

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

**İNDÜKSİYONDA KULLANILAN % 1 VE % 2
PROPOFOL FORMÜLASYONLARININ ENJEKSİYON
AĞRISI VE ENTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANIT
AÇISINDAN KARŐILASTIRILMASI**

Dr. Çağatay Erman ÖZTÜRK

**TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr. Yılmaz ŞENTÜRK**

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

**ESKİŞEHİR
2007**

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

**İNDÜKSİYONDA KULLANILAN % 1 VE % 2
PROPOFOL FORMÜLASYONLARININ ENJEKSİYON
AĞRISI VE ENTÜBASYONA HEMODİNAMİK YANIT
AÇISINDAN KARŐILASTIRILMASI**

Dr. Çağatay Erman ÖZTÜRK

**TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr. Yılmaz ŞENTÜRK**

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

**ESKİŞEHİR
2007**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Çağatay Erman Öztürk'e ait "İndüksiyonda kullanılan %1 ve %2 propofol formülasyonlarının enjeksiyon ağrısı ve entübasyona hemodinamik yanıt açısından karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr.Yılmaz ŞENTÜRK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Cemil SABUNCU
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Birgöl YELKEN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun tarih ve /
Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Erol GÖKTÜRK
Dekan

ÖZET

Öztürk Ç.E. İndüksiyonda kullanılan % 1 ve % 2 Propofol formülasyonlarının enjeksiyon ağrısı ve entübasyona hemodinamik yanıt açısından karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. Bu çalışma Aralık 2006-Mart 2007 tarihleri arasında elektif cerrahi uygulanacak 90 Kulak Burun Boğaz hastasında uygulanmıştır. Çalışmamızda; anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan Propofolün iki farklı formülasyonunun enjeksiyon ağrısı ve entübasyona verilen yanıtlar açısından karşılaştırılması amaçlandı. Operasyon öncesi 8 saat aç bırakılan hastalara premedikasyon uygulanmadı. ASA I-II grubu 90 olgu rastgele 3 gruba ayrıldı. İndüksiyonda grup I'e %1 propofol 600 ml/saat, grup II'ye %2 propofol 600 ml/saat ve grup III'e ise %2 propofol 300 ml/saat hızında verildi. Kirpik refleksi kaybolana kadar infüzyona devam edildi ve giden ilaç miktarları ve infüzyon süreleri kaydedildi. Kirpik refleksi kaybolunca hastalara 0,5 mg/kg dozunda kas gevşetici olarak atraküryum verildi ve propofol infüzyonu 6-8 mg/kg/saat olarak verilmeye devam edildi. Operasyon boyunca hastaların sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) kaydedildi. Hastalara indüksiyon sırasında ilaç verilen elinde ağrısı olup olmadığı soruldu ve kaydedildi. Enjeksiyon ağrısı açısından gruplar arasında bir fark bulunmazken oluşan hafif derecede ağrı açısından grup 1 ile grup 2 arasında fark ($p<0,05$), grup 1 ile grup 3 arasında önemli derecede fark ($p<0,01$) bulundu. Hafif derecede enjeksiyon ağrısı açısından grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Sonuç olarak %1'lik propofol enjeksiyon ağrısı açısından avantajlıdır. Ancak enjeksiyon ağrı insidansı ve entübasyona olan hemodinamik yanıtlar açısından benzer özellik taşıyan ve daha az lipit içermesi sebebiyle sınırda lipide mi veya hipertrigliseridemi olan hastalarda %2'lik propofol iyi bir alternatif olabilir.

Anahtar kelimeler: Propofol, enjeksiyon ağrısı, tiva

ABSTRACT

Öztürk Ç.E. Comparison of 1 % and 2 % Propofol Formulations used in induction by means of their hemodynamic response to injection pain and intubation. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Anaesthesiology Reanimation,Eskişehir,2007. This study was carried out with 90 patients having ear, nose and and throat issues who would have elective surgery between December 2006 and March 2007. In our study, it was aimed to compare two different formulations of propofol used during and after anaesthesia induction by means of their response to injection pain and intubation. Patients who were not nourished for 8 hours prior to the surgery were not premedicated. 90 cases from Group ASA I-II were randomly separated into three groups. In the induction, Group I was given propofol of 1% at a rate of 600 ml/hr, Group II 2% at 600 ml/hr and Group III 2% at 300 ml/hr. Infusion was performed until eyelash reflex terminated and drugs consumed and infusion times were recorded. After termination of eyelash reflex, patients were given atracurium of 0.5 mg/kg as muscle relaxant and propofol infusion was continued to be given as 6-8 mg/kg/hr. During the operation, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, mean arterial pressure, heart rate and peripheral oxygen saturations of patients were recorded. While induction period, patients were asked whether they had pain in their hands during propofol infusion and these data were recorded. A difference between Group I and Group II ($p < 0.05$) and a significant difference between Group I and Group III ($p < 0.01$) was found by means of mild pain whereas no difference was found by means of injection pain. Statistically, there was no significant difference between Group II and Group III by means of mild injection pain ($p < 0.05$). In conclusion, 1% propofol is advantageous in terms of injection pain. However, 2% propofol may be good alternative because of its lower lipid content and being a good choice in patients with hyperlipidemia and hypertriglyceridemia as well as the comparable hemodynamic responses to intubation and injection pain.

Key words : Propofol, injection pain,tiva

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tarihçe.....	2
2.2 Propofol.....	3
2.2.1 Fizikokimyasal özellikleri.....	3
2.2.2 Metabolizma.....	3
2.2.3 Farmakokinetik.....	4
2.2.4 Santral sinir sistemi üzerine etkileri.....	4
2.2.5 Solunum sistemi üzerine etkileri.....	5
2.2.6 Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.....	6
2.2.7 Diğer etkileri.....	6
2.3 Remifentanil.....	6
2.4 Total intravenöz anestezi.....	8
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	9
4.BULGULAR.....	11
5.TARTIŞMA.....	21
6.SONUÇ.....	25
7.KAYNAKLAR.....	26

SİMGELER VE KISALTMALAR

UZT	Uzun zincirli trigliserit
ark.	Arkadaşları
GABA	γ -amino bütirik asit
KOAH	Kronik obstriktif akciğer hastalığı
SKB	Sistolik kan basıncı
DKB	Diastolik kan basıncı
OKB	Ortalama kan basıncı
KAH	Kalp atım hızı
SpO ₂	Periferik oksijen saturasyonu

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1 Propofolün kimyasal yapısı.....	3
4.1 Propofol enjeksiyon ağrısının gruplara göre dağılımı.....	12
4.2 Propofolün enjeksiyon süreleri.....	13
4.3 İndüksiyonda verilen propofol miktarları (ml).....	13
4.4 İndüksiyonda verilen propofol miktarları (mg/kg).....	14
4.5 SKB ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	15
4.6 DKB ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	16
4.7 OKB ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	18
4.8 KAH ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	19
4.9 SpO ₂ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	20

TABLÖLAR

	Sayfa
3.1 Propofol enjeksiyon ağrısı değerlendirme tablosu.....	10
4.1. Grupların dermografik verileri.....	11
4.2 Gruplara göre propofol enjeksiyon ağrısı.....	11
4.3 Grupların SKB ortalama değerleri.....	14
4.4 Grupların DKB ortalama değerleri.....	16
4.5 Grupların OKB ortalama değerleri.....	17
4.6 Grupların KAH ortalama değerleri.....	19

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi indüksiyonu ve idamesinde pek çok ilaç tek başına veya kombine olarak intravenöz yoldan kullanılmaktadır.

İntravenöz anesteziklerin öncelikli kullanım amacı diğer anesteziklerden daha hızlı bir indüksiyon sağlamalarıdır. Ayrıca kısa süreli ve gevşeme gerektirmeyen girişimler için anestezi sağlamak veya total intravenöz anestezi vermek amacı ile de oldukça sık kullanılmaktadırlar.

İdeal bir intravenöz anestezi ajanı; hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlaması, vital fonksiyonlar üzerine etkisinin minimal olması, birikici etki göstermemesi, inaktif metabolitlere yıkılması, hipersensitivite, enjeksiyon yerinde reaksiyon, ağrı, bulantı, kusma gibi etkilerinin olmaması, stabil bir solüsyon halinde olması ve tercihen sudaki solüsyonunun bulunması beklenir (1).

Henüz tüm bu özellikleri içeren bir ilaç bulunmamakla birlikte yapılan araştırmalar ile ideal bir intravenöz anesteziğin elde edilmesine çalışılmaktadır.

Yaygın olarak kullanılan bir intravenöz anestezi ajanı olan propofol de çok sayıda farklı solüsyon içerisindeki formülasyonları ile iddialı bir intravenöz ajandır. Günümüzde kullanılan standart propofol, uzun zincirli trigliserit (UZT) içeren formülasyonlardır. Propofol %1 formülasyonu her bir mililitresinde; 10 mg propofol, 100 mg soya fasulyesi yağı, 12 mg yumurta lesitini, 22,5 mg gliserol içerir. Propofol %2 formülasyonu ise her bir mililitresinde; 20 mg propofol, 100 mg soya fasulyesi yağı, 12 mg yumurta lesitini ve 22,5 mg gliserol içermektedir.

Çalışmamızın amacı indüksiyonda kullanılan propofolün %1 ve %2 formülasyonlarının değişik infüzyon hızlarında enjeksiyon ağrısı ve entübasyona hemodinamik yanıt üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Modern anestezi 1846'da eterin kullanılmasıyla başlar. Azot protoksitin kullanılması da aynı tarih ve dönemlerden geçmiştir. 1950'li yıllardan önce kullanılmakta olan inhalasyon anestezik maddelerin çoğu patlayıcı olması sebebiyle sakıncalı idi.

Ameliyathanelerde elektrokoter ve giderek birçok elektrikli aletlerin kullanılması sebebiyle patlayıcı ve yanıcı olmayan inhalasyon anestezik maddelerin bulunması gerekiyordu. II. Dünya Savaşı sırasında elde edilen deneyimlerden halojenlenmenin maddelerin patlayıcı özelliğini ortadan kaldırdığı anlaşılmıştır ve yapılan çalışmalar sırasında halotanın bulunması bir dönüm noktası olmuştur. Sonraları halotanın ortaya çıkan yan etkileri nedeniyle yeni maddelerin bulunmasına yönelik çalışmalar sonucu, bir seri metil-etil-eter sentezlenmiştir. En son olarak bulunan inhalasyon anestezikleri, halojenli eter olan sevofluran ve desflurandır. Ama şimdiye kadar bulunan inhalasyon anestezik ajanların hiçbiri ideal bir anestezi sağlamamıştır.

Son 20-25 yıldan beri yeni kısa etkili intravenöz ajanların klinik uygulamaya girmesiyle anestezi indüksiyon ve idamesinde inhalasyon ajanları yerine, bolus yada devamlı infüzyon halinde intravenöz ajanların kullanımı artmıştır. Özellikle günübirlik cerrahiye eğilimin artması kısa etkili anestezik ajan ihtiyacını doğurmuştur. Bu gibi ajanlar anesteziistlere, ameliyatlardan sonra sadece hastanın hızlı derlenme kolaylığını sağlamamış aynı zamanda hastanın anestezik durumunun hızla intraoperatif kontrol edilmesini de sağlamıştır. Yeni intravenöz hipnotik ajan olan propofol, tiyopental ve metoheksital gibi eski indüksiyon ajanlarına göre önemli avantajlar göstermektedir.

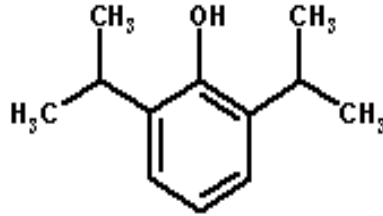
Propofol günümüzde sık kullanılan intravenöz genel anesteziktir. 1970'lerin başında sübsitue fenol bileşiklerinin hipnotik özellikleri üzerine yapılan çalışmalar 2,6-diisopropofolün geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır (2). Kay ve Rolly (3) tarafından 1977 de yapılan ilk klinik denemede propofolün anestezik 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 kullanılmaya başlanmıştır (4). Propofol anestezi indüksiyonu ve idamesi için kullanılır. Ayrıca operasyon odası dışında yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla da kullanılmaktadır (5).

2.2 Propofol

2.2.1 Fizikokimyasal Özellikleri:

Propofolün kimyasal yapısı 2,6-diisopropofol'dür (Şekil 2.1). Propofol barbitürat, steroid veya eugenol gibi aromatik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anestezik bir ajandır. İlk kez 1977 de Kay ve Rolly tarafından kullanılmıştır. 1983 de Adam ve ark., bugün kullanılan %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren süt beyazı görünümlü %1'lik emülsiyonu üretmişlerdir (pH 7.0-8.5). Emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır ve antibakteriyel koruyucu madde içermez (6,7).



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

2.2.2 Metabolizma:

Propofol karaciğerde glukronat ve sülfat konjugasyonuna uğrayarak hızla metabolize olur ve metabolitleri suda çözüldüğünden dolayı böbreklerden itrah edilir. Propofolün %1 den daha azı değişmeden idrara geçer ve sadece % 3'ü feçesle atılır. Metabolik klirensinin karaciğer kan akımını aşması ekstra hepatic

metabolizma varlığını düşündürür (8,9,10,11). Propofol metabolitlerinin aktif olmadıkları düşünülmektedir.

2.2.3 Farmakokinetik:

Propofolün farmakokinetiği çeşitli araştırmacılar tarafından geniş bir doz aralığında olduğu kadar devam eden infüzyonlar sonrasında da değerlendirilmiştir (12) ve hem iki hemde üç kompartmanlı modellere göre tarif edilmiştir. Tek bolus enjeksiyonundan sonra tam kandaki propofol düzeyi hem redistribüsyondan hemde eliminasyondan dolayı hızla azalmaktadır. Propofolün ilk dağılım yarılanma ömrü 2-8 dakikadır (13). İki kompartmanlı modeli kullanan çalışmalarda eliminasyon yarılanma ömrünün 1-3 saat arasında değişiklik gösterdiği saptanmıştır (12). Propofol farmakokinetiği üç kompartmanlı model ile daha iyi açıklanmaktadır. Bu modele göre propofolün ilk ve yavaş dağılım yarılanma ömrü 1-8 dakika ve eliminasyon yarılanma ömrü 4-23,6 saat olarak tespit edilmiştir (14).

Propofolün farmakokinetiği çeşitli faktörler tarafından (yaş, cinsiyet, ağırlık, önceden varolan hastalık, birlikte alınan tıbbi tedavi gibi) değişebilmektedir (12,13,15). Kadınlarda propofol daha yüksek dağılım hacmine ve klirens hızına sahiptir. Ancak eliminasyon yarılanma ömrü kadın-erkek arasında fark göstermemektedir (12,13). Yaşlılarda klirens hızı azalmaktadır ancak bu kişilerde santral kompartman hacmi küçüktür (12,15).

Çocuklar daha geniş santral kompartman hacmine (%50) ve daha hızlı klirens sahiptirler. Üç yaşından büyük çocuklarda hacim ve klirens ağırlığa göre ayarlanmalıdır. Üç yaşından küçük çocuklarda da ağırlık orantılı farmakokinetik çalışmalar gösterilmiştir fakat yetişkinlere ve büyük çocuklara göre daha geniş santral kompartman hacmi ve daha hızlı klirens sahiptirler. Bu bulgu üç yaşın altındaki çocuklarda daha yüksek propofol dozlarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir (16).

Kronik karaciğer hastalığında ve böbrek yetmezliği varlığında propofolün farmakokinetiği etkilenmemektedir (8,9,10,11).

2.2.4 Santral sinir sistemi üzerine etkileri:

Propofol primer olarak hipnotik bir ilaçtır. Kesin etki mekanizması halen tamamen açıklığa kavuşmamıştır ancak elde edilen kanıtlar hipnotik etkinin büyük

kısından γ -amino bütirik asit (GABA)'nın sorumlu olduğunu göstermektedir (17). Propofol hipokampustaki GABA reseptörlerini etkileyerek hipokampus ve prefrontal kortekste asetilkolin salıverilmesini inhibe eder. Bu etki propofolün sedatif etkisinin oluşmasından sorumludur (18,19).

Propofol serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda ortalama arter basıncı korunmadığı takdirde propofol serebral perfüzyon basıncında önemli düşüşe neden olabilir (8,10).

Propofolün iki ilginç etkisi bulunmaktadır: antiemetik etki ve uygulanan kişide iyilik hali oluşturma etkisi. Propofolün antiemetik etkisi area postrema'daki GABA reseptörlerini etkileyerek serotonin düzeyini azaltması ile açıklanabilir (20).

Propofol ile indüksiyona bazen subkortikal glisin antagonizmasına bağlı olarak kas seğirmesi, spontan hareketler, opistotonus veya hıçkırık gibi eksitatör fenomenler eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetleri taklit edebilmelerine rağmen, propofolün öncelikli antikonvülzan özellikleri (örn. burst supresyonu) status epileptikusun sonlandırılmasında başarıyla kullanılır ve epileptik hastalara güvenle uygulanabilir (17).

2.2.5 Solunum sistemi üzerine etkileri:

Propofolün indüksiyon dozundan sonra apne görülebilmektedir. Apnenin insidansı ve süresi doza, enjeksiyon hızına ve devam eden uygulamalara bağlı olarak değişmektedir (21,22). İndüksiyon dozunda propofolün apne oluşturma insidansı % 25-30 dur. Apnenin süresi 30 saniyeden fazla olabilir. Apne oluşmadan önce genellikle tidal volümde azalma ve taşipne görülür (23). Sedasyon amacıyla düşük doz kullanıldığında dahi hipoksik solunum uyarısını inhibe eder. Üst hava yolu reflekslerinde görülen depresyon tiyopentale göre daha fazladır (8,11).

Propofol'ün Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olanlarda bronş genişletici özelliği bulunmaktadır. Bu etkisi halotan kadar efektiftir (24). Propofol vagal aktiviteyi azaltır, metakolin indüklü bronkokonstrüksiyonu önler (25). Propofolün bronkodilatasyon etkisinde inositol trifosfat oluşumunu ve mobilizasyonunu reseptör-bağlı sinyal transdüksiyonunu inhibe etmesi rol oynar (26). Propofol metabisülfite içeriyorsa (prezervatif madde) vagal inhibisyon yapmaz veya metakolin indüklü bronkokonstrüksiyonu önleyemez (27).

Propofol aynı zamanda hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu da azaltır. Propofolün pulmoner vazomotor tonus üzerine etkileri nitrik oksit ve sitokrom p450 metabolitleri üzerinden asetil kolin indüklü pulmoner vazodilatasyonun inhibisyonu sonucu oluşmaktadır (28,29).

2.2.6 Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi:

Propofolün kardiyovasküler etkileri hem anestezi indüksiyonu hemde devamı sonrasında değerlendirilmiştir. Propofolün en belirgin etkisi anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncını düşürmesidir. Herhangi bir kardiyovasküler hastalığın varlığından bağımsız olarak propofol 2-2,5 mg/kg indüksiyon dozunda uygulandığında sistolik kan basıncını % 25-40 düşürmektedir. Ortalama ve diastolik kan basıncında da benzer değişiklikler görülmüştür. Arteriyel kan basıncındaki azalma kardiyak output / kardiyak indekste (= % 15) stroke hacim indeksinde (= % 20) ve sistemik vasküler resistansta (% 15-25) azalma ile ilişkilidir (30,31,32).

Propofol'ün indüksiyon dozundan sonra sistemik basınçta görülen azalmanın vazodilatasyona ve belkide myokardiyal depresyona bağlı olduğu görülmektedir. Klinik olarak propofolün myokardiyal depresan etkisi ve vazodilatatör etkisi hem doz hemde plazma konsantrasyonuna bağlı gözükmemektedir (33).

Propofol ile anestezinin devamı sağlandığında kalp hızı artabilir (34), azalabilir (35) veya değişmeyebilir (36).

2.2.7 Diğer etkileri:

Propofol nadiren de olsa plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Anafilaktoid reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken tiopental için 1/30000, kas gevşeticiler için 1/6000'dir. Propofol'e karşı anafilaktik reaksiyon gelişen hastaların yüksek oranında altta allerjik öykü bulunmaktadır. Çoklu ilaç alerjisi bulunan hastalarda propofol dikkatli kullanılmalıdır (37).

Akut Porfiria ve diğer porfiria türlerinde güvenle kullanılabilir. Genetik olarak malign hipertermiye yatkın olan kişilerde güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir (38,39).

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

Ayrıca inatçı postoperatif bulantı-kusmaların tedavisinde de oldukça başarılıdır (40,41).

2.3 Remifentanil:

Faz 2 çalışmaları sırasında G187084B olarak adlandırılan klasik μ opioid reseptör agonisti olan sentetik bir opioiddir (42).

Remifentanilin pKa değeri 7,07'dir. Remifentanil beyaz liyofilize bir tuzdur. Mevcut formülü glisin içermektedir, bu yüzden ekstradural ve subaraknoid enjeksiyon için uygun değildir. Lipit çözünürlüğü düşük olan remifentanil proteine %92 oranında bağlanır (43,44).

Kan ve doku kaynaklı esterazlarca hızla metabolize edilmesi sonucu yarı ömrü 10 dakikanın altında olan tek opioiddir. Biyotransformasyonu o kadar hızlı ve tamdır ki remifentanil infüzyon süresi ve dozunun uyanma süresine etkisi çok azdır. İnfüzyon sonrası yarılanma ömrü (infüzyonun sonlandırılmasından sonra plazma ilaç konsantrasyonunun %50'sine inmesi için gereken süre) infüzyonun devam ettiği süreden bağımsız olarak 4,65 dakikadır (45).

Kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği varlığında remifentanilin farmakokinetiği değişmemektedir (44). En önemli metaboliti GR90291 (karboksilik asit) bir μ opioid agonistidir ve böbrekle atılmaktadır. Böbrek yetmezliğinde metaboliti birikir fakat aktivitesi remifentanilden çok düşüktür (44,46).

Remifentanilin maksimum etki görülme süresi (kan-beyin dengelenme zamanı) 1,3 dakikadır (44,46).

Remifentanilin analjezik etkisi doz bağımlıdır. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda tek bolus enjeksiyondan sonra analjezik ve solunum depresan etkisi alfentanilden 20-30 kez daha fazla bulunmuştur (43,44).

Doza bağlı bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak debide azalma meydana getirir. Bu etkiler santral vagal aktivite sonucudur. Remifentanilin 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık bolus dozlara kadar kan basıncı ve hızında çok az değişikliğe neden olacağı ve 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'ın altındaki dozlarda histamin salımına neden olmayacağı belirtilmektedir (44,46).

Klinik çalışmalar remifentanilin intraoperatif strese yanıtı azaltmada alfentanilden daha etkili olduğunu göstermiştir (43,47).

Remifentanil diğer opioidler gibi kas rijiditesine neden olabilmektedir. Remifentanilin etkisi çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil

ve sufentanilden daha yüksektir. 2 µg/kg/dk'dan daha düşük remifentanil dozları rijiditeye yol açmamaktadır (48).

Remifentanil ile postoperatif psikomotor iyileşme ve derlenme alfentanilden daha hızlı olduğu belirtilmektedir (47).

Yaşlılarda ilacın etkisinin başlaması yavaştır ve diğer µ reseptör agonistlerinde olduğu gibi hassaslaşmıştır. Yaşla birlikte doz azaltılmalıdır (43,44).

2.4 Total intravenöz anestezi:

Volatil ajanların tekrarlayan uygulamalarının sakıncalı olması, oda havasının kirlenmesi gibi olumsuz etkileri göz önüne alınarak; orta ve uzun süreli cerrahilerde intravenöz anestezi ajan kullanımı giderek artmaktadır (49).

Bu anestezi yönteminde amaç intravenöz ajanın infüzyon, dağılım, metabolizma ve atılım oranında bir denge oluşturularak sürekli bir plazma konsantrasyonu sağlamak ve dolayısıyla cerrahi boyunca dengeli, güvenilir ve kaliteli bir anestezi oluşturmaktır (49).

Total intravenöz anestezi; anestezi maddelerin intravenöz yoldan infüzyon şeklinde verilmesiyle hipnotik ve analjezik etkinin sağlandığı dengeli bir anestezi tekniğidir. Total intravenöz anestezide propofol ile opioid kombinasyonları uygulanması yeterli anestezi sağlar (17,49).

İnfüzyon halinde uygulanan ilaçlarda birikim önemli bir problemdir, çünkü ilacın plazma konsantrasyonu indüksiyondan sonra hızla yükselir. Daha sonra dağılım, metabolizma, atılım sonucu giderek azalır. Burada hedef infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek kararlı bir plazma düzeyi sağlamaktır (49).

İnhalasyon anestezi ile karşılaştırıldığında total intravenöz anestezi ile ameliyat sonrası bulantı-kusma sıklığı çok azalmıştır. Total intravenöz anestezi ile kognitif fonksiyonların dönüşü ve derlenme daha hızlıdır (50).

Total intravenöz anestezi uygulamaları ile metabolik yanıt daha iyi baskılanır. Anestezi ve cerrahi strese bağlı hiperglisemi şeklinde kendini gösteren metabolik yanıtın baskılanması total intravenöz anestezi uygulanan hastalarda inhalasyon anestezi uygulananlardan daha etkindir (51).

Total intravenöz anestezi uygulamalarında remifentanil kullanılan hastalarda alfentanil ile karşılaştırıldığında ameliyat sonrası ağrı daha erken başlar. Derlenme süreleri arasında fark tespit edilmemekle birlikte remifentanil ile ameliyat sonrası solunum fonksiyonlarının derlenmesi daha hızlıdır. Bunun yanında remifentanilin maliyeti alfentanilden daha yüksektir (52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

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

Fakültemiz etik kurulunun 15 Mart 2007 gün ve 35 sayılı kararı ile hasta izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında elektif kulak burun boğaz operasyonu olacak 18-60 yaş arası ASA I-II grubu 90 hasta prospektif çalışmaya dahil edildi. Acil cerrahi uygulananlar, gebelik şüphesi olanlar, karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, hiperlipidemisi olanlar veya hiperlipidemi için ilaç kullananlar, kalp yetmezliği olanlar, yumurta allerjisi olanlar, propofol allerjisi veya ilacın içindeki herhangi bir maddeye karşı allerjisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyondan önce 8 saat aç bırakılan hastalara geldikleri serviste herhangi bir premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasına alınan hastaların dominant olmayan el sırtından 20 gauge intraketle damar yolu açıldı. Hastaların elektrokardiyogramı , sistolik (SKB), diastolik (DKB), ortalama kan basınçları (OKB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO2) ölçülmek üzere Datex-Engstrom AS/3 marka monitöre bağlanarak monitörize edildi.

Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Grup 1'e (n=30) anestezi indüksiyonu için 600 ml/saat infüzyon hızında % 1 propofol (Propofol % 1 Fresenius 50 ml flakon Fresenius Kabi, Deutschland), Grup 2'ye (n=30) anestezi indüksiyonu için 600 ml/saat infüzyon hızında % 2 propofol (Propofol % 2 Fresenius 50 ml flakon Fresenius Kabi, Deutschland) ve Grup 3'e (n=30) anestezi indüksiyonu için 300 ml/saat infüzyon hızında %2 propofol (Propofol % 2 Fresenius 50 ml flakon Fresenius Kabi, Deutschland) infüzyonu planlandı.

Propofol infüzyonuna başladığı anda dijital saat ile süre tutuldu. İnfüzyon başladıktan 20 saniye sonra propofolün enjeksiyon ağrısı yönünden hastanın reaksiyonu değerlendirildi (reaksiyon gözlenmezse ilaç giden elinde ağrısı olup olmadığı soruldu) ve kaydedildi (Tablo 3.1). Kirpik refleksi kayboluncaya kadar infüzyona devam edildi.

Kirpik refleksi kaybolunca propofol infüzyonu sonlandırıldı ve giden propofol miktarı (ml), geçen süre (sn) kaydedildi. Hastaya maske ile %50 O2 ve %50 N2O solutularak 0,5 mg/ kg atrakuryum uygulandı, anestezinin idamesi için 0,1

$\mu\text{g/kg/dk}$ remifentanil, 6-8 mg/kg/saat propofol infüzyonu başlandı. Yeterli süre beklendikten sonra endotrakeal entübasyon yapıldı.

Tablo 3.1: Propofol enjeksiyon ağrısı değerlendirme tablosu

Ağrı skoru	Ağrı derecesi	Cevap
0	Yok	Sorulara negatif yanıt
1	Az	Sadece sorulduğunda ağrı olduğunu söyleme. Davranışsal belirti yok
2	Orta	Ağrı sorulduğunda söylüyor ve davranışsal belirti veriyor/ Sorulmadan ağrı belirtiyor.
3	Ağır	Güçlü, sesli cevap veya yüz buruşturma, kol çekme, göz yaşı cevabı.

Anestezi indüksiyonuna başlamadan önce, indüksiyon bitiminde, entübasyon sonrası 1.,2.,5.,10. ve 20. dakikalardaki ölçümler sırayla 1.,2.,3.,4.,5.,6.,7. ölçümler olarak kabul edildi ve her ölçüm esnasındaki SKB, DKB, OKB, KAH ve SpO₂ değerleri kaydedildi. Bu süre içerisinde hastalara ek propofol veya remifentanil uygulanmadı.

SPSS 13 programı kullanılarak normal dağılım varsayımını sağlayan ölçümsel değişkenlerin üç grupta karşılaştırılmasında t-testinden yararlanıldı. Parametrik ilişkilerin belirlenmesinde Pearson, parametrik olmayan ilişkilerin belirlenmesinde ise Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Farklı zamanlarda ölçülen değişkenlerin farklılıklarının belirlenmesinde iki yönlü tekrarlı varyans analizi kullanıldı. Farklı ölçümlerin belirlenmesinde Post Hoc testlerden Holm Sidac testi kullanıldı. Enjeksiyon ağrısı için oran-t testi kullanıldı. Kategorik verilerin çapraz analizinde χ^2 testi kullanıldı. Verilerin normallik testleri Kolmogorov-smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılmıştır. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir ve $p>0,05$ fark yok, $p<0,05$ fark var, $p<0,01$ önemli düzeyde fark var, $p<0,001$ ileri düzeyde fark var olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların ASA, yaş, cins, kilo dağılımları standart sapmalar ile birlikte Tablo 4.1’de görülmektedir.

Hastaların demografik verileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Hasta Sayısı	30	30	30
ASA (I/II)	28/2	27/3	28/2
Yaş (yıl)	35,2±10,37	32,8±8,95	32,9±11,46
Cins(K/E)	13/17	11/19	11/19
Ağırlık(kg)	74,43±9,29	75,93±11,12	73,36±10,84

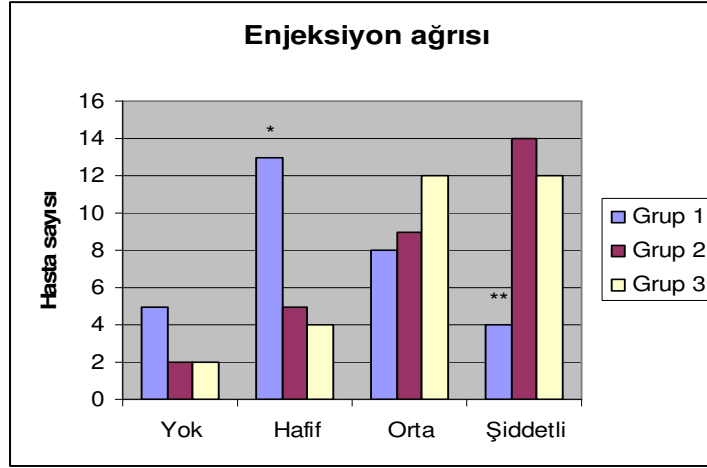
Propofol’ün enjeksiyon ağrısı için yapılan değerlendirmeler Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Gruplara göre propofol enjeksiyon ağrısı dağılımı

Ağrı	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Grup 1	5	13	8	4
Grup 2	2	5	9	14
Grup 3	2	4	12	12
N	9	22	29	30

Propofolün enjeksiyonu sırasında ağrı şikayeti olmayan hasta sayısı grup 1’de daha fazla olmasına rağmen istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 4.1).

Propofolün enjeksiyonu sırasında oluşan hafif derecede ağrı açısından grup 1 ile grup 2 arasında fark ($p < 0,05$), grup 1 ile grup 3 arasında önemli derecede fark ($p < 0,01$) bulundu. Hafif derecede enjeksiyon ağrısı açısından grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Propofol enjeksiyon ağrısının gruplara göre dağılımı
 (* ; grup 1 ile grup 2 arasında $p<0,05$, grup1 ile grup 3 arasında $p<0,01$)
 (** ; grup 1 ile grup 2 arasında $p<0,01$, grup 1 ile grup 3 arasında $p<0,05$)

Propofolün enjeksiyonu sırasında oluşan orta derecede ağrı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.1).

Propofolün enjeksiyonu sırasında oluşan şiddetli ağrı açısından grup 1 ile grup 2 arasında önemli derecede fark ($p<0,01$), grup 1 ile grup 3 arasında fark ($p<0,05$) bulunurken grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.1).

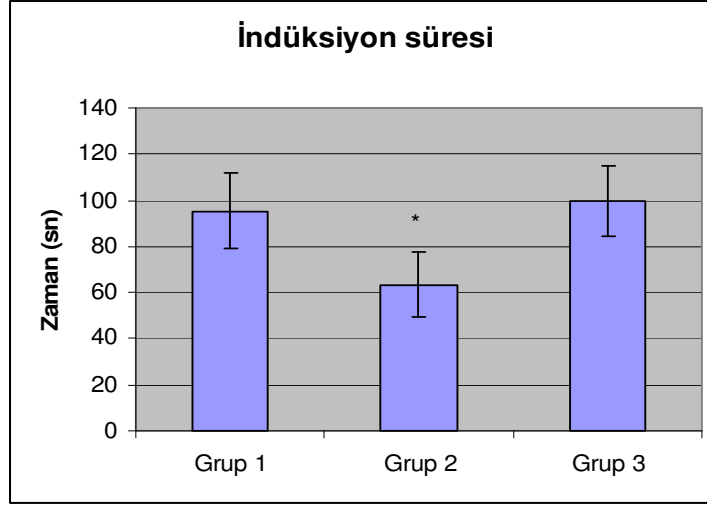
Propofolün enjeksiyon süreleri açısından grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$), grup 2'deki enjeksiyon süresi hem grup 1 hemde grup 3'den ileri derecede anlamlı olarak kısa bulundu ($p<0,001$) (şekil 4.2).

Grup 1: $95,43 \pm 16,11$ sn

Grup 2: $63,33 \pm 14,09$ sn

Grup 3: $99,70 \pm 15,28$ sn

Hastalara induksiyonda kirpik refleksi kaybolana kadar verilen ilaç miktarı (ml) açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak önemli derecede fark bulundu ($p<0,001$). En fazla volüm grup 1'de verilirken (15,93 ml) en az volüm grup 3'de verilmiştir (8,30 ml)(şekil 4.3).

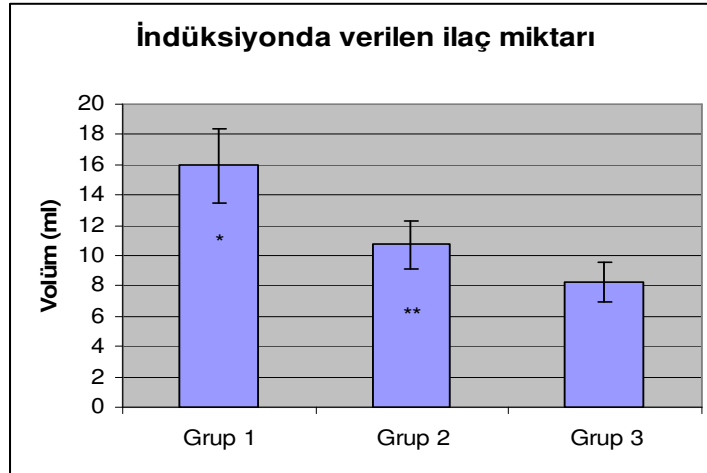


Şekil 4.2: Propofol'ün enjeksiyon süreleri (* ; p<0,001)

Grup 1: 15,93 ± 2,43 ml

Grup 2: 10,73 ± 1,59 ml

Grup 3: 8,30 ± 1,29 ml



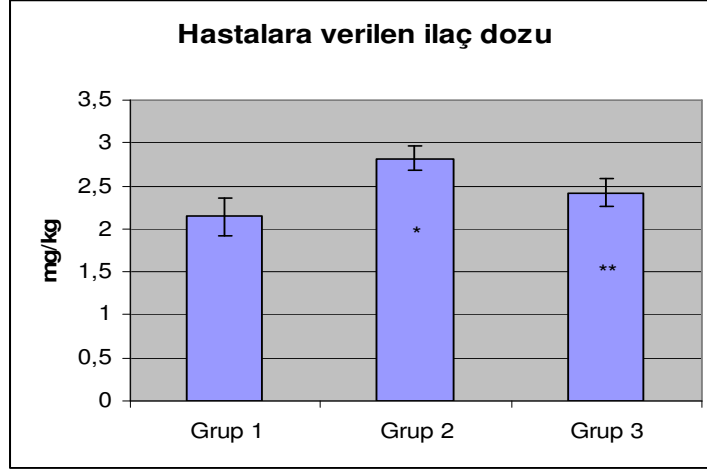
Şekil 4.3: İndüksiyonda verilen propofol miktarları (*,** ; p<0,001)

Hastalara indüksiyonda infüzyonla verilen propofol miktarı (mg/kg) açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak önemli derecede fark bulundu (p<0,001). En az verilen doz grup 1'de ortalama 2,14 mg/kg iken en fazla verilen doz grup 2'de ortalama 2,82 mg/kg olarak bulunmuştur (şekil 4.4).

Grup 1: 2,14 ± 0,22 mg/kg

Grup 2: 2,82 ± 0,14 mg/kg

Grup 3: 2,42 ± 0,16 mg/kg



Şekil 4.4: İndüksiyonda hastalara verilen propofol miktarı (*,** ; p<0001)

Gruplar arasında indüksiyon öncesi (kontrol) SKB, DKB, OKB, KAH ve SpO₂ değerleri benzerdi (p>0,05).

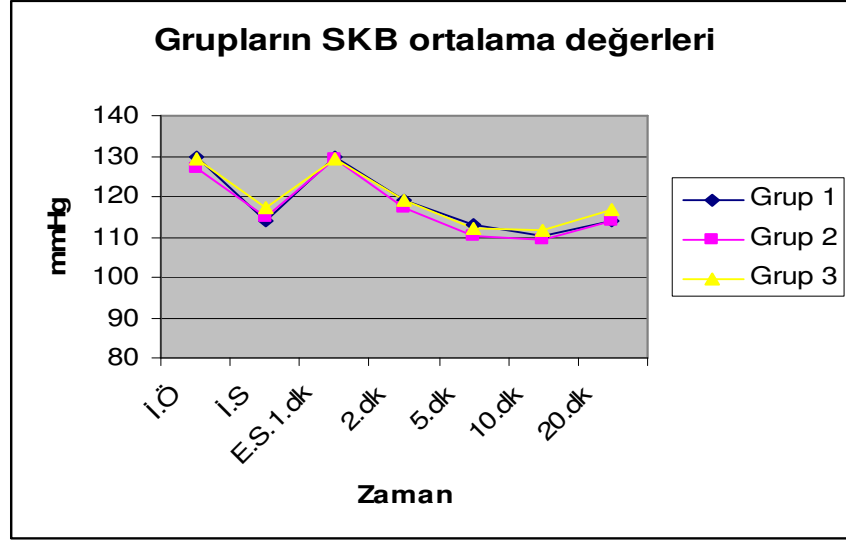
Bütün gruplarda SKB indüksiyon sonrasında kontrol değerine göre ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,001). Entübasyon sonrası SKB kontrol değerlerine benzer seviyelere ulaştı. Ölçülen diğer SKB değerleri kontrol değerden ileri derecede anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,001) (Şekil 4.5).

Tablo 4.3: Grupların SKB ortalama değerleri (mmHg)

	İnd.Ön.	İnd.Son.	Ent.S1.dk	2.dk	5.dk	10.dk	20.dk
Grup 1	129,6 ±11,7	114,0 ±12,7	129,7 ±13,3	119,0 ±12,3	112,9 ±11,7	110,4 ±11,3	113,8 ±10,3
Grup 2	126,8 ± 12,0	114,9 ± 11,4	129,3 ± 13,6	117,3 ± 10,7	110,3 ±9,8	109,3 ±9,1	114,0 ±9,6
Grup 3	129,4 ±11,9	117,2 ±12,5	129,1 ±12,1	119,2 ±10,8	117,9 ±11,0	117,5 ±11,0	116,8 ±10,0

Grupların SKB değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.3'de görülmektedir.

Gruplar arası karşılaştırmada kontrol değerleri ve diğer zamanlarda SKB değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



şekil 4.5: Grupların SKB ortalama değerleri

Grup 1'deki indüksiyon sonrasındaki DKB değerlerindeki düşüş kontrol değerine göre ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$). Entübasyon sonrasında DKB değerinde artış gerçekleşti, kontrol değer ile karşılaştırıldığında bu artış ileri derecede

anlamlıydı ($p<0,001$). Entübasyon sonrası 5. ve 10. dakikalardaki DKB değerleri kontrol değere göre ileri derecede anlamlı olarak düşüş seyrederken ($p<0,001$), diğer llen DKB değerleri ile kontrol DKB değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (şekil 4.6).

Grup 2'de indüksiyon sonrası DKB değerlerinde düşüş olmakla beraber istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Entübasyon sonrası DKB değerinde artış gerçekleşti, kontrol değerlerine göre bu artış ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$). Entübasyon sonrası 5. ve 10. dakikalardaki DKB değerleri

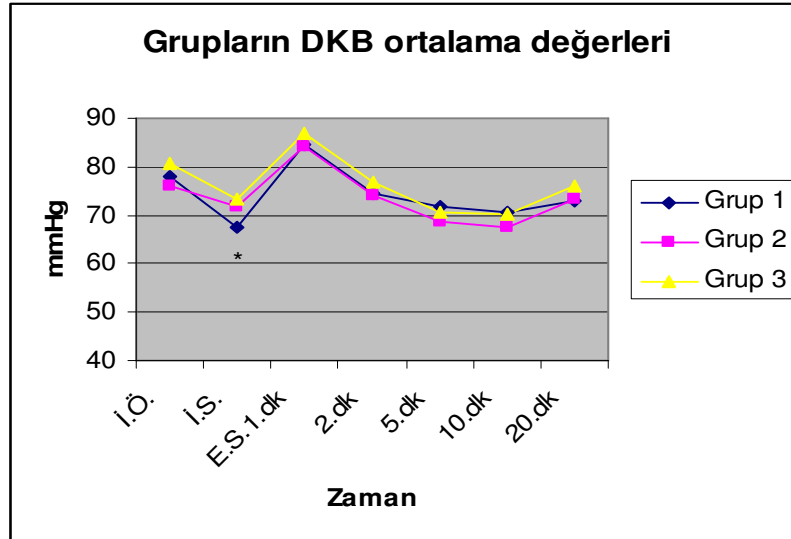
kontrol değere göre ileri derecede anlamlı olarak düşük seyredirken ($p<0,001$), diğer ölçülen DKB değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 4.6).

Grup 3'de indüksiyon sonrasındaki DKB değeri kontrol değerine göre düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Entübasyon sonrası DKB değeri yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Entübasyon sonrası 5. ve 10. dakikalardaki DKB değerleri kontrol değere göre ileri derecede anlamlı olarak düşük seyredirken ($p<0,001$), diğer ölçülen DKB değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 4.6).

	İnd.Ön	İnd.Son.	Ent.S1.d	2.dk	5.dk	10.dk	20.dk
Grup 1	78,0 ±9,3	67,7 ±9,4	84,4 ±1,4	74,4 ±10,7	71,9 ±9,1	70,5 ±9,0	72,9 ±10,7
Grup 2	76,1 ±7,6	71,7 ±11,3	84,0 ±9,5	74,0 ±8,3	68,7 ±9,1	67,6 ±9,5	73,2 ±8,9
Grup 3	80,6 ±8,0	73,5 ±10,4	86,9 ±8,7	76,9 ±9,2	70,6 ±8,7	70,4 ±9,3	76,0 ±9,4

Tablo 4.4: Grupların DKB ortalama değerleri (mmHg)

Grupların DKB değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.4'de görülmektedir.



Şekil 4.6: Grupların DKB ortalama değerleri (* ; $p<0,001$)

Gruplar arası karşılaştırmada grup 1’de indüksiyon sonrası DKB değerleri diğer gruplara göre ileri derecede anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Entübasyon sonrasındaki DKB değerlerindeki artış grup 3 de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha azdı ($p<0,01$). Diğer zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 4.6).

Grup 1 ve grup 2’deki indüksiyon sonrasındaki OAB değerlerindeki düşüş kontrol değerine göre ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$). Entübasyon sonrasında OAB değerinde artış gerçekleşti, kontrol değer ile karşılaştırıldığında bu artış ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$). Daha sonraki ölçülen tüm OAB değerleri kontrol değere göre ileri derecede anlamlı olarak düşük seyretti ($p<0,001$). (Şekil 4.7).

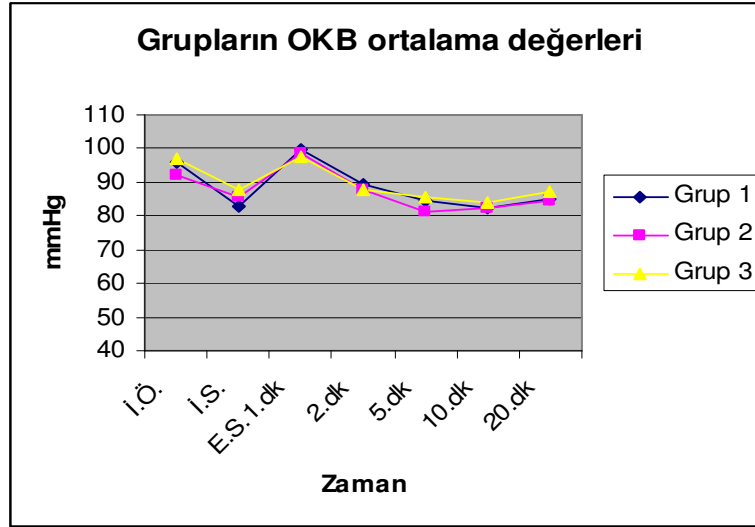
Grup 3’de indüksiyon sonrasındaki OAB değerindeki düşüş kontrol değerine göre ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$). Entübasyon sonrası OAB değerleri kontrol değere benzerdi. Ölçülen diğer zamanlarda OAB değerleri kontrol OAB değerlerine göre ileri derecede anlamlı olarak düşük seyretti ($p<0,001$) (Şekil 4.7).

Tablo 4.5: Grupların OKB ortalama değerleri (mmHg)

	İnd.Ön.	İnd.Son.	Ent.S1.dk	2.dk	5.dk	10.dk	20.dk
Grup 1	95,7 ±9,4	83,0 ±10,4	99,6 ±8,9	89,3 ±9,0	84,6 ±9,5	82,5 ±9,4	85,2 ±8,3
Grup 2	92,0 ±9,1	85,8 ±10,1	98,8 ±9,0	88,0 ±10,2	81,5 ±8,4	82,1 ±9,5	84,7 ±11,1
Grup 3	97,0 ±9,2	87,9 ±11,6	97,5 ±8,9	87,7 ±10,0	85,5 ±8,7	83,7 ±9,4	87,1 ±11,4

Gruplar arası karşılaştırmada OAB değerleri açısından tüm zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 4.7).

Grupların OKB değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.5’de görülmektedir.



Şekil 4.7: OKB ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımını

Grup 1’de indüksiyon sonrası KAH kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$). Entübasyon sonrası KAH kontrol grubuna göre ileri derecede yüksekti ($p<0,001$). KAH değerleri entübasyon sonrası 2. dakikada kontrol değerlerine benzer seviyelere gerilerken diğer zamanlarda kontrol değerlerine göre ileri derecede anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$) (Şekil 4.8).

Grup 2’de KAH kontrol grubuna göre indüksiyon sonrasında önemli derecede anlamlı olarak arttı ($p<0,01$), entübasyon sonrası bu artış ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$). Entübasyon sonrası 2. dakikada KAH değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksekti ($p<0,01$). Diğer zamanlarda llen KAH değerleri kontrol grubuna benzerdi ($p>0,05$)(Şekil 4.8).

Grup 3’de KAH kontrol değere göre entübasyon sonrası 1. dakikada ileri derecede anlamlı olarak artarken ($p<0,001$), diğer zamanlarda llen KAH değerleri ile kontrol değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 4.8).

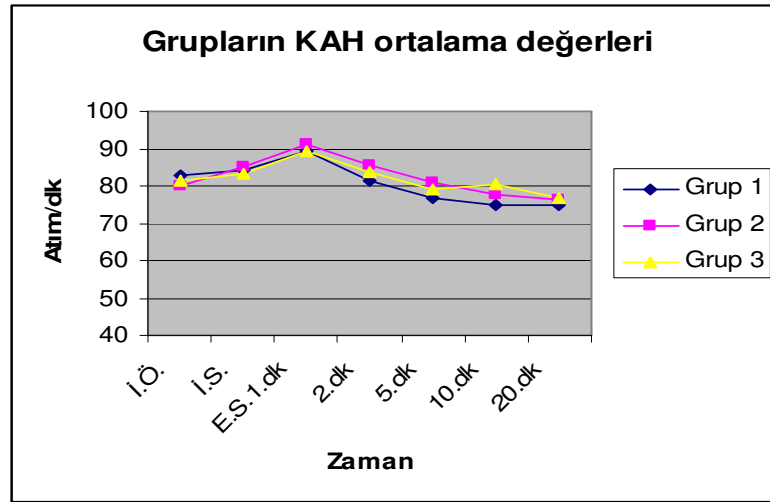
Gruplar arası karşılaştırmada KAH açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.8).

Grupların KAH değerleri ve standart sapmaları Tablo 4.6’da görülmektedir.

Tablo 4.6: Grupların KAH ortalama değerleri (atım/dk)

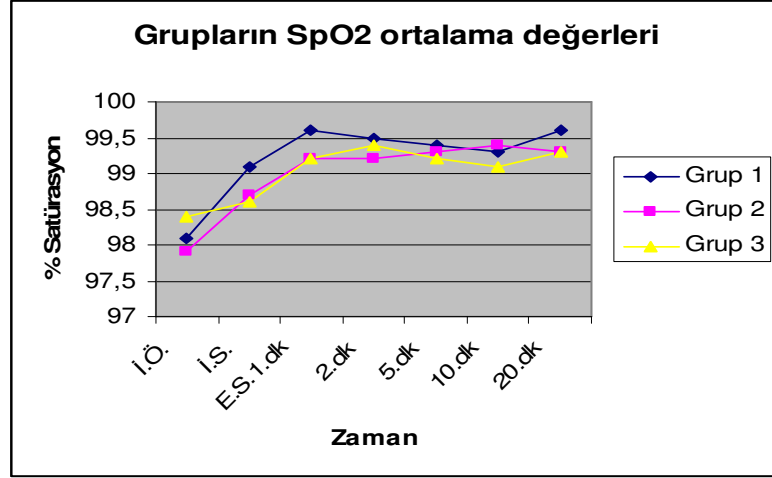
	İnd.Ön.	İnd.Son.	Ent.S1.d	2.dk	5.dk	10.dk	20.dk
Grup 1	82,8 ±13,6	84,0 ±11,5	89,5 ±12	81,6± 10,1	76,9 ±8,9	75,0 ±8,7	75,0 ±9,8
Grup 2	80,0 ±13,2	85,2 ±14,5	91,1 ±12,1	85,4 ±10,2	80,9 ±10,2	77,8 ±9,0	76,1 ±10,5
Grup 3	81,4 ±9,8	83,2 ±9,6	89,4 ±9,3	83,7 ±7,5	79,1 ±7,6	80,3 ±7,6	76,9 ±8,7

İndüksiyon öncesi ve diğer ölçülen zamanlarda periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri üç grup arasında farklılık göstermedi (p>0,05) (Şekil 4.9).



Şekil 4.8: KAH ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

İndüksiyon öncesi ve diğer ölçülen zamanlarda periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri üç grup arasında farklılık göstermedi (p>0,05) (şekil 4.9).



Şekil 4.9: SpO₂ ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

5.TARTIŞMA

Propofol günümüzde en sık kullanılan intravenöz genel anestezi ilaçtır (52). Yumuşak indüksiyon, hoş uyku, hızlı ayılma ve postoperatif dönemde bulantı-kusma insidansı düşüktür (5). Propofolün bütün bu olumlu özelliklerine rağmen enjeksiyon ağrısına yol açması; hasta ve anestezi konforunu bozan bir özelliğidir. Sadece bu özelliğinden dolayı propofol ile ilgili değişik çalışmalar yapılmış, araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Propofolün enjeksiyon ağrısı ile ilişkili mekanizma olarak lipit taşıyıcısı (53,54,55) ve emülsiyonun aköz fazdaki propofol konsantrasyonunun önemli olduğu bildirilmektedir (56,57).

Propofolün serbest konsantrasyonları plazmada kinin-kallikrein sistemini aktive ederek bradikinin salınımına yol açar. Bradikinin ise ven üzerinde lokal olarak etki ederek vazodilatasyon ve permeabilite artışına yol açar. Bu şekilde propofol damar endotelinden dışarı çıkarak serbest sinir uçlarıyla temas ederek enjeksiyon ağrısına neden olur (58).

Doenicke ve arkadaşları aköz fazdaki propofol konsantrasyonunun ağrıya neden olduğu tezinden yola çıkarak yaptıkları çalışmada; propofol UZT emülsiyonunu normal salin ile sulandırmışlar ve diğer gruba ise propofol emülsiyonuna yağ emülsiyonu karıştırmışlar. Yağ emülsiyonu karıştırılan grupta ağrı görülme sıklığı ve yoğunluğunu daha az bulmuşlar. Nedenini ise propofolün yağ partikülleri tarafından absorbe edilerek aköz fazdaki serbest konsantrasyonunu azaltması olarak yorumlamışlardır (56).

Yapılan bir çalışmada standart propofol ile %50 daha az soya yağı ve yumurta lesitini içeren başka bir propofol formülasyonu karşılaştırılmış. Standart propofol formülasyonunda daha az ağrı olduğu bulunmuştur. Bu durumu ise propofolün aköz fazdaki serbest konsantrasyonunun yüksek olmasına bağlamışlardır (52). Grauers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; propofol hastalara değişik infüzyon hızlarında verilmiş ve enjeksiyon ağrısı açısından aralarında bir fark bulunmamıştır (59). Kaul ve arkadaşları (14) yaşlı hastalarda %1 ve %2 propofol formülasyonlarını indüksiyonda değişik infüzyon hızında karşılaştırmışlar ve aralarında enjeksiyon ağrısı açısından fark bulmamışlardır.

Bizim yaptığımız çalışmada %1 ve %2'lik propofol formülasyonları enjeksiyon ağrısı açısından karşılaştırılmıştır. Her iki formülasyonun bir

mililitresinde eşit oranda yumurta lesitini ve soya yağı bulunurken %1'lik propofol formülasyonunun mililitresinde 10 mg propofol, %2'lik propofol formülasyonunun mililitresinde 20 mg propofol etken maddesi bulunur. Bizim yaptığımız çalışmaya göre %2'lik propofol formülasyonu aköz fazda daha fazla propofol etken maddesi içermesine rağmen enjeksiyon ağrısı sıklığı yönünden her iki formülasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak hafif ve şiddetli ağrı insidansı açısından %2'lik yüksek ve düşük doz propofol uygulaması ile %1'lik propofol uygulaması arasında fark bulunmuştur.

Propofolün etkisi hızlı başlar. İndüksiyon dozu 2-2,5 mg/kg dır. İndüksiyon dozu yaşa, veriliş hızına ve verilen premedikasyona göre değişir. Bu doz yaşlı hastalarda daha düşük iken çocuk hastalarda daha yüksek olabilir. İndüksiyonda propofol hızlı verilir ise bilinç kaybı ve dolayısıyla indüksiyon süresi de buna bağlı olarak kısalmır.

Fulton B. ve Sorkin EM. yaptıkları bir çalışmada indüksiyonda hastalara verecekleri propofol dozunu 2 mg/kg olarak belirlemişler ve toplam dozu 15-18 saniyede vermişler. Hastaların kirpik reflekslerinin kaybolduğu süreyi indüksiyon süresi olarak kabul etmişler ve bu sürenin 40 saniye olduğunu bildirmişler. Bu sürenin koldan uygulanan ilacın beyine ulaşması için geçen süre olduğu bildirmişler (kol-beyin mesafesi) ve propofol ile indüksiyonda bu sürenin hız kısıtlayıcı bir basamak olduğunu irdelenmişlerdir (60).

Zattoni ve arkadaşlarının (61) yaptığı bir çalışmada; elektif beyin cerrahi vakalarında %1 ve %2 propofol, indüksiyonda sabit hızda verilmiş ve aralarında indüksiyon zamanı ve indüksiyon dozu açısından fark bulunmamıştır.

Kaul ve arkadaşları (14), yaşlı hastalarda indüksiyonda %1 ve %2 propofölü farklı infüzyon hızlarında uygulamışlar. İndüksiyon dozu açısından %1'lik propofolün daha düşük dozlarda (mg/kg) indüksiyon sağladığını bulmuşlar. Yine aynı çalışmada %2'lik propofol ile indüksiyon zamanının daha kısa olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarının sonunda indüksiyonda kullanılan propofolün infüzyon hızı arttıkça kullanılan ilaç miktarının arttığı ancak indüksiyon süresinin kısaldığı sonucuna varmışlardır.

Yapılan bir çalışmada (62), çocuklarda indüksiyon karakterleri açısından %1 ve %2 propofol formülasyonları karşılaştırılmış ve %2'lik propofolün indüksiyon

süresinin daha kısa olduğu bulunmuştur. Hemodinamik açıdan her iki formülasyon arasında bir fark bulunmamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada %1 ve %2 propofolün aynı hızda verilmesi sonucunda indüksiyon süresinin %2 propofol grubunda daha kısa olduğu görülmüş ancak hastalara indüksiyonda verilen propofol dozu %1 propofol grubunda daha düşük bulunmuştur. Hastalara birim zamanda eşit propofol dozu verilen gruplar arasında (%1 propofol 600 ml/saat ve %2 propofol 300 ml/saat) indüksiyon süreleri açısından fark bulunmazken toplam verilen ilaç volümü 300 ml/saat %2 propofol grubunda anlamlı olarak az bulunmuştur. Bulduğumuz sonuçlar bu çalışmalardaki sonuçlar ile benzerdir.

Montanini ve arkadaşları (5), yoğun bakım ünitelerinde sedasyon sağlamak amacıyla %1 ve %2 propofolü karşılaştırmışlar. Aynı sedasyon skoru sağladıkları propofol dozlarını benzer bulmuşlar ancak hastaların aldıkları propofol miktarlarını ise %2'lik propofol grubunda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Her iki formülasyonun farmakokinetiği ve farmakodinamiğini ise benzer bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak indüksiyonda %2'lik propofolün kullanıldığı gruplarda hastalara verilen propofol miktarı daha az olarak bulunmuştur.

İndüksiyonda kullanılan propofol, verilme hızına bağlı olarak SKB,DKB ve OKB'nda düşmelere yol açabilir. Bu düşmeler genellikle klinik olarak önemsizdir ve hastalar tarafından iyi tolere edilirler. Ancak hastaların kontrol değerlerine göre %20'nin üstündeki düşüşlerde inotropik ajanlar ile müdahale gerekebilir. Entübasyon ile oluşan sempatik aktivasyon tansiyon değerlerinde düzelleme sağlayabilir.

Propofolün indüksiyon dozundan sonra sistemik basınçta görülen azalmanın vazodilatasyona ve belkide myokardiyal depresyona bağlı olduğu görülmektedir. Klinik olarak propofolün myokardiyal depresan etkisi ve vazodilatatör etkisi hem doz hemde plazma konsantrasyonuna bağlı gözükmektedir (33).

Servin ve arkadaşları (63), anestezi indüksiyonu ve idamesinde %1 ve %2'lik propofol formülasyonlarını karşılaştırmışlar ve %2'lik formülasyonun %1'lik formülasyon ile benzer güvenilirlik ve farmakodinamik profile sahip olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan bir çalışmada (61), elektif kraniyotomi yapılan hastalarda anestezi indüksiyonu ve idamesi için %1 ve %2 propofol formülasyonları verilmiş ve

karşılaştırılma yapılmıştır. Her iki grup arasında hemodinamik açıdan fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda her üç grupta indüksiyon sonrasında kontrol değerlere göre SAB,DAB,OAB ve KAH'nda bir düşme saptanmış, entübasyon sonrasında ise bu parametrelerde kontrol değerlere göre artış bulunmuştur. Ancak bu düşme ve yükselmeler kontrol değerlere göre % 20'nin altında olduğu için klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Yukarıdaki çalışmalara paralel olarak her üç grupta da benzer hemodinamik sonuçlar elde edilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda entübasyona hemodinamik açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Propofol enjeksiyon ağrı insidansı her üç grupta benzer idi. Ancak hafif ve şiddetli ağrı %1'lik propofol grubunda anlamlı olarak daha az görüldü. Bu %1'lik propofol için potansiyel bir avantaj olabilir. Ancak propofolün yüksek enjeksiyon ağrı insidansı her iki formülasyon için de beraberinde veya öncesinde bir analjezik veya lokal anestezi uygulanmasını gerektirebilir.

%2 propofol formülasyonunun mililitresinde daha yüksek konsantrasyonda etken madde içermesi hastaya daha az volüm ve daha az miktarda lipit verilmesi sonucunu doğurur. Bu durum, sadece propofolün indüksiyonda kullanıldığı durumlarda önemsiz olabilir. Ancak total intravenöz anestezi verilen ve uzun süren operasyonlarda veya propofol ile sedasyon sağlanan yoğun bakım hastalarında klinik olarak önemli olabilir.

Sonuç olarak enjeksiyon ağrı şiddeti açısından %1'lik propofol avantajlı olmasına rağmen enjeksiyon ağrı insidansı ve entübasyona olan hemodinamik yanıtlar açısından benzer özellikler taşıyan ve daha az lipit içermesi sebebiyle sınırda lipide mi veya hipertrigliseridemi olan hastalarda %2 propofol formülasyonu iyi bir alternatif olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Esener Z. Klinik Anestezi Logos Yayıncılık, Samsun, 2004, sf 97.
2. Fragen R. Diprivan (propofol): A historical perspective. Semin Anesth 1988;7:1.
3. Kay B, Rolly G: I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. Acta Anaesthesiol Belg 1977;28:303-16.
4. Briggs LP, Clarke RS, Watkins J: an adverse reaction to the administration of disoprofol. Anaesthesia 1982;37:1099-101.
5. Montanini S, Pratico C, Tufano R, Leone D, Pagliarulo R, et al. Propofol for sedation in the intensive care unit: comparative evaluation of 1% and 2% formulations. Br J of Intensive Care 1999 July/August: 110-4.
6. Baker MT, Naguib M. Propofol: The Challenges of Formulation. Anesthesiology 2005;103:860-76.
7. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil Anesthetic Agents. Clinical Anesthesiology 3.Edition 2002;151-78.
8. Sukhani R, Varquez J. Recovery after propofol with or without intraoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory gynaecologic laparoscopy. Anesthesia Analgesia 1996;83:975-81.
9. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous agent. Anesthesiology 1989;71:260-77.
10. Smith J, Whitw PF, Nathenson PF. Propofol: An update on its clinical use. Anesthesiology 1994;81:1005-43.
11. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. Anesthesiology 1988;69:348-56.
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. Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BJ: Pharmacokinetics of propofol during and after long-term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. Br J Anaesth 1992;68:486-91.

14. Kaul TK, Gautam PI, Narula N, Babra JK. Effects of different rates of infusion of 1% and 2% propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Indian J. Anaesth.* 2002;46(6):460-4.
15. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, et al: The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994;80:104-22.
16. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil Anestezik Ajanlar. *Klinik Anesteziyoloji* 3. Baskı 2004;173.
17. Kikuchi T, Wang Y, Sato K, Okumura F: In vivo effects of propofol on acetylcholine release from the frontal cortex, hippocampus and striatum studied by intracerebral microdialysis in freely moving rats. *Br J Anaesth* 1998;80:644-8.
18. Pain L, Jeltch H, Lehmann O, et al: Central cholinergic depletion induced by 192 IgG-saporin alleviates the sedative effects of propofol in rats. *Br J Anaesth* 2000;85:869-73.
19. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW: The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg* 2001;92:934-42.
20. Sanderson JH, Blades JF: Multicentre study of propofol in day case surgery. *Anaesthesia* 1988;43(Suppl):70-3.
21. Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD, Morgan M: Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. Comparison with tiopentone. *Anaesthesia* 1986;41:816-20.
22. Miller RD. Intravenous Nonopioid Anesthetics. *Miller's Anesthesia*. 6. Edition 2005;1:317-78.
23. Mehr E, Hirshman C, Lindeman K: The effects of halothane, propofol and thiopental on peripheral airway reactivity. *Anesthesiology* 1992;77:A1212.
24. Brown RH, Wagner EM: Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: Propofol versus ketamine. *Anesthesiology* 1999;90:822-8.
25. Lin CC, Shyr MH, Tan PP, et al: Mechanisms underlying the inhibitory effect of propofol on the contraction of canine airway smooth muscle. *Anesthesiology* 1999;91:750-9.

26. Brown RH, Greenberg RS, Wagner EM: Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: Effects of preservative. *Anesthesiology* 2001;94:851-5, discussion 6A.
27. Kondo U, Kim SO, Murray PA: Propofol selectively attenuates endothelium-dependent pulmonary vasodilation in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 2000;93:437-46.
28. Horibe M, Ogawa K, Sohn JT, Murray PA: Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation: Role of nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Anesthesiology* 2000;93:447-55.
29. Grounds RM, Twigley AJ, Carli F, et al: The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and propofol. *Anaesthesia* 1985;40:735-40.
30. Claeys MA, Gepts E, Camu F: Haemodynamics changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1983;60:3-9.
31. Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, et al: The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/ N₂O in humans. *Anesthesiology* 1988;68:157-63.
32. Pagel PS, Warltier 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.
33. Al-Khudhairi D, Gordon G, Morgan M, Whitwam JG: Acute cardiovascular changes following disopropofol . Effects in heavily sedated patients with coronary artery disease. *Anaesthesia* 1982;37:1007-10.
34. Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS: A comparison of the hemodynamics effects of propofol and thiopentone in patients with coroner artery disease. *Postgrad Med J* 1985;61(Suppl 3):23-7.
35. Vermeyen KM, Erpels PA, Janssen LA, et al: Propofol- fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 1987;59:1115-20.
36. Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Monoret-Vautrin DA, Guenant JL: Life threatening anaphylactoid reactions to propofol. *Anesthesiology* 1992;77:275-80.

37. Mittershiale G, Themer A. Safe use of propofol, a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1988;60:109-11.
38. Gallens JS. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anaesth Analg* 1991;72:413-4.
39. Schulman SR, Rockett CB, Canada AT, Glass PS: Long-term propofol infusion for refractory postoperative nausea: A case report with quantitative propofol analysis. *Anaesth Analg* 1995;80:636-7.
40. Leslie K, Sesler DI, Bjorksten AR, et al. Propofol causes a dose-dependent decrease in the thermoregulatory threshold for vasoconstriction but has little effect on sweating. *Anesthesiology* 1994;81:353-60.
41. Dershwitz M, Randel G, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, Shaw DL, Peng A, Wjamerson BD. Initial clinical experience with remifentanyl a new opioid metabolized by esterases. *Anesthesia Analgesia* 1995;81:619-23.
42. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanyl (G187084B). *Anesthesia Analgesia* 1993;77:1031-40.
43. Reves JG. Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanyl. *Anesthesia Analgesia* 1999;89:4-6.
44. Rosow C. Remifentanyl: A unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 1993;79: 875-6.
45. Duthie DJR. Remifentanyl and tramadol. *British Journal of Anesthesia* 1998;81:51-7.
46. Cartwright DB, Kvalsvik O, Cassuto J. A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesthesia Analgesia* 1997;85:1014-9.
47. Jhaveri R, Joshi P, Batherhorst R, Baugman V, Glass PSA. Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997;87:253-9.
48. Kayhan Z. İnhalasyon anestezisi. *Klinik Anestezi*. Logos yayıncılık 2. Baskı 1996;sf:67-9.

49. Larsen B, Seitz A. Recovery and cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: A comparison of desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 2000;90:168-74.
50. Kocamanoglu İS, Şahinoğlu AH, Tür A, Barış S. TİVA ve inhalasyon anestezisinin hemodinamik koşullar, metabolik-endokrin yanıt ve kas gevşetici gereksinimine etkisinin karşılaştırılması. *Türk Anestezi Reanimasyon cemiyeti Mecmuası* 2000;28:452-6.
51. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E. Propofol anesthesia and rational opioid selection. *Anaesthesiology* 1997;87:1549-62.
52. Song D, Hamza M, White PF, Klein K, Recart A. The pharmacodynamic effects of a lower-lipid emulsion of propofol: A comparison with the standart propofol emulsion. *Anesth Analg* 2004;98:687-91.
53. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997;85:1399-403.
54. Scott RPF, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988;43:492-4.
55. Nakane M, Iwama H. A potential mechanism of propofol-induced pain on injection based on studies using nafamostat mesylate. *Br J Anaesth* 1999;83:397-404.
56. Doenicke AW, Raizen MF, Rau J, Kellermann W, Babl J. Reducing pain during propofol injection: the role the solvent. *Anesth Analg*. 1996 Mar;82(3):472-4.
57. Mangar D, Holak EJ. Tourniquet at 50 mm Hg followed by intravenous lidocaine diminishes hand pain associated with propofol injection. *Anesth Analg* 1992;74:250-2.
58. Dubey PK, Kumar A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: A comparative study. *Anesth Analg* 2005;101:1060-2.
59. Grauers A, Liljeroth E, Akesson J. Propofol infusion rate does not affect lokal pain on injection. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Apr;46(4):361-3.
60. Fulton B, Sorkin EM. Propofol: an overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs* 1995;50:636-57.

61. Zattoni J, Rossi A, Cella F, et al. Propofol 1% and propofol 2% are equally effective and well tolerated during anaesthesia of patients undergoing elective craniotomy for neurosurgical procedures. *Minerva Anestesiol* 2000;66:531-7.
62. Pellegrini M, Lysakowski C, Dumont L, Borgeat A, Tassonyi E. Propofol 1% versus 2% in children undergoing minor ENT surgery. *Br J Anaest.* 2002;90(3):375-7.
63. Servin PS, Desmots JM, Melloni C, Martinelli G. A comparison of 2% and 1% formulations of propofol for the induction and maintenance of anaesthesia in surgery of moderate duration. *Anaesthesia* 1997 Dec;52(12):1216-21.