meydana gelir(20).

Arteriyel kan basıncındaki azalma kardiyak output/ kardiyak indekste (%15) stroke hacim indeksinde (%20) ve sistemik vasküler rezistansta (%15-25) azalma ile ilişkilidir(21,22).

Propofolün myokardial depresan ve vazodilatatör etkisi, sempatik aktivitede azalma ve doğrudan düz kas hücrelerinde kalsiyum mobilizasyonu etkilenmesine bağlıdır(23).

Propofol arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızındaki değişiklik yapmaz. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatolitik etkisidir(24).

2.2.5 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 taşipne görülür. Sedasyon amacıyla düşük doz kullanıldığında dahi hipoksik solunum uyarısını inhibe eder. Üst hava yolu reflekslerinde görülen depresyon tiyopentale göre daha fazladır(26,27,28).

Propofol hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu azaltır. Propofolün pulmoner vazomotor tonus üzerine etkileri nitrik oksit ve sitokrom p450 metabolitleri üzerinden asetil kolinin indüklediği pulmoner vazodilatasyonun inhibisyonu sonucu oluşur(29).

Propofol halotan gibi efektif olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda bronkodilatasyon özelliği bulunmaktadır. Propofolün

bronkodilatasyon etkisinde inositol trifosfat oluşumunu ve mobilizasyonunu reseptör-bağlı sinyal transdüksiyonunu inhibe etmesi rol oynar(30).

2.2.6 Santral Sinir Sistem Üzerine Etkisi:

Propofol 2.5 mg/kg dozunda verildiğinde hiptotik 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 (31).

Propofol'un antiemetik ve uygulanan kişide iyilik hali oluşturma etkisi vardır. Propofolün antiemetik etkisi area postreadaki 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 düşüğe neden olur(28).

Propofol subkortikal glisin antagonizmasına bağlı olarak kas seğirmesi, spontan hareketler opistotonus ve hıçkırık gibi eksitator fenomenlere neden olur. Tonik-klonik hareketleri taklit edebilmelerine rağmen propofolün öncelikli antikonvülzan özellikleri status epileptikusun sonlandırılmasında başarılıdır ve epileptik hastalarda güvenle kullanılabilir(32).

2.2.7 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(33).

Propofol subhipnotik dozlarda önemli derecede antiemetik etkiye sahiptir. Sadece 10 mg tek bolus dozu postoperatif kusmalara karşı başarı ile kullanılmıştır(34).

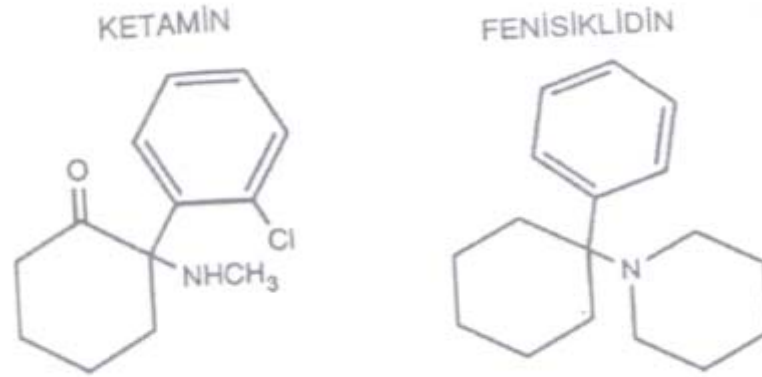
Akut porfiriya ve diğer porfiriya türlerinde güvenle kullanılabilir. Genetik olarak malign hipertermiye yatkın olan kişilerde güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir (35,36).

Propofol plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Anafilaktik reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken tiopental için 1/30000, kas gevşeticiler için 1/6000 dir. Propofole karşı anafilaktik reaksiyon gelişen hastaların yüksek oranında alta allerjik öykü bulunmaktadır. Çoklu ilaç allerjisi bulunan hastalarda propofol dikkatli kullanılmalıdır(37).

2.3 Ketamin

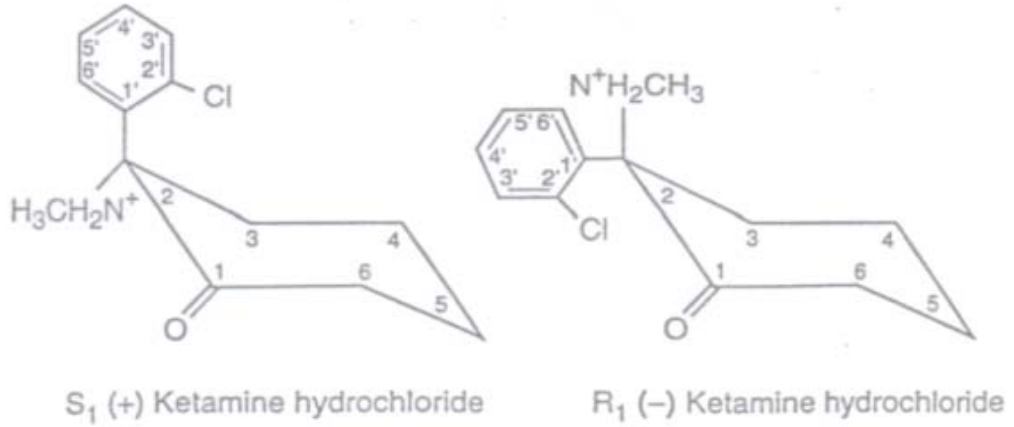
Fensiklidinler sınıfından anesteziye ilk kullanılan ilaçtır. Şekil(2.2). Maddot tarafından sentezlenmiş ve 1958 yılında Greifenstein ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma sunulmuştur.1965 yılında Corssen ve Domino tarafından ilk defa insanda kullanılmıştır. Ketamin 200'e yakın fensiklidin türevi içinden seçilmiştir.1970 yılında klinik kullanıma girmiştir(38).

Ketamin moleküler ağırlığı 238 kd olan, kısmen suda çözünebilir pKa 7.5 beyaz tuz oluşturan berrak oda ısında stabil bir solüsyon halindeki bileşiktir(39).



Şekil 2.2 Ketamin ve Fensiklidin Yapısı

S(+) ve R(-) olmak üzere 2 stereoisomeri vardır.Şekil(2.3).



Şekil 2.3 Ketaminin Stereoisomer Formülleri

Ketamin santral sinir sisteminde, spinal korda polisinyaptik refleksleri bloke eder. Beynin seçilmiş bölgelerinde fonksiyonel olarak talamusu limbik sistemden ‘disosiyate’ eder. Beynin bazı nöronları inhibe olurken, diğerleri tonik olarak eksite olur. Klinik olarak “dissosiyatif anestezi” hastaların şuurlu kalmasına neden olur, fakat hastalar sensoriyel uyarıyı değerlendirme ve cevap verme yetisine sahip değildir(38).

Ketamin bir N-metil D-aspartat reseptör (bir glutamat reseptör subtipi) antagonisti olduğu gösterilmiştir(40).

Ketaminin yağda erirliği fazla olduğu için, beyin ve kanlanması fazla dokulara gider, zırları kolaylıkla geçer, yayılımı dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır(39).

Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilir. Ana yol norketamin oluşturan n-demetilasyon’dur. Sonrasında hidroksile olarak hidroksi norketamin oluşturur. Yıkım ürünleri glukoronid ile konjuge edilerek suda erir ve idrarla atılır. Metaboliti norketamin ketamine oranla düşük aktiviteye sahiptir(38).

Ketamin’in intravenöz bolus anestezi dozları 2-2,5mg/kg, subanestezi dozları 0,25 mg/kg dır. Farmakokinetiği dozdan bağımsız olarak iki kompartman modeline göre tanımlanabilir. Hızlı dağılım zamanına göre göreceli olarak uzamış yarılanma

ömrü 11-16 dakikadır. Yüksek lipid çözünürlüğü dağılım hacminin genişliğinden sorumludur(38).

Vücut klirensi 1,4 lt/dk karaciğer kan akımına eşit olduğundan karaciğer kan akımındaki değişiklikler klirensi etkilemektedir(41).

Ketamin santral sinir sistemi üzerinde doz bağımlı olarak bilinçsizlik ve analjezi sağlar. Anestezi durumu ise disosiyatif olarak tanımlanır. Korneal, öksürük, yutma reflekslerinin korunmasına rağmen hasta açısından koruyucu olmayabilir(42).

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(43).

Ketamin önemli ölçüde postoperatif analjezi sağlar. Merkezi nosiseptif hipersensitizasyonu baskılar. Ayrıca opioid uygulanmasından sonra akut tolerasyonu azaltır. Ketamin, postoperatif opioid ihtiyacını belirgin olarak azaltır(44). Ketamin bazı opioid reseptörlere bağlanarak özellikle M reseptör aktivitesi sayesinde analjeziye katkıda bulunmaktadır(45).

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(46).

Ketamin indüksiyon dozunu takiben geçici olarak solunum sayısında azalma hatta apne yapabilir(38).

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 sempatomimetik etkisinden kaynaklanmaktadır. Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen astım krizinde kullanılmaktadır(47,48).

Ketamin diğer anestezi ajanlarından farklı olarak arteriyel kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini artırır. İndirekt olarak kardiovasküler 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(49,50).

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 kullanılacak ajandır(51).

Bebek ve çocuklarda, teropötik, diagnostik işlemler veya tekrarlayan basit cerrahi işlemlerde sıklıkla kullanılır. Boyun ve ekstremitelerde yapılacak girişimler, sık pozisyon değişimi gerektiren, ortostatik hipotansiyon gelişen olgular ve ciddi yanıklı hastalarda rahatlıkla kullanılabilir(52).

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(52).

2.4 Meperidin

1939 yılında Eisleb ve Schaumoon tarafından bulunan tamamı sentetik bir phenylpiperidin türevidir.(Şekil 2.4)



Şekil 2.4 Meperidin Yapısı

Meperidin yağda çözünebilen, %40-70 proteine bağlanabilen bir ajandır(53). Meperidin çoğunlukla karaciğerde N-demetilasyon yolu ile normeperidin metabolitine, hidroliz yolu ile meperidinik asid'e dönüşür ve renal yol ile atılır(54).

Normeperidin aktif metobolitidir. Santral sinir sistemini uyarır. Nörotoksite- sinde tremor, myoklonus, koma görülebilir(55).

Tek bir doz meperidin, morfinin onda biri kadar güçlüdür.Yetişkinlerde intravenöz aneljezi dozu 0.1-1 mg/kg'dır(54). Meperidin analjezik etkisini M,K,& opioid reseptörleri üzerinden göstermektedir. Morfinin aksine analjezik etkisi ile plazma konsantrasyonu orantılıdır(56). Meperidin zayıf lokal özelliği bilinmektedir. Sinir iletişimini değiştirerek analjezi üretmektedir(57).

Meperidin terapetik dozlarında, sedasyon, öfori ve miyozis yapar. Yüksek dozlarında ise santral sinir sistemi uyarılmasına ve komaya neden olur. Morfine eşdeğer analjezik dozlarında solunum güçlüğü, mide bulantısı, kusma ve baş dönmesi görülebilir(54).

Genel ve epidural anestezi sonrası ateş, üşüme, transfüzyon reaksiyonlarına ve amfoterisin B uygulamalarına bağlı titremeler sonrasında kullanılır. 25-50 mg intravenöz yol ile uygulanan meperidin titremeyi ortadan kaldırır(58).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Anestezioloji ve Reanimasyon Anabilim dalı'nda elektif kulak burun boğaz operasyonu olacak, yaşları 18-60 arasında değişen 90 hasta üzerinde yapılmıştır.

Fakültemiz etik kurulunun 23.Mart.2007 gün ve 140 sayılı kararı ile hasta izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında elektif kulak burun boğaz operasyonu olacak 18-60 yas arası ASA I-II grubu 90 hasta böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği , gebelik şüphesi , yumurta allerjisi , propofol allerjisi veya ilacın içindeki herhangi bir maddeye karşı allerjisi olanlar, acil cerrahi uygulananlar, hiperlipidemisi olanlar veya hiperlipidemi için ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyondan önce 8 saat aç bırakılan hastalara premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasına alınan hastalara dominant olmayan el sırtında 22 gauge intraket ile damar yolu açıldı. Hastalar sistolik (SKB), diyastolik (DKB), ortalama kan basınçları (OKB), elektrokardiyogramları, kalp atım hızları (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO2) ölçülmek için Samsung/Syncmaster 152v marka monitöre bağlanarak monitörize edildi.

Hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı. Grup I 'e (n=30) propofol enjeksiyon öncesinde 100 µg/kg ketamin 4 ml volümde, Grup II'ye (n=30) propofol enjeksiyon öncesinde 40mg meperidin 4 ml volümde, Grup III'e (n=30) %9 NaCl 4 ml volümde analjezi amacı ile verildi.

Analjezik ajanlar verildikten sonra 60 sn boyunca nondominant önkol üzerine turnike uygulanması yapıldı. 60 sn sonrasında turnike açılarak hastalara induksiyon amacı ile 2.5 mg/kg propofol enjekte edildi, reaksiyon gözlenmezse ilaç giden elinde ağrısı olup olmadığı soruldu ve kaydedildi. (Tablo 3.1). Kirpik refleksi kayboluncaya kadar enjeksiyona devam edildi.

Kirpik refleksi kaybolunca propofol enjeksiyonu kesildi ve enjekte edilen propofol miktarı kaydedildi. Hastalara maske ile %50 O₂ ve %50 N₂O solutularak 0.5 mg/kg atrakuryum uygulandı. 3 dk atrakuryumun etki süresi beklendikten sonra hastalar entübe edildi.

Tablo 3.1: Propofol enjeksiyon ağrısı değerlendirme tablosu

Ağrı Skoru	Ağrı Derecesi	Cevap
0	Yok	Sorulara yanıt yok
1	Az	Sadece sorulduğunda ağrı olduğunu söyleme, Davranışsal belirti yok
2	Orta	Ağrı sorulduğunda söylüyor ve davranışsal belirti veriyor/ Sorulmada ağrı belirtiyor
3	Ağır	Güçlü, sesli cevap veya yüz buruşturma, kol çekme, gözyaşı cevabı

Hasta operasyon odasına alındığında, anestezi indüksiyon sırasında, endotrakeal entübasyon sırasında endotrakeal entübasyon sonrasında 3., 10. , dakikalardaki ölçümler sırası ile 1., 2., 3., 4., 5., olarak kabul edildi ve her ölçüm sırasındaki KAH, SKB, DKB, OKB ve SpO₂ değerleri kaydedildi. Bu süre içinde hastalara ek propofol veya analjezik ajan uygulanmadı.

İstatistiksel yöntem olarak SPSS 13. ve SigmaStat 3.1 paket programları kullanıldı. Normal dağılım varsayımını sağlayan ölçümsel değişkenlerin (parametrik) karşılaştırılmasında iki yönlü varyans analizi (One Way Repeated Measures Analysis of Variances) karşılaştırılmasında ise iki yönlü varyans analizi (Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks) kullanılmıştır. Gruplar arası çoklu karşılaştırılmalarında ise Tukey testinden yararlanılmıştır.

4.BULGULAR

Hastaların ASA , yaş , cins , kilo dağılımları standart sapmalar ile birlikte tablo 4.1 'de görülmektedir.

Hastaların demografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.1 Hastaların demografik verileri

	GRUP I	GRUP II	GRUP III
HASTA SAYISI	30	30	30
ASA(1/2)	29/1	29/1	29/1
YAŞ (YIL)	34.8±11.34	40.3±14.21	37.6±11.77
CİNS (K/E)	18/12	12/18	16/14
AĞIRLIK (Kg)	69.9±10.81	76.1±18.85	71.3±9.80

Propofolün enjeksiyon ağrısı için yapılan değerlendirmeler Tablo 4.2 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Gruplara göre propofol enjeksiyon ağrısı dağılımı

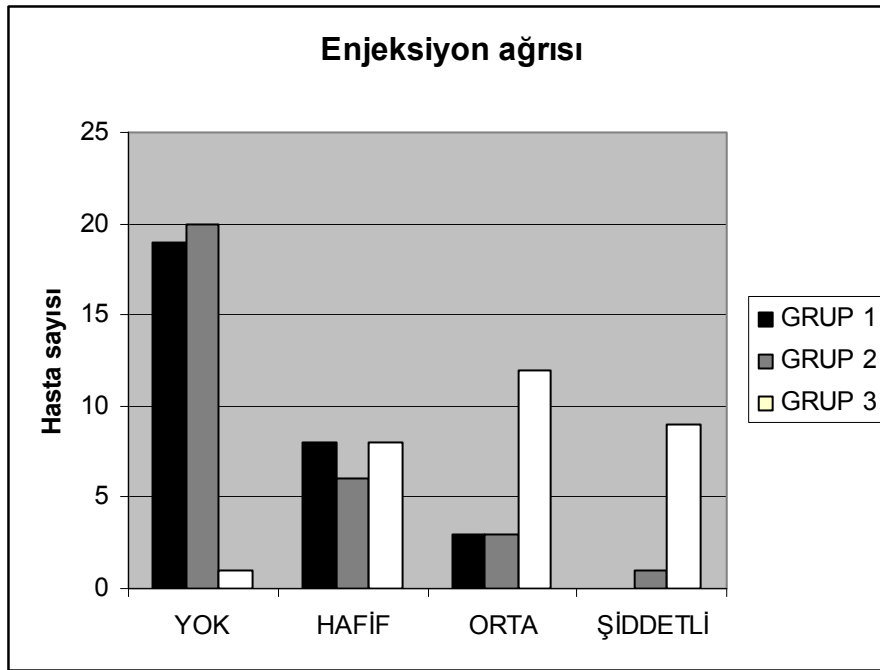
AĞRI	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
GRUP I	19	8	3	0
GRUP II	20	6	3	1
GRUP III	1	8	12	9
TOTAL	40	22	18	10

Propofolün enjeksiyonu sırasında ağrı şikayeti olmayan hasta sayısı grup I 'de ve grup II 'de fazla olarak bulundu. Grup III ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi($p<0.05$) (şekil 4.1).

Propofolün enjeksiyonu sırasında hafif derecede ağrı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (şekil 4.1).

Propofolün enjeksiyonu sırasında oluşan orta derecede ağrı açısından grup I ile grup II arasında fark bulunamadı ($p>0.05$). Grup III ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu. ($p<0.05$) (şekil4.1).

Propofolün enjeksiyonu sırasında oluşan şiddetli derecede ağrı grup I 'de gözlenmedi. Grup I ile grup II arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken grup I ve grup II ile grup III arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu. ($p<0.05$)(şekil 4.1).



Şekil 4.1: Propofol enjeksiyon ağrısının gruplara göre dağılımı

Gruplar arasında kontrol KAH , DAB ,SAB, OAB ve SpO2 değerleri benzerdi($p>0.05$).

Grup I 'de indüksiyon sonrası KAH kontrol değerine göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildir($p>0.05$). Entübasyon sonrası KAH kontrol değerine göre yüksekti($p<0.001$). İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($p>0.05$). Entübasyon sonrası 3. ve 10. dakikalardaki KAH değerleri kontrol

değerlerine benzer seviyeye gerilerken zamanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (şekil 4.2).

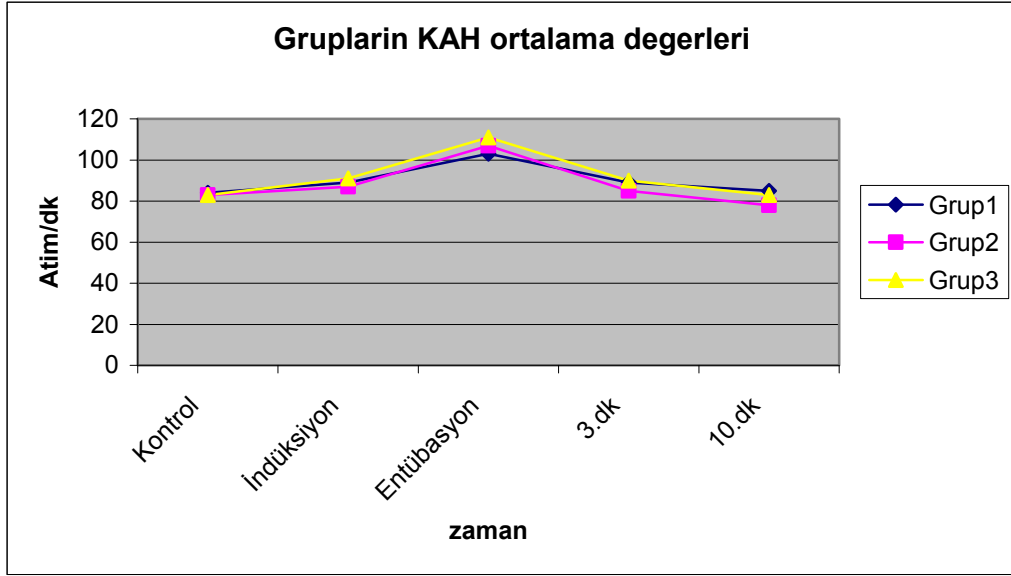
Grup II 'de KAH kontrol değerine göre indüksiyon sonrasında artış göstermesine rağmen , aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı($p>0.05$). Entübasyon sonrası KAH kontrol değerlerine ve indüksiyon sonrası değerlere göre yüksekti($p<0.001$).

Entübasyon sonrası 3. dakikada KAH kontrol değerine benzer seviyeye gerilerken, entübasyon sonrası 10.dakika KAH kontrol değerine göre düşük bulunmasına rağmen , kontrol değeri ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$)(şekil 4.2).

Tablo 4.3: Grupların KAH ortalama değerleri(atım/dk)

	Kontrol	İndüksiyon	Entübasyon	3.dk	10.dk
Grup I	84.2±16.4	89.7±17.8	103.6±14.5	89.6±16.9	85.9±15.9
Grup II	83.4±13.2	87.7±13.4	107.0±16.7	85.9±15.3	78.6±14.9
Grup III	83.2±14.3	91.8±15.9	111.2±14.7	90.2±12.3	83.9±14.2

Grup III 'de indüksiyon sonrası KAH, kontrol değerine göre önemli derecede arttı($p<0.01$). Entübasyon sonrası KAH kontrol değerine göre ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$). Entübasyon sonrası 3.dakikada KAH kontrol değerine göre yüksekti.($p<0.01$). Entübasyon sonrası 10.dakikada KAH kontrol değerine benzerdi ($p>0.05$) (şekil4.2).



Şekil 4.2: Grupların KAH ortalama değerleri

Bütün gruplarda SAB indüksiyon sonrasında kontrol değerine göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$).

Grup I 'de entübasyon sonrası SAB kontrol değerine göre yüksekti($p<0.001$). Entübasyon sonrası SAB ile kontrol değeri arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.005$).

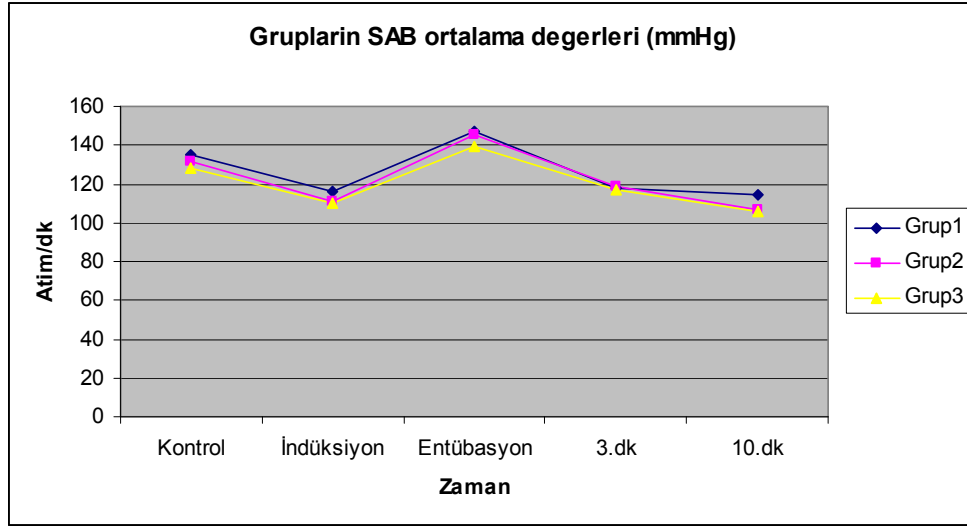
Tablo 4.4 : Grupların SAB ortalama değerleri (mmHg)

	Kontrol	İndüksiyon	Entübasyon	3.dk	10.dk
Grup I	135.8±24.3	116.0±22.1	147.7±24.9	118.6±16.7	114.0±21.7
Grup II	132.4±12.4	111.4±17.5	145.0±21.4	119.0±18.8	107.3±17.2
Grup III	128.5±17.3	110.1±15.4	139.2±24.4	117.9±17.0	106.4±16.0

Grup II'de entübasyon sonrası SAB kontrol değerine göre yüksekti.($p<0.001$), kontrol değeri ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu($p<0.05$).

Grup III 'de entübasyon sonrası SAB kontrol değeri ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($p<0.005$)(şekil 4.3).

Bütün gruplarda entübasyon sonrası 3 dakikadaki SAB kontrol değerine benzer seviyede iken , 10 dakikada SAB kontrol değerine göre düşük bulundu($p>0.05$)(şekil 4.3).



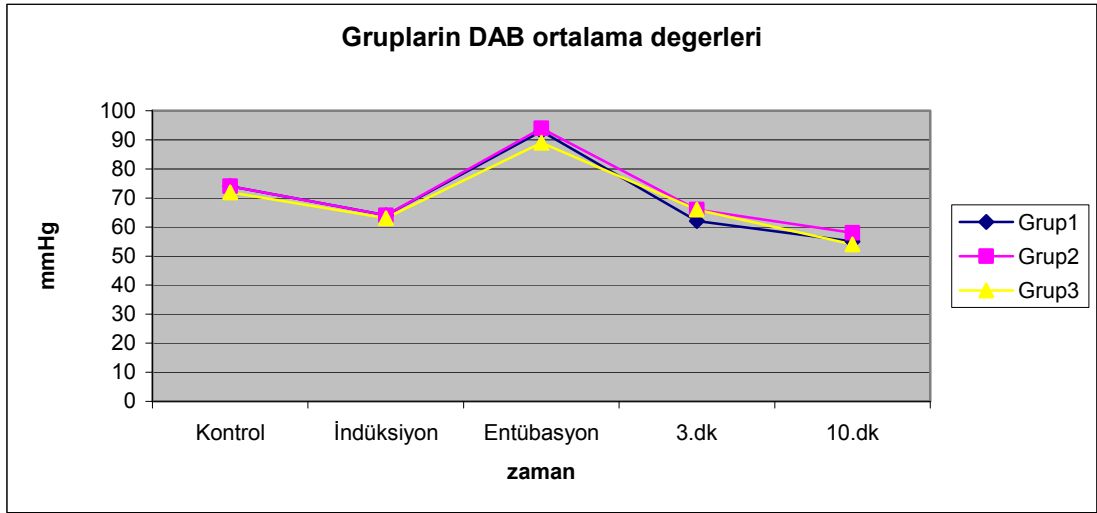
Şekil 4.3: Grupların SAB ortalama değerleri

Grup I 'de ve grup II 'de indüksiyon sonrası DAB değerleri kontrol değerine göre düşük bulundu ($p>0.01$). Entübasyon sonrasında DAB değerinde artış gerçekleşti , kontrol değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($p>0.05$). Entübasyon sonrası 3.ve 10. dakikalarda DAB değerleri kontrol değerine göre düşük bulundu($p<0.001$)(şekil 4.4).

Tablo 4.5 : Grupların DAB ortalama değerleri (mmHg)

	Kontrol	İndüksiyon	Entübasyon	3.dk	10.dk
Grup I	74.9±15.4	64.4±14.5	93.6±16.9	62.6±13.3	55.7±17.0
Grup II	74.5±9.4	64.8±13.0	94.5±15.3	66.6±13.7	58.8±15.1
Grup III	72.7±12.0	63.5±10.9	89.9±18.7	66.1±14.2	54.0±11.7

Grup III'de indüksiyon sonrasındaki DAB değerleri kontrol değerine göre düşük bulundu($p<0.001$). Entübasyon sonrasında DAB değerlerinde artış gerçekleşti ,kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu. Entübasyon sonrası 3 dakikada DAB değeri kontrol değerine göre düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Entübasyon sonrası 10.dakika DAB değeri kontrol değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu($p<0.05$).



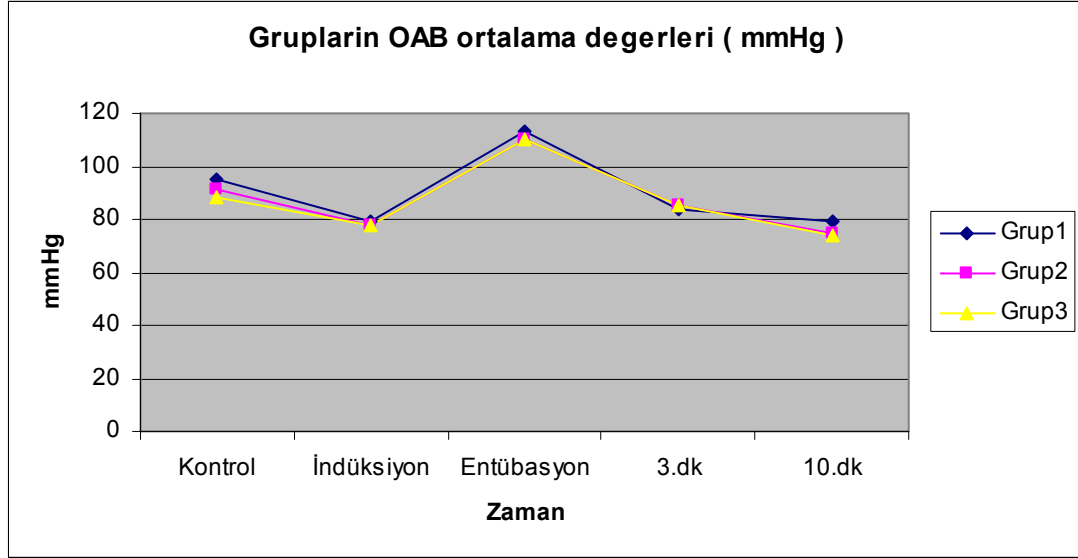
Şekil 4.4: Grupların DAB ortalama değerleri

Grup I 'de indüksiyon sonrasındaki OAB değerindeki düşüş kontrol değerine göre ileri derecede anlamlıydı.($p<0.001$). Entübasyon sonrasında OAB değerinde artış gözlemlendi , kontrol değeri ile karşılaştırıldığında bu artış anlamlıydı($P<0.001$). Entübasyon sonrası 3.dakikada OAB değeri kontrol benzerdi. Entübasyon sonrası 10. dakika OAB değeri kontrol değerine göre düşük seyretti($p<0.001$)(şekil4.5).

Tablo 4.6 : Grupların OAB ortalama değerleri (mmHg)

	Kontrol	İndüksiyon	Entübasyon	3.dk	10.dk
Grup I	95.9±19.2	79.2±19.6	113.0±20.4	84.2±13.5	79.5±16.7
Grup II	91.0±20.9	78.5±15.0	110.9±18.1	85.3±15.3	75.5±13.9
Grup III	88.4±14.1	78.6±15.5	110.6±21.2	85.8±13.9	74.2±13.8

Grup II’de ve grup III’de indüksiyon sonrası OAB değerindeki düşüş kontrol değerine göre ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$). Entübasyon sonrası OAB değerinde artış gözlemlendi. Entübasyon sonrası 3. ve 10 dakika OAB değerleri kontrol değerine göre düşük seyretti ($p<0.001$) (Şekil 4.5).



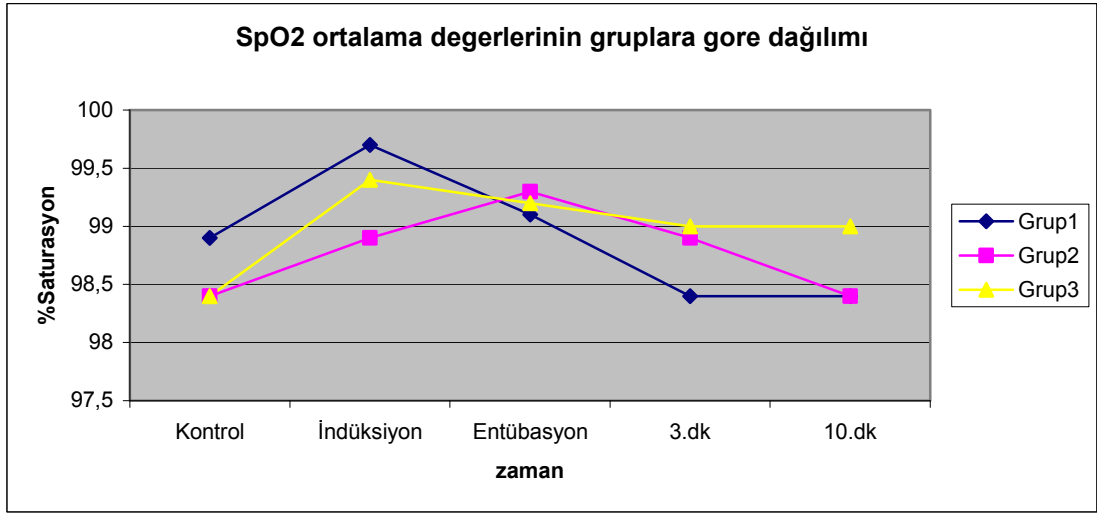
Şekil 4.5: Grupların OAB ortalama değerleri

Tablo 4.7 : SpO₂ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

	Kontrol	İndüksiyon	Entübasyon	3.dk	10.dk
Grup I	98.9±1.4	99.7±0.6	99.1±0.9	98.4±1.1	98.4±1.2
Grup II	98.4±1.6	98.9±1.5	99.3±1.1	98.9±1.0	98.9±1.0
Grup III	98.4±2.5	99.4±0.9	99.2±0.8	99.0±0.9	99.0±0.9

Bütün gruplarda indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve entübasyon sonrasında 10. dakikadaki periferik oksijen saturasyonu (sp₀₂) değerleri kontrol değerleri ile istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.6).

Entübasyon sonrasındaki 3.dakikadaki periferik oksijen saturasyonu (sp₀₂) kontrol değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu. ($p>0.05$) (Şekil 4.6).



Şekil 4-6: : SpO2 ortalama değerlerinin gruplara g6re dağılımı

5.TARTIŞMA

Propofol klinik pratiğe en son giren ve en sık kullanılan intravenöz anestetik ajandır. Propofol ; kısa süreli ve özellikle günübirlik girişimlerde etkisinin hızlı başlaması ve derlenmenin çabuk olması ; psikomotor fonksiyonların geri dönmesinin diğer intravenöz anestetik ajanlara göre daha kısa sürede olması , bulantı , kusma , başağrısı , huzursuzluk gibi postoperatif yan etkilerini az olması postoperatif dönemde hafif analjezik etki göstermesi nedeni ile anestezi indüksiyonu ve idamesinde tercih edilir(7).

Propofol 'ün bütün olumlu özelliklerine rağmen enjeksiyon ağrısına yol açması ; hasta ve analjezi konforunu bozan bir özelliğidir. Erişkenlerde anestezi indüksiyonu sırasında ağrı insidansı %28-90 arasında değişmektedir(59). Çocuklar ne kadar küçükse propofol enjeksiyonu ağrısının insidansı ve şiddeti de o kadar fazladır(60.61). Enjeksiyon ağrısı açısından cinsiyet farklılığı bulunmamaktadır. Sadece bu özelliğinden dolayı propofol ile ilgili değişik çalışmalar yapılmış ,araştırmacıların ilgisini çekmiştir ancak ağrının oluşma mekanizması tam bilinmemektedir(62).

Propofol enjeksiyon ağrısı erken veya geç olabilmektedir. Erken ağrı direkt irritan etki ile ,geç ağrı ise kinin kaskadı aracılığı ile olmaktadır(62). Propofol 'ün serbest konsantrasyonları plazmada kinin-kallikrein sistemini aktive ederek bradikinin salınımına yol açmaktadır. Bradikinin ise ven üzerine lokal etki ile vazodilatasyona ve permeabilite artışına yol açmaktadır. Bu şekilde propofol damar endotelinden dışarı çıkarak serbest sinir uçları ile teması sonucu enjeksiyon ağrısına neden olduğu düşünülmektedir(3).

Propofol enjeksiyonu ağrısını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.Bunları;enjeksiyon bölgesi, venin boyutu, enjeksiyon hızı, sulu fazda propofol konsantrasyonu, kanın tampon etkisi, intravenöz portör sıvısının hızı, propofolün ısı, enjektör materyali ve lokal anestetik ve opiotlar gibi ilaçların eş zamanlı kullanımınıdır. Propofol enjeksiyonu ağrısının önlenmesinde farklı yöntemler uygulanmıştır.

Lomax ise propofol enjeksiyon ağrısının propofolün plastik tek kullanımlık enjektörlerle teması sonucu oluşan iritan maddelere bağlı olduğunu öne sürmüştür. Plastik yerine cam enjektör kullanıldığında propofol enjeksiyon ağrısı insidansının anlamlı derecede azaldığını göstermiştir(63).

Klement ve arkadaşları (64) yaptıkları çalışmada, bazı anestetik ajanların enjeksiyonundaki ağrının fizyolojik olmayan osmalalite ve formülasyonlarının ph'sı nedeniyle direkt bir etkiden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.

Enjeksiyon bölgesi;özellikle cremophor EL preparatı kullanıldığında enjeksiyon ağrısı ile bariz ilişkisi vardır. Scott ve ark (65), ağrı insidansı el sırtında %37.5 iken önkolda %2.5 tesbit etmişlerdir. Ağrıya yol açmayan tek yöntemin propofolü antekubital fossa venlerine enjekte etmek olduğunu belirtmişlerdir ve bu gözlem için de antekübital venlerin geniş olması ve ilaç ve endotel arasındaki temasın azalması olduğunu öne sürmüşlerdir. Biz çalışmamızda hastaları standartizasyonu sağlamak ve analjeziyi değerlendirebilmek amacı ile non-dominant el sırtından uyguladık

Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar ile Bahar ve ark (66) yaptığı çalışmada propofol enjeksiyonundan önce verilen intravenöz asetil salisilik asitin ağrı şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Etkisini, lokal vasküler endotel prostaglandin sentezini bloke etmesine bağlamışlardır.

Premedikasyonun enjeksiyon ağrısı üzerine etkilerini araştıran Fragen ve ark (67) tarafından yapılan çalışmada bir opioid ve sedatif ajan kullanıldığında ağrı insidansının azaldığını, bunun da her iki ilacın ağrı eşiğini yükseltme üzerine aditif etkisinden kaynaklandığını tesbit etmişlerdir.Premedikasyon tercihi ağrı şiddetini etkileyebilebilir,ama premedikasyonun tek başına ağrı giderilmesine katkıda bulunmayacağını düşünerek ,ağrı şiddetini net değerlendirmek amacı ile çalışmamızda hastalara premedikasyon uygulamamış olsak da postoperatif dönemde ağrılı enjeksiyon hastalarımız tarafından hatırlanmamıştır.

Propofol enjeksiyon ağrısını azaltmak için ön-tedavi olarak kullanılan lidokain ven üzerine lokal anestetik etkisine dayanmaktadır. McCulloch ve Lees (68) tarafından yapılan çalışma, propofol enjeksiyonundan hemen önce uygulanan lidokain'in ağrı insidansını azalttığını tesbit etmişlerdir.

Erikson ve arkadaşları (69) tarafından yapılan çalışmada propofol karıştırılan lidokain ph'yı düşürdüğünü ve sulu fazdaki propofol konsantrasyonunu azalttığını ve bu nedenle ağrıyı önlediğini göstermişlerdir.

Alfentanil ve Fenitoin gibi kısa süreli ilaçlar olmak üzere opioidlerin kullanımının propofol enjeksiyon ağrı insidansını azalttığı gözlenmiştir. Helmers ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada propofol enjeksiyonundan önce ön tedavi verilen alfentanil'in ağrı insidansını azalttığını saptamışlardır.(70)

Lyons ve arkadaşları (71) tarafında propofol enjeksiyon ağrısını önlemek için yaptıkları çalışmada hastalara propofol uygulamasından önce meperidin ve lidokain uygulamışlardır. Uygulama sonrasında her iki ajanında enjeksiyon ağrı şiddet ve insidansında istatistiksel yönden anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Ancak lidokain ile ağrıda azalma erkeklerde daha fazla iken meperidin ile kadınlarda daha fazla azalma tespit edilmiştir.Bizim çalışmamızda ise meperidin ile propofol enjeksiyon ağrısında azalma saptanırken cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır.

Ton ve arkadaşları (72) tarafından propofol enjeksiyon ağrısında ön tedavi ketamin kullanılması sonucu ağrı insidansının azaldığı tespit edilmiştir. Düşük doz kullanılan ketamin'in santral bir analjezik etki yerine afferent ağrı yolağını zayıflatan periferik bir lokal anestezi etki olduğunu öne sürmüşlerdir.

Başaranoğlu ve arkadaşları (73) yaptıkları çalışmada propofol enjeksiyonu öncesinde lokal anestezi etkisi de olan meperidin ve periferik μ -opioid reseptörleri ile etki gösterdiği düşünülen remifentanil uygulamışlardır. Meperidin ve remifentanil propofol enjeksiyon ağrısının şiddetini azalttığını ancak remifentanil'in artan dozlarda propofol enjeksiyon ağrısını önleyebileceği sonucuna varmışlar.

Y.K Batra ve arkadaşları (74) ven oklüzyonu yaparak propofol enjeksiyonu öncesinde lidokain ve ketamin enjeksiyonu uygulamışlar . Çalışma sonucunda düşük doz ketaminin potent non kompetatif NMDA antagonist ve analjezik etkisi ile propofol enjeksiyon ağrısını önlediği sonucuna ulaşmışlar ve lidokaine alternatif ilaç olarak kullanılabileceğini belirtmişler.

Roehm ve arkadaşları (75) propofol enjeksiyonu öncesinde remifentanil ve lidokain uygulamışlar enjeksiyon ağrı insidansında anlamlı bir düşüş saptamışlar

ancak lidokain ve remifentanil arasında anlamlı bir fark yok sonucuna varmışlardır. İntravenöz anestezi tekniğinin bir parçası olarak opioidler kullanılacağı zaman remifentanil , lidokaine alternatif bir ilaç olabilir önerisinde bulunmuşlardır.

Wei- Wu ve arkadaşlarının (76) yaptıkları çalışmada propofol enjeksiyonu öncesinde fentanyl, morfin, meperidin ve lidokain uygulanmıştır . Morfin ve fentanil propofol enjeksiyon ağrısını azaltıcı etki gösterdiğini ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir. Kullanılan ajanlar arasında propofol enjeksiyon ağrısını önleyen en etkin ajanın meperidin olduğu tespit etmişlerdir. Propofol ağrı insidansının azaltılmasında morfin ve fentanil iyi birer seçenek olmadığını meperidine alternatif ilaç kullanılacak ise lidokain kullanılması gerektiği sonucuna varmışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada meperidin ve ketamin'in propofol enjeksiyon ağrısını önlediğini tespit ettik ancak ağrı şiddetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Seung –Woo Koo ve arkadaşları (77) yaptıkları çalışmada propofol enjeksiyonu öncesinde çeşitli dozlarda ketamin ve lidokain uygulamışlar ve 100 µg/kg ketamin propofol enjeksiyonu ağrısına koruyucu olabileceği sonucuna varmışlar . Çalışmada ketamin grubunda lidokain grubuna göre entübasyon sonrasında hemodinamik parametrelerden OAB ,KAH da artış gözlenmiştir

Bizim çalışmamızda her üç grupta da induksiyon sonrasında kontrol değerlere göre SAB , DAB, OAB ve KAH 'ında bir düşme saptanmış ve entübasyon sonrasında bu parametrelerde kontrol değerlerine göre artış bulunmuştur. Ancak bu düşme ve yükselmeler kontrol değerlere göre %20 'nin altında olduğu için klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda ketamin'in düşük doz uygulanması sonucu santral bir analjezik etki yerine afferent ağrı yolağını zayıflatan periferik bir lokal anestezi etkiye ve meperidinin 'in lokal anestezi özelliği bulunmaktadır tezini savunduk

Propofol enjeksiyon ağrı insidansı açısından ketamin ve meperidin arasında anlamlı bir fark bulunamaz iken kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Çalışmamızda entübasyona hemodinamik yanıt açısından ve dermografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak ketamin ve meperidin propofol enjeksiyon ağrısının şiddetini benzer düzeylerde azaltmakta ve entübasyona olan hemodinamik yanıtlar açısından fark göstermemektedir. Propofol enjeksiyon ağrı insidansını ve şiddetini azaltmak için birbirlerine alternatif ilaç olarak kullanılabilirler.

7. KAYNAKLAR

1. G. Edward Morgan, Jr. Klinik Anesteziyoloji, 2004, sf152.
2. Esener 2. Klinik Anestezi Logos Yayıncılık, 2004, sf 97.
3. Tan CH, Onsieng MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53: 468-76.
4. G.Edward Morgan, Jr. Klinik Anesteziyoloji, 2004, sf2.
5. Esener 2.Klinik Anestezi Logos yayıncılık, 2004, sf 98.
6. G.Edward Morgan, Jr. Klinik Anesteziyoloji, 2004, sf 3.
7. Baker MT, Naguib M: Propofol The Challenges of Formulation. *Anesthesiology* 2005; 103: 860-76
8. Kay. B, Rolly G: I.C.I. 35868, A new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28; 303-16
9. Briggs LP, Clarke RS, Watkins J: An adverse reaction to the administration of disopropofol. *Anaesthesia* 1982; 37:1099-101
10. Ronald D.Miller. Intravenous Nonopioid Anesthetics. *Miller's Anesthesia*. 6. Edition.2005; 1:317-78
11. Paul G.Barash. Bruce F.Cullen Nonopioid intravenous Anesthesia /Clinical Anesthesia ; 333-336
12. 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: 1075-79.
13. 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) : 460-4.
14. Kay NH, Sear JW, Uppington J, et ol : Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth*1986 58: 1075-1079

15. Kirk Patrick T, Cockshott ID, Douglas ES, Nimmo WS Pharmacokinetics of propofol in elderly patients BRJ Anesthesia 1988 60:146-150.1988.
16. Baille GR, Cockshoff ID, Douglas EJ, Bowles BJ. Pharmacokinetics of propofol during after long term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. Br J Anaesth 1992;68:486-91.
17. Katarina BK, Ved SA, Nicodemus HF, et al: The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. Anesthesiology 1994;80:104-22.
18. Morgon GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil Anestetik Ajanlar. Klinik Anesteziyoloji.3. Baskı, 2004;173.
19. White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics seminars in anesthesia 1988; 7:1,91:4-20
20. Claeys MA, Gepts E, Comu F: Hemodynamics changes during anesthesia induced and maintained with propofol. Br J Anaesth 1983;60:3-9.
21. Pagel PS, Wortler DC: Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 1993;78:100-8.
22. Van Aken H, Meinshausen E, Prient, et al: The influence of fentanyl and tracheal intubation on hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol N₂O in humans. Anesthesiology 1988;68:157-63
23. Al-Khudhairi D, Gordon G, Morgan M, Whitwom JG: Acute cardiovascular changes following dispropofol. Effects in heavily sedated patients with coronary artery disease. Anesthesia 1982;37:1007-10.
24. 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
25. Ronald D. Miller. Intravenous Nonopioid Anesthetics. Miller's Anesthesia. 6 edition .2005;322
26. Paul G, Barash, Bruce F. Cullen, Nonopioid intravenous Anesthesia. Clinical Anesthesia .4 Edition;322

27. Mehr E, Hirshman C, Linderman K: The effects of halotone propofol and thiopental on peripheral airway reactivity. *Anesthesiology* 1992;77:A 1212.
28. G Edward Morgon, Jr. Klinik Anesteziyology, 2004 3.baskı Non Volatil Anestezik Ajanlar. Sf 174.
29. Horibe M, Ogowa K, Sahn JT, Murray PA: Propofol attenuates acetylcholine induced pulmonary vasorelaxation: Role of nitric oxide and endothelium derived hyperpolarizing factors. *Anesthesiology* 2000;93:447-55.
30. Brown RH, Grenberg RS, Wagner EM: Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: Effects of preservative. *Anesthesiology* 2001;94:851-5.
31. Kikuchi T, Wong Y, Sato K, Okumura F: *In vitro* 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;80:644-8.
32. Ronald D Miller. Intravenous Nonopioid Anesthetics. *Miller's Anesthesia*. 6 Edition. 2005 ;320-321
33. Kay B. Recovery From diprivan propofol. European experience seminars in anesthesia 1988;7:1,91:127-30.
34. 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;81:353-60.
35. Gallens JJ. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1991;72:413-4
36. Mittershiltale G, Themer A. Safe use of propofol, a patient with acute intermittent porphyria. *BRJ Anaesth* 1988;60:109-11.
37. Servin F , Haberer JP. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis . *Anesthesiology* 1986 ; 65 : A 554.
38. Ronald D miller. *Intravenous Nonopioid Anesthetics*. *Miller's Anesthesia*. 6 Edition 2005 ; 345
39. Esener Z. Klinik Anestezi. *İntravenöz Anestezikler* 2004 , sf. 115

40. 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.
41. Paul G, Barash ,Bruce F.Cullen,Robert K.Stoelting.Clinical Anesthesia. Nonopioid intravenous Anesthesia fourth Edition. Pg : 336-337.
42. Taylor PA , towey RM : Depression of laryngeal reflexes during ketamine anesthesia.BJMZ 1971; 668-689.
43. Idvall J, Ahlgren I , Aronsen KR , Stenberg P : Ketamine infusions : Pharmacokinetics and clinical effects.Br J Anaesthesia 1979 51 : 1167-1173.
44. 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
45. Freye E , Latosch L : Pharmacodynamic effects of S(t) ketamine on EEG , evoked potentials and respiration.Anesthesist 1992 41: 527-533 .
46. Koyomo Y , Iwana K : The EEG , evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats.Anesthesiology 1977 36 : 316-328.
47. Huber FCJr , Gutierrez J , Corssen G : Ketamine : Its effect on airway resistance in man.South Med J 1972 65 : 1176-1180.
48. Hirsman CA , Downes T, Forbood A ,Bergman NA : Ketamine block of broncho spasm in experimental canine asthma.Br J.Anesthesia 1979 51: 713-718.
49. Ronald D Miller. Intravenous Nonopioid Anesthetics Miller's Anesthesia 6 Edition 2005, 348
50. Morgan GE , Mikhail MS , Murray MJ. Nonvolatile Anesthetics Ajanlar.Klinik Anesteziyoloji 3 baskı 2004 ; 171.
51. Dick-Nielsen Jo , Svendsen B , Berthelsen P: Intra muscular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery.Acta Anaesthesiologica scandinavica 199236 : 583-587.
52. Esener Z.Klinik anestezi İntravenöz Anestezikler 204 , sf 118

53. Wong YC , Chon K , Lov Ow : Protein binding characterization of pethidine and norpethidine and lack of interethnic variability. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1991,13:273.
54. Paul G Barash , Bruce F Cullen , Robert K : *Nonoproid intravenous Anesthesia Fourth Edition* , page 354.
55. Karko RF , Foley KM , Grabinski PY : Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *An Neural* 1983 13 :180.
56. Austin KL , Stopleton JU , Mather LE : Relationship between blood meperidine concentration and analgesic response : A preliminary report. *Anesthesiology* 1980 53 : 460.
57. Kaya K , Babacan A , Beyazova M : Effects of perineural opioids on nerve conduction of N. Suralis in man. *Acta Neural Scand* 1992 ,85 : 337.
58. Casey WF , Smith CE , Katz JM : Intravenous meperidine for control of shivering during caesarean section under epidural anesthesia. *Can J Anaesth* 1988,35 : 128.
59. Stark RD , Binks SM , Dutka VN , O'connor Arnstein MJA , Glen JB: A review of the safety and tolerance of propofol(Diprivan). *Postgraduate medical Journal* 1985 ; 53(5) : 152-6
60. Cameron E , Johnston G , Crofts S , Morton NS: The minimum effective dose of lignocaine to prevent injection pain due to propofol in children. *Anesthesia* 1992 ; 53 : 604-6
61. Kavvar P , Dundee JW. Frequency of pain on injection and venous sequelae following the i.v administration of certain anaesthetics and sedatives. *British Journal of Anaesthesia* 1982 ; 53 : 935-8.
62. Briggs IP , Clarke RSJ , Dundee JW , Moore J , Bahar M , Wright PJ: Use of diisopropyl as main agent for short procedures. *British Journal of Anaesthesia* 1981 ; 53 : 1197
63. Lomot D. Propofol injection pain. *Anaesthesia and intensive Care* 1994;53:500-1

64. Klement W, Arnt JO: Pain on intravenous injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *British Journal of Anaesthesia* 1991 ; 53 : 199-95
65. Scott RPF , Saunders DA Normon J. Propofol : Clinical strategies for preventing pain on injection .*Anaesthesia* 1988 ; 53 : 492-4
66. Bahar M , Mc after E , Dundee JW , Brings IP .Aspirin in the prevention of painful intravenous injection of propofol and diazepam. *Anaesthesia* 1982 ; 53 : 847-8
67. Fragen RJ , Degrood PM , Robertson EN , Crul JF : Effects of premedication on propofol induction. *British Journal of Anaesthesia* 1982 ; 53 : 913-5
68. McCulloch MJ , Lees NW: Assessment and modification of pain on induction with propofol *Anaesthesia* 1985;53 : 1117-20
69. Eriksson M , Englesson S. Niklasson F , Hortving P: Effect of lignocaine and piriton on propofol-induced pain. *British Journal of Anaesthesia* 1997 ; 53 : 5026
70. Helmers JTI , Kraaighagen RJ , Leevwentv , Zuurmond ww: Reduction of pain on injection caused by propofol .*Canadian Journal of Anaesthesia* 1990 ; 53: 267-8
71. Lyons B , Lohon D , Flynn C. Mc Carroll M: Modification of pain on injection of propofol a comparison of pethidine and lignocaine. *Anaesthesia* 1996 ; 53 : 394-5
72. Ton Ctl, Onsoning MK, Kua JJW. The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 10 women. *Anaesthesia in press.*
73. Başaranoğlu G, Erden V, Delatioğlu H: Reduction of pain on injection of propofol using meperidine and remifentanyl. *Anesth Analg* 2005; 22: 887-894 .
74. Y.K Batra ,A.R.Al Qattan ,H.M. Marzauk : Ketamine pretreatment with venous occlusion attenuates pain on injection with propofol . *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22: 67-79.
75. K.D.Roehm ,S. N. Piper, W. H .Maleck : Prevention of propofol –induced injection pain by remifentanyl : a placebo –controlled comparison with lidocaine .*Anaesthesia* 2003 ;58 : 165-170

76. Wei –Wu Pang , Martin S. Mok Shyuan Huang : The analgesic effect of fentanyl ,morphine , meperidine, and lidocaine in the peripheral veins : a comparative study .Anesth Analg 1998 ;86 :382-6
77. Seung-Woo Koo, Sun –Jun Cho ,Young-Kug : Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection. Anaesth Analg 2006; 103: 1444-7.