

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



PROPOFOL İLE PROPOFOL LİPURONUN ENJEKSİYON AĞRISI VE
HEMODİNAMİK YANIT ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Türksan ANTİKE

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

2010
Kocaeli

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**PROPOFOL İLE PROPOFOL LİPURONUN ENJEKSİYON AĞRISI VE
HEMODİNAMİK YANIT ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Türksan ANTİKE

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kamil TOKER**

**Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Kamil TOKER**

Etik Kurul Onayı 21.10.2009 İAEK 2009/13

2010

ÖNSÖZ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon konusunda bilgi ve deneyimlerini bilimsel bir sorumluluk ve özveriyle bizlere aktaran, yetişmemiz için bilgi, emek ve vakitlerini esirgmeden, gerekli olanakları sağlayan ve bana mesleğimi sevdiren değerli hocalarım;

Başta anabilim dalı başkanı Prof.Dr. Kamil Toker

Ayrıca Prof. Dr. Mine Solak, Prof. Dr. Zehra Nur Baykara, Doç. Dr. Yavuz Gürkan, Doç. Dr. Tülay Şahin Yıldız, Doç. Dr. Murat Tekin, Yrd. Doç. Dr. Dilek Özdamar, Yrd. Doç. Dr. Tülay Hoşten Seyidov'a

Tezimin hazırlanmasında çok büyük emeği olan Prof. Dr. Kamil Toker ve Yrd. Doç. Dr. Tülay Hoşten Seyidov'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Çalışmalarımızda tüm güçlükleri bizlerle paylaşan ameliyathane teknisyen, hemşire ve personeline,

Yoğun bakım çalışanlarına,

Bana her zaman destek olan eşim Havva Zor Antike ve canım kızım Zeynep'e teşekkürü borç bilirim...

Dr.TürksanANTİKE

Ağustos, 2010

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
AMAÇ VE KAPSAM	6
GENEL BİLGİLER	7
PROPOFOL-PROPOFOL LİPÜRO	7
FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER	9
FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER	11
KLİNİK KULLANIM VE UYGULAMA	11
FARMAKOLOJİK ETKİLER	12
VRS	18
GEREÇ VE YÖNTEM	19
İSTATİSTİK	20
BULGULAR	20
TARTIŞMA	23
SONUÇ VE ÖNERİLER	31
ÖZET	32
SUMMARY	33
KAYNAKLAR	34

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
Ark	: Arkadaşları
ASA	: American Society of Anesthesiology
DAB	: Diyastolik arter basıncı
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyogram
EtCO₂	: End tidal karbondioksit
GABA	: Gama aminobutirik asit
KTA	: Kalp tepe atımı
LCT	: Uzun zincirli trigliserid
MCT	: Orta zincirli trigliserid
NIKB	: Noninvaziv kan basıncı
OAB	: Ortalama arter basıncı
SAB	: Sistolik arter basıncı
SpO₂	: Periferik oksijen satürasyonu
VAS	: Vizüel analog skala

TABLULAR LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1: Demografik veriler	20
Tablo 2: Gruplara göre ağrı skorları	21
Tablo 3: Gruplar arasında enjeksiyon başlangıcı ve sonrası OAB, KTA ve SpO ₂ 'lerin karşılaştırılması	22
Tablo 4: Propofolün yaptığı enjeksiyon ağrısı ile ilgili çalışmalar	27
Tablo 5: Propofolün yaptığı hemodinamik değişiklikler ile ilgili çalışmalar	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Propofolün Kimyasal Yapısı	8
Şekil 2: Gruplar arasında hastaların ağrı skorlarına göre dağılımı	21

AMAÇ ve KAPSAM

Propofol, ameliyathane ve ameliyathane dışı anestezide sık kullanılan bir intravenöz anestetik ajandır. Hipnotik özelliğinin bulunması, aktif metabolizmasının olmaması, yarı ömrünün kısa olması ve renal yolla eliminasyonunun olmaması avantajları arasındadır. Hızlı derlenme sağlaması, subhipnotik dozlarda sedasyon ve amnezi sağlaması, ayrıca entübasyona hemodinamik yanıtı baskılaması da genel anestezi indüksiyonunda en önemli tercih edilme sebebidir. Uygulama bölgesinde enjeksiyon ağrısına yol açması ise en büyük dezavantajıdır. Suda çözünmeyen bir ajan olan propofol, sedasyon amacıyla kullanıldığı gibi, anestezi idamesi ve indüksiyonunda da kullanılmaktadır.

Anestezi indüksiyonunda en önemli yan etkisi ise kan basıncında yaptığı düşmedir. Miyokardiyal depresyon, vazodilatasyon ve katekolamin salınımında düşme sonucu sempatik tonus azalmasına neden olabilir. Atım hacminde, kardiyak indekste ve sistemik vasküler rezistansta azalma yaparak sol kalbin iş yükünü önemli derece azaltır.

Klinikte kullanımda olan propofol ve propofol lipuro olmak üzere 2 farklı form mevcuttur. Propofol; 2,6 diisopropylphenol derivativesi olup uzun zincirli trigliserit içerir. Propofol lipuro ise farklı olarak yağ fazında orta ve uzun zincirli trigliseritler ihtiva eder. Propofol lipuro 1999 yılında klinikte kullanılmaya başlanılmış olup, 1 ml'sinde 10 mg (miligram) propofol, 50 mg soya yağı, 50 mg orta zincirli trigliserid, 25 mg gliserol, 12 mg yumurta lesitini, 0.3 mg sodyum oleat ve enjeksiyonluk su ihtiva eder. Propofole kıyasla propofol lipuronun, sıvı fazındaki serbest propofol oranı %30 daha az olup bu özelliğın enjeksiyon sırasındaki ağrının daha düşük olmasına neden olduğu bildirilmektedir. Propofol lipuro'nun propofolden daha az enjeksiyon ağrısına neden olduğu bildiren yayınlar da mevcuttur.

Anestezi indüksiyonunda enjeksiyon ağrısını önlemek için değişik stratejiler geliştirilmiştir. Enjeksiyon bölgesindeki lokal ağrı; lidokain enjeksiyonu, önkoldaki geniş damarlara ve antekubital fossaya enjeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulama ile azaltılabilir.

Çalışmamızda, propofol ve propofol lipuronun subanestetik dozda verilmesi ile hastalardaki enjeksiyon ağrısı ve hemodinamik yanıt üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

PROPOFOL-PROPOFOL LİPURO

Propofol diğer hipnotik maddelerle yapısal benzerliği olmayan çabuk ve güvenilir hipnoz oluşturan, GABA (gama aminobutirik asit) reseptörleri üzerinden etkili olan bir ajandır. Son yıllarda kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Aynı zamanda benzodiazepinlerin bağlandığı yerden daha uzak bir bölgede GABA ile düzenlenen geçişi artırması son zamanlarda tespit edilmiştir.

İlk kez 1977'de Kay ve Rely tarafından kullanılmıştır. Ancak histamin deşarjı ile anafilaktik reaksiyon oluşturma riskinin fazla olması ve enjeksiyon ağrısına yol açmasından dolayı kullanımı fazla yaygınlaşmamıştır. 1983'de Adam ve arkadaşları, bugün kullanılan emülsiyonu üretmişlerdir.

Hızlı indüksiyon sağlaması, etki süresinin kısa olması, toksik metabolitlere dönüşmemesi ve birikim yapmaması gibi özellikleri ile etkili bir intravenöz anestezi ajanı olduğu gösterilmiştir (3,4). Disoprol ve disoprivan diğer isimleridir (5).

Propofol lipuro ise; propofolün 1980'den sonra genel anestezide, 1996'dan sonra yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla başarılı bir şekilde kullanılan yeni bir formudur (37,38). Her iki ilaç formunun da kimyasal yapısı, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri ayrıca klinik kullanım ve uygulama yöntemleri aynıdır. Propofoldeki taşıyıcı lipit uzun zincirli yağ asitleri (LCT) olup, propofol lipuroda ise orta ve uzun zincirli yağ asitleri (MCT/LCT)'dir.

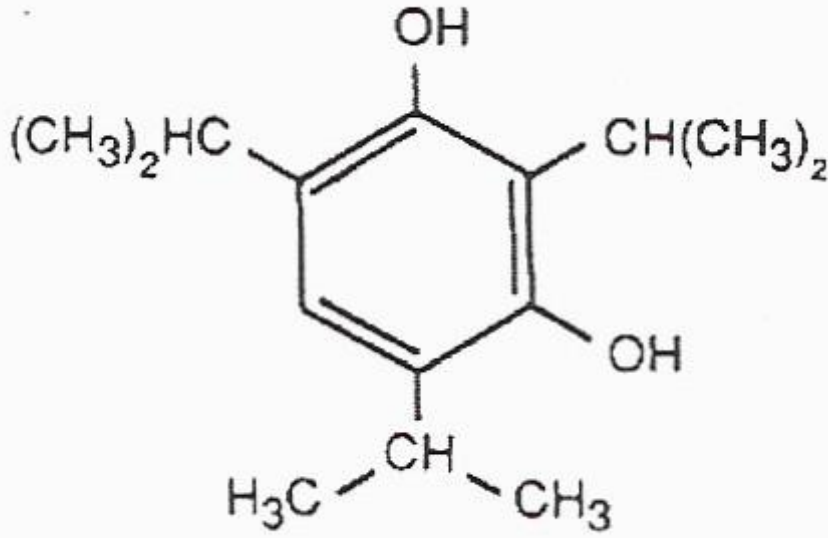
Bu bölümde propofol ve propofol lipuronun ortak etkileri anlatılmış, farklılıkları ayrıca belirtilmiştir.

Propofolün kimyasal yapısı; 2,6 diizpropilfenol, 2,6 1-metil-etil fenoldür (Şekil 1) (6). Bugün kullanılan formu, %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.2 yumurta fosfotidlerinden elde edilen aköz solüsyonudur (7). Moleküler formülü $C_{12}H_{18}O$, moleküler ağırlığı 178.27, pH'sı 6-8,5 sudaki pKa'sı 11 dir. Emülsiyonu izotoniktir ve tek kullanımlıktır (1,2).

Propofol, yüksek derecede lipofilik olup, %98 oranında proteinlere bağlanır ve suda erimez (8).

Emülsiyon antimikrobiyal koruyucu içermez, bu nedenle aseptik kullanım çok önemlidir. Kullanılmadan önce şişedeki lastik tıpa dezenfekte edilmelidir. Mikrobiyal

üremeyi artırabilir. İlaç hazırlandıktan sonra 6 saat içinde verilmeli, infüzyonla veriliyorsa 12 saati geçmemelidir (39,40). İntravenöz infüzyonda %5 dekstroz, %0.9 NaCl ile kullanılabilir.



Şekil 1: Propofol'ün Kimyasal Yapısı

İlaç, 25 °C'nin altında saklanmalıdır. Emülsiyon dondurulmamalı, preparat kullanılmadan önce çalkalanmalıdır. Çalkalamadan sonra iki tabaka gözlenen emülsiyon kullanılmamalıdır. (9). Raf ömürleri 2 yıl olup, son kullanım tarihinden sonra atılmalıdır.

MCT/LCT ilaç taşıyıcı emülsiyon

Propofol lipuro %1 (10 mg/ml), taşıyıcı olarak MCT/LCT emülsiyonu içerir ve LCT içeren diğer ürünlerden farklıdır. Taşıyıcı emülsiyon, lipofundin MCT/LCT %10'a benzer. Lipofundin MCT/LCT %10, çok iyi tolere edilir ve parenteral beslenmenin bir komponentidir.

MCT/LCT yağ emülsiyonu bir taşıyıcı olarak propofolün farmakolojik özelliklerini etkilemez (42,68).

Propofol lipuroda kullanılan MCT/LCT emülsiyonu, enjeksiyon ağrısının şiddetini azaltır. Klinik çalışmalar, propofol enjeksiyonunda aköz fazdaki serbest propofolün ağrı derecesiyle korele olduğunu göstermiştir (69,71). Propofol lipurodaki aktif serbest ilaç kısmı, propofol LCT'den azdır (72).

MCT/LCT emülsiyonu ayrıca, lipid metabolizmasını etkinleştirir, lipid birikimini ve yükselmesini önler, immün sistem ve akciğer fonksiyonlarının bakım ve idamesinde görevlidir (74,84).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Propofol, yüksek oranda lipofilik olması nedeniyle intravenöz yoldan verilmesini takiben beyin gibi yüksek perfüzyonlu dokulara hızlı ve yaygın olarak dağılır (8).

Anestezi başlangıcı kol-beyin dolaşımı içinde sağlanır (6,10).

Propofolün dağılım yarı ömrü 2-4 dakika, eliminasyon yarı ömrü ise 1-3 saattir (8).

Propofolün farmakokinetiği 3 kompartman modeli ile tarif edilmiştir. Tek intravenöz dozdan sonra dokulara hızlı dağılım sonucu başlangıç kan konsantrasyonları azalır. Bu beyin (α -fazı) fazını içerir. Bu yarılanma ömrü yaklaşık 2-4 dk olup, bundan sonraki eliminasyon (β -fazı) fazının yarı ömrü 30-60 dk'dır. Toplam vücut klirensi erişkin hastalarda yüksek olup 1.2-2.2 L/dk'dır. Dağılımın merkez hacmi 0.21-0.79 L/kg, total hacmi 1.8-5.3 L/kg olarak bulunmuştur. Dağılımın geniş hacmi propofolün periferik dokulara sirkülasyonundan kaynaklanır. Üçüncü faz (γ -fazı), yavaş terminal fazdır ve 3-6 saatlik yarılanma ömrü vardır. Bu geç fazda propofol lipuronun derin kompartmanlarda (örneğin iskelet kası ve yağ dokusu) kalan miktarı dolaşıma yavaş yavaş geri döner. İlacın kan konsantrasyonu yeterli olmadığından bu faz derlenme fazını etkilemez (37,47,48).

Propofolün farmakokinetik özellikleri çok çeşitli faktörlerle değişebilir (yaş, ağırlık, allta yatan hastalıklar ve eşlik eden tedavi gibi). Kadınlar daha yüksek dağılım volümlerine ve klirens hızlarına sahiptir; fakat eliminasyon yarılanma ömrü kadın ve erkeklerde aynıdır. Eliminasyon yarılanma ömürleri total vücut yağ dokusu ile ilişkilidir. Yaşlı hastaların klirens hızları azalmış olup bu hastalar daha küçük santral kompartman volümüne sahiptir (11,12,13). Çocuklar da geniş santral kompartman volümü bulunduğundan çok daha hızlı bir klirens düzeyi bulunur (11,12). Esas olarak karaciğerde metabolize olup, 2,6 diisopropyl-1,4 quinolin sülfat konjugatları ve glukronidlere dönüşür (30,44,45). Dozun küçük bir miktarı ekstrahepatik olarak metabolize edilir (46,47).

Metabolitlerin anestezi etkileri bulunmamakta ve %0.3'den azı metabolize edilmemiş şekilde olmak üzere %88'i idrarla atılmaktadır (45).

Karaciğer hastalıklarında klirens değişmez; fakat eliminasyon yarılanma ömrü belirgin olarak uzar (11,12).

Tiopental ile karşılaştırıldığında kan konsantrasyonundaki düşüş benzerdir. Ancak propofol lipuroda hızlı metabolizmaya bağlı eliminasyon fazındaki düşüş daha belirgindir (47,49,50). Bu total vücut klirensiyle ilişkilidir. Aynı zamanda tiopentalden 10 kat daha yüksektir (47,48).

Yapılan çalışmalar, bolus enjeksiyon veya infüzyonda propofolün eliminasyon kinetiklerinin değişmediğini göstermiştir (48,49,51,52). Sabit oranda devamlı infüzyon sırasında kan konsantrasyonları 2 saat içinde sabit düzeye gelir (53).

Propofolün santral kompartmanının erişkinlere oranla çocuklarda daha geniş olduğu ve klirensin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (47,49,54). Bu nedenle çocuklarda dozaj ayarlanması yapılmalıdır (37,47,49,55,56).

Böbrek ve karaciğer fonksiyonundaki orta derece bozukluklar, propofol lipuronun farmakokinetiğinde herhangi bir değişiklik oluşturmaz (30,47,48,49). İlaç etkisinde değişiklik gözlenmez. Propofolün bazı metabolitleri böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda birikse de, yapılan çalışmalar bunun derlenme zamanını değiştirmedeğini göstermiştir.

Obez hastalarda klirens artmış (2.8 L/dk.) ve dağılım hacmi sabittir. Eliminasyon yarı ömrü değişmemiştir (30).

Propofolün metabolizması oldukça hızlı olup 30 dakika içinde %80 oranında metabolitlerine dönüşür. Çocuklardaki metabolizması ise daha hızlı olmaktadır (14).

İntravenöz verilen dozun yalnızca %20'si kanda değişmeden kalır. Propofol vücut klirensinin, hepatik kan akımı değerlerinin üzerinde olması, ekstra hepatik mekanizmaların metabolik klirens katkıda bulunduğunu, propofolün karaciğer dışında da metabolize olduğunu veya atıldığını göstermektedir. Bu organ muhtemelen akciğerdir (15). Hızlı metabolizma ve yüksek klirens oranı çabuk uyanmayı açıklamaktadır.

Propofol, invitro bir tür antioksidan gibi davranarak serbest radikalleri toplamaktadır (16).

Hızlı hepatik metabolizma ve eliminasyona bağlı olarak derlenme hızlıdır. Erken mobilizasyon önemli bir özelliğidir.

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Propofol bu terapötik gruptaki ilaçlara benzemeyen hipnotik bir ilaçtır. Benzodiazepin reseptörünün farklı bir bölgesine etki ederek GABA aracılı inhibisyonu artırır (30,57). Antidopaminerjik etkisi de vardır (30,58). Buna rağmen propofol reseptörü gösterilememiştir. Propofolün potansi tiopentale göre yetişkinlerde 1.2-6 kat, çocuklarda 2.5 kat daha fazladır (59,60).

Hipnotik etki enjeksiyonu takiben 30-40 saniye sonra başlar. Etkinin başlaması verilmiş yolu ve hastanın bireysel cevabına göre değişebilir. Hızlı dağılım ve metabolizmaya bağlı olarak 2-3 mg/kg'lık tek dozdan sonra etki süresi (4-8dk) kısadır (44,61). Propofol anestezisinden sonra derlenme zamanı kısadır. Propofol dozu anestezinin derinliğine göre ayarlanacaksa kan konsantrasyonundaki %10-20'lik düşüş hastanın uyanmasına neden olabilir. Farmakokinetik profilinden dolayı bolus enjeksiyon veya infüzyonunda birikme beklenmez (49,53,62).

KLİNİK KULLANIM VE UYGULAMA

Genel anestezi indüksiyon ve idamesinde,

Yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatöre bağlı hastaların sedasyonunda,

Diagnostik veya cerrahi işlemlerde tek başına yada lokal veya rejyonel anestezi ile kombine edilerek kullanılır.

Hızlı indüksiyon ve uyanma sağlar, anestezi derinliği iyi ayarlanır, analjezik özelliği yoktur (30,49).

Genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanımı: Erişkinlerde total doz 1.5-2.5 mg/kg olup, 55 yaş üzeri, ASA (American Society of Anesthesiology) 3-4 hastalar ve kalp yermeliği olan hastalarda doz 1 mg/kg'a düşürülür (30,60,85). Devamlı intravenöz enjeksiyonla verilecekse infüzyon oranı 6-12 mg/kg/saat'dir. Yaşlı, ASA 3-4, yüksek riskli, genel durumu bozuk ve hipovolemideki hastalarda infüzyon dozu 4 mg/kg/saat'e düşürülür.

Bazı çalışmalarda propofol sezaryen operasyonlarında kullanılmış ancak çocukta depressif etkiye neden olmuştur (13). Bu nedenle gebe hastalarda indüksiyon dozu 2.5 mg/kg'ı, infüzyonla idame dozu 6 mg/kg/saat'i aşmamalıdır.

1 ay üzeri çocuklarda kullanımı: 1 ay üzerindeki çocuklarda genel anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılabilir. Doz ihtiyacı erişkin hastalardan biraz fazladır. 8 yaş üzerinde 2.5 mg/kg, infantlar dahil küçük çocuklarda 2.5-4 mg/kg dozunda uygulanır (37,86,87,88). Propofol dozu, anestezi belirtilerinin başlamasına bakılarak yavaşça titre edilmelidir. Anestezi idamesinde devamlı infüzyonla genellikle 9-15 mg/kg/saat şeklinde verilir. Erişkinlere göre %50 fazla infüzyon dozuna ihtiyaçları vardır. Bir aydan küçük bebeklerde genel anestezi indüksiyon ve idamesinde önerilmemektedir (55,89).

Yoğun bakımda uzun süreli sedasyon: Her hastaya gereken düzeyde sedasyon yapması istenir. Önerilen doz 0.3-4 mg/kg/saat'dir. İnfüzyon tedavisi 7 günden fazla tavsiye edilmemektedir. 48 saati geçen sedasyonlarda 4 mg/kg/saat aşılmamalıdır. Uzun süreli sedasyonlarda içeriğindeki lipid günlük kalori hesabına katılmalıdır (1 ml'de 0.1 g yağ bulunur). Tedaviye başlamadan önce plazma lipidleri ölçülmelidir.

Yoğun bakımda kısa süreli sedasyon: Hızlı indüksiyon ve kısa süreli etki nedeni ile uygun dozda iyi tolere edilir. Yükleme dozu kısa süreli sedasyon için 0.1 mg/kg dır. İdame dozu istenen sedasyon derinliğine göre ayarlanabilir ve genellikle 1.5-4.5 mg/kg/saat arasındadır. 16 yaş altında sedasyon amacıyla kullanılmamalıdır (40,68). Propofol tek doz bolus olarak verildiğinde, anestezinin başlaması hem doza hem de enjeksiyonun yapılış hızına bağlıdır (17).

Propofol antekübital fossadan verildiğinde enjeksiyon ağrısı azalmaktadır. İntravenöz enjeksiyondan sonra tromboz veya flebit görülme sıklığı oldukça düşüktür. Arter içine verildiğinde fonksiyon kaybına veya bir sekele yol açmadan geçici hiperemi ve ağrıya neden olabilir.

Propofol, ideal intravenöz indüksiyon ajanı özelliklerine sahip olduğu için bolus ve infüzyon şeklinde, oksijen, azotprotoksit ve opioidlerle birlikte kombine edilerek genel anestezide ayrıca sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinde kullanılır (1).

FARMAKOLOJİK ETKİLER

Kardiyovasküler Etkiler

Propofolün en belirgin etkisi anestezi indüksiyonu esnasında arteriyel kan basıncında yaptığı düşmedir (18). Kardiyovasküler sistemi deprese eder. Doza ve

indüksiyon hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %30'a kadar varan anlamlı düşüslere neden olur. Bu düşüş sistemik vasküler rezistanstaki belirgin azalmaya bağlıdır. Sistemik rezistans üzerindeki etkisinin direkt arteriyel vazodilatasyona bağlı olmadığı, muhtemelen bir venöz dilatasyon etkisinin söz konusu olduğu öne sürülmüştür (19).

Propofol indüksiyonu hem hipnotik hem de direkt etkiye bağlı olarak katekolamin salınımında düşme sonucu, sempatik tonus azalmasına neden olur. Buna bağlı olarak arter basıncında düşme görülebilir (20).

Propofol atım hacminde, kardiyak indekste ve sistemik vasküler rezistansta azalma yaparak, sol kalbin işini önemli derecede azaltır. Anestezi indüksiyonunda görülen hipotansiyon dozun ayarlanması ile minimuma indirilebilir (21).

Propofole bağlı olarak gelişen hemodinamik değişiklikler yaşlı ve kardiyovasküler performansı bozuk hastalarda, özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş olanlarda daha belirgindir. Ayrıca propofolun verilmiş hızı ve dozu, hastanın postürü ve hidrasyon durumu da hemodinamide önemli rol oynar (22).). Çoğu vakada kalp hızı düşmüştür. Negatif inotropik etkisi vardır (37,49,64). Kalp yetmezliği ve hipovolemisi olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Kardiyovasküler fonksiyon anestezi idamesinde genellikle normale döner. Kalp hızı, ortalama arteriyel basınç ve sistemik vasküler direnç düşebilir ancak kardiyak indeks ve sol ventriküler fonksiyon çok az etkilenir (30,49) .

Solunum Sistemine Olan Etkileri

Bolus doz propofol uygulamasından sonra ilk görülen solunumsal değişiklik geçici apne ile beraber tidal volümdeki düşmedir. Apnenin süresi genellikle 60 saniye ve daha az olmasına rağmen 3 dakikaya kadar uzayabilir. Apne insidansı %50-84 arasındadır (51). İndüksiyon dozundaki propofolden sonra ortaya çıkan apnenin insidansı ve süresi kullanılan ilacın dozuna, indüksiyon hızına kullanılan opioidlerin toplam miktarına ve beraberinde premedikasyon amacıyla kullanılan ajanlara bağlıdır (11).

Propofol, solunum merkezinin karbondioksite olan duyarlılığını deprese eder. Tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. EtCO₂ (end tidal karbondioksit) arttırır. Propofol, larengeal refleksleri deprese eder. Yüzeysel anestezide bile airway kullanımı genellikle tolere edilebilmektedir (19,23,24). Öksürük, laringospazm ve bronkospazm

görülme sıklığı azdır (1-2). Propofol, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatasyonu indükler (25).

Metabolik etkiler

Propofol-LCT emülsiyonunun yüksek dozda kullanımı; kalp yetmezliği, rabdomiyoliz, metabolik asidoz, hiperkalemi ve böbrek yetmezliğinin görüldüğü, propofol infüzyon sendromuna yol açabilir (64,75,76,77). Çocuklarda lisanssız kullanım sonucu görülen bu sendrom, 5 mg/kg/saati aşan ve 48 saatten uzun süreli uygulandığında erişkin hastalarda da görülebilir (63). Hastaların çoğunda, akut nörolojik hastalık veya katekolaminlerle ve/veya steroidlerle tedavi edilen akut inflamatuvar hastalıklarla komplike ağır enfeksiyonlar mevcuttur. Deneysel çalışmalar ve klinik bulgular, bu durumun multifaktöriyel olduğunu ve yüksek doz propofolün mitokondrial aktiviteyi ve yağ asit metabolizmasını inhibe ederek sendromu tetiklediğini ileri sürmektedir (64,77). Propofol de taşıyıcı olarak kullanılan LCT emülsiyonu hipertrigliseridemiye yol açabilir.

Santral sinir sistemi etkileri

Juguler vende laktat seviyesini artırmadan serebral kan akımını, intrakraniyal basıncı ve serebral oksijen gereksinimini azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (78,79). Serebral perfüzyon basıncını azaltmakta ve basınç 60-70 mmHg seviyesinde kalmaktadır. Bu nedenle nörocerrahi ve kafa travmalı hastalarda tercih edilir. İndüksiyon sırasında intraoküler basınç azalır. Santral sinir sisteminde doza bağımlı depresyon yapar. Doz arttırıldıkça sedasyonu hipnoz izler (31). EEG (elektroensefalografi) aktivitesi deprese olur (32). Serebral otonöregülasyon anestezi süresince korunur (33,34,40,64). Daha önceden hiç nöbet geçirmemiş hastalarda propofol ile anesteziden sonra epileptik nöbetler de rapor edilmiştir (35). Ancak propofol, diğer antiepileptik ilaçlara dirençli epileptik hastalarda antikonvülzan etkilidir. Postoperatif ajitasyon ve huzursuzluk %2 oranında görülebilir (1-2). Propofol normal ventilasyonda (normokapni) serebral kan akımını % 51 oranında azaltır, serebral vasküler dirençte % 55 artma yapar ve sonuçta serebral oksijen tüketiminde % 36 azalma olur, kafa içi basıncında azalma oluşturur (1). Subhipnotik dozdaki propofol sedasyon ve amnezi sağlar. Cerrahi sırasında farkında olma, yüksek

infüzyon hızlarına rağmen bildirilmektedir. Halüsinasyonlar, seksüel fantaziler ve opistotonus propofol uygulamasından sonra görülebilir (11).

Renal ve hepatik fonksiyon

Böbrek fonksiyonunu bozmaz (26,49,65). Multiple ilaç alerjisi olan bir hastadaki karaciğer hasarı dışında karaciğer komplikasyonu bildirilmemiştir. Önceden var olan böbrek ve karaciğer yetmezliği doz ayarlanmasını gerektirmez (64).

Anafilaktik reaksiyonlar/histamin salınımı

Propofol nadiren de olsa plazma histamin düzeyini yükseltebilir (36). Propofol verildiğinde, plazmada kallikrein-kinin sistemini aktive etmektedir. Bu aktivasyon ile bradikinin salgılanır. Bradikinin de ven vazodilatasyonu ve hiperpermeabilite yaparak serbest sinir uçlarının uyarılması ile enjeksiyon ağrısına neden olur. Özellikle, el üzerinden küçük venlerden verilmesi ağrıyı daha da artırır. İmmünglobulin ve kompleman reaksiyonlarında etkisi yoktur (80). Ancak bronkospazm, eritem veya hipotansiyon gibi anafilaktik reaksiyonlar rapor edilmiştir (81).

Hamilelik ve laktasyon

Plasentayı geçer ve neonatal depresyona neden olabilir. Bu nedenle hamilelerde çok gerekli olmadıkça kullanılmaz. Yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Anneler emzirmemeli ve 24 saat boyunca sütü çocuğa vermemelidir.

Enjeksiyon yerinde ağrı

Yapılan çalışmalara göre en sık yan etki enjeksiyon yerinde ağrı, eksitasyon ve hipotansiyondur. Daha az olarak bradikardi, kardiyak aritmi, asistoli, laringeal spazm ve apnedir (38,63,64). İlacın verildiği venin büyüklüğüne bağlı olarak hastaların %90'ında LCT emülsiyonlu propofol kullanıldığında görülür (30,65,66). Bu ağrıyı azaltmak için propofol enjeksiyonundan önce lidokain, fentanil, morfin ve pethidin verilmiş veya propofole lidokain karıştırılarak uygulanmıştır (67,68). Propofol lipuro enjeksiyon

ağrısına rağmen nadiren venöz komplikasyon (%0.6'dan az) oluşturur (65). Paravenöz veya intraarteriyel enjeksiyon doku irritasyonu veya nekrozuna yol açmaz (49). Propofolün lokal tolerabilitesini aköz fazdaki serbest ilaç konsantrasyonunun belirlediği, propofol lipuro kullanımından sonra tespit edilmiştir (43,69,70,71). Propofol lipuroda emülsiyonun aköz fazındaki propofol konsantrasyonu önemli derecede düşüktür (72). Klinik çalışmalar, MCT/LCT emülsiyonlu propofol lipuro %1'in, LCT emülsiyonlu propofol %1'e göre daha az enjeksiyon ağrısı yaptığını göstermiştir (68,73,74).

İlaçlarla Etkileşim

Propofol lipuro, %5 glukoz, %0.9 sodyum klorür ile birlikte verilebilir. Enjeksiyon ağrısını azaltmak için %1 lidokain solüsyonu indüksiyon öncesinde uygulanabilir. Atrakuryum ve mivakuryum enjeksiyonu öncesi propofol lipuro aynı intravenöz yolla, intravenöz yol yıkanarak verilebilir.

Propofol, inhalasyon anestezikleri, analjezikler, kas gevşeticiler ve lokal anesteziklerle kombine edilebilir. Bu ilaçlar propofolün hipotansif ve solunum depresyonu etkilerini artırabilir. Opioidlerle beraber kullanıldığında apne oluşabilir (60). Fentanil ile kullanıldığında geçici olarak kan seviyesi yükselir. Suksametonyum ve neostigminle kullanıldığında bradikardi ve kardiyak arrest oluşabilir. Siklosporin tedavisi alan hastalarda kullanıldığında, lökoensefalopati görüldüğü rapor edilmiştir (83).

Diğer Etkiler

1. Gastrointestinal motiliteyi değiştirmez.
2. Propofolün nöromusküler blokerlerden vekuronyum, atrakuryum ve süksinil kolin üzerine etkisi yoktur (1). Propofol, tiyopental gibi depolarizan ve non depolarizan ajanların ortaya çıkardığı nöromusküler bloğu potansiyalize etmez. Propofolün uyarılmış kas cevabı üzerine etkisi yoktur.
3. Propofol malign hipertermiyi tetiklemez ve bu gibi durumlarda tercih edilebilecek anestezik ajandır (11).
4. Tek doz yapılan veya infüzyon halinde verilen propofol kortikosteroid sentezini ve ACTH (Adrenokortikotropik hormon)'un normal koşullarda salınımını etkilemez (27). Emülsiyon halinde hazırlanmış olan formu hepatik, hematolojik ve

fibrinolitik fonksiyonları değiştirmez. Bununla birlikte lipid emülsiyonu invitro koşullarda trombosit agregasyonu azaltır (11,28).

5. Propofol aynı zamanda antiemetik aktivite göstermektedir (82). Bulantı ve kusma genel anesteziden sonra sıklıkla görölen yan etkiler olup hastanın hastaneden ayrılmasını geciktirir. Erişkinlerde ve çocuklarda postoperatif bulantı propofol ile % 5–13 arasında görölmektedir. Postoperatif dönemde kusma, bulantıya oranla daha düşük oranda gerçekleşir. Postoperatif dönemdeki bulantı ve kusmayı etkileyen cinsiyet, yaş ve anestezinin süresi yanında azot protoksit ve/veya perioperatif opioid kullanımının da postoperatif dönemdeki bulantı ve kusma ile ilgili olduğu gösterilmiştir (29,30).

6. Antioksidan, antiinflamatuvar ve bronkodilatör etkileri mevcuttur. Bu nedenlerden dolayı travmatik kafa yaralanmalarında, status epileptikusta, delirium tremens, status astmatikus ve septik hastalarda kullanımı hızla artmaktadır (34).

7. Yapılan çalışmalarda karaciğer mikrozomlarında, mitokondrilerde ve beyin sinaptozomlarında ayrıca anoksi-reoksijenasyona maruz kalan sıçan beyin dokusunda propofolün antioksidan etkisi gösterilmiştir (33,35).

8. Akut porfıria ve diğer porfıria türlerinde güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir.

9. Hipertrigliseridemi ve pankreatit seyrek olarak propofol ile uzun süreli tedavilerde ortaya çıkabilir (34).

Toksikoloji

Propofol plasentayı geçer. Hamilelikteki güvenliği belirtilmemiştir. Sıçan ve tavşanlardaki çalışmalarda teratojenik etki görölmemiştir (41). İmplantasyon sonrası fetal kayıp 15 mg/kg'ı aşan yüksek dozlarda görölmüştür. Gebelik kategorisi B'dir.

Akut intravenöz median letal doz (LD₅₀), fare ve sıçanlarda yapılan bir araştırmada 53 mg/kg ve 42 mg/kg olarak bulunmuştur. Minör adrenokortikal hipertrofi tüm doz guplerinde görölmüştür. Hiperlipidemi ve artmış karaciğer ağırlığı propofol lipuro ile ilişkili bulunmuştur (41).

Kontrendikasyonlar

Propofole veya bileşenlerine karşı bilinen hipersensivitesi olanlarda, 1 ayın altındaki çocukların genel anestezi indüksiyon ve idamesinde, 16 yaşına kadar olan çocukların yoğun bakımdaki sedasyonlarında kullanılmamalıdır.

VRS (VERBAL RATING SCALE)

Hem hastanın ağrısının tanımında hem de ağrının şiddeti ve değişkenliklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Kelimeler ağrının şiddetini tanımlar ve numara sıralaması, en az şiddetlisinden, en çok şiddetlisine doğru yapılır.

Avantajları: Kolay uygulanır. Skorlaması basittir. Geçerli ve inandır düzeydedir. Ağrının çok yönlü tabiatını yansıtmada başarısı yüksektir.

Dezavantajları: Ağrı şiddeti ölçümü ile yakın ilişkilidir. Ancak ağrıyı etkileyen kişisel faktörler ile ilişkisi zayıftır.

Klinik çalışmalar beyin cerrahisi girişimleri ve tıbbi tedaviler sonrasında ağrının duygusal ve etkilenme nedeni ile sözel değerlendirmelerde güvenilirliğini azaltmaktadır. VRS şiddete göre sıralanmıştır. Kişinin deneyimi, sıralamada farklılıklara neden olabilir. Bu nedenle sorgulamada hastanın kendi sıralamasını öğrenmek gerekir. Bu da skalanın kesinliğini azaltır. Sözel değerlendirmede çeşitli ağrı tanımlama sözcükleri vardır (90).

Verbal Rating Scale

Ağrı Skoru:

Tanım:

0 Puan	Ağrı ve rahatsızlık hissi yok
1 Puan	Hafif derecede rahatsızlık hissi
2 Puan	Orta derecede ağrı hissi
3 Puan	Şiddetli ağrı hissi ve/veya yüz buruşturma veya kol çekme

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul onayı (İAEK 2009/13) alındıktan sonra; elektif cerrahi planlanan genel anestezi uygulanacak 18-60 yaş arası, ASA 1-2, 150 hasta dahil edildi. Prospektif, randomize ve tek kör olarak planlanan çalışmamızda randomizasyon kapalı zarf yöntemi ile yapıldı. Hastalar Grup P (Propofol) ve Grup L (Propofol Lipuro) olmak üzere eşit sayıda iki gruba ayrıldı. İlaç uygulamaları aynı anestezi uzmanı tarafından gerçekleştirildi.

Nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olanlar, bilinen propofol allerjisi olanlar, gebeler, kooperasyon kurulamayan hastalar, koagülopatisi, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar ve zor havayolu beklenen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyatı planlanan hastalar, ameliyathane derlenme odasına alındı. Noninvaziv kan basıncı (NİKB), elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi. Hastalara el sırtından 20 G kanülasyon ile periferik damar yolu açıldı. Preoperatif 30 dk önce 0.03 mg/kg dozunda intravenöz midazolam ile tüm hastalara premedikasyon uygulandı.

Operasyon odasına alındıktan sonra standart monitörizasyon (elektrokardiyogram, noninvaziv arter basıncı, puls oksimetre) tüm hastalara uygulandı. Yüz maskesi ile 5 L/dk O₂ ile 5 dakika preoksijenizasyon yapıldı. Hastalara induksiyon dozundan önce, Grup P'ye %1 propofol'den 2 ml, Grup L'ye ise %1 propofol lipuro'dan 2 ml olmak üzere, otomatik enjektör pompası (B. Braun Melsungen AG / Germany) ile 1 ml/saniye sabit hızda enjekte edildi. Hastaların propofol enjeksiyonundan önce ve enjeksiyon bitiminde sistolik, diastolik ve ortalama arteriyal kan basınçları, kalp atım sayısı ve periferik oksijen saturasyonları kaydedildi.

Hastaların ilaç uygulamasından sonra enjeksiyon ağrısına yanıtı ise VRS (sözel ağrı skalası) skoruna göre puanlandırıldı.

Ölçümler yapıldıktan sonra anestezi induksiyonuna klinik standartlarına göre devam edildi. Grup P'ye toplam 2.5 mg/kg olmak üzere propofol, Grup L'ye toplam 2.5 mg/kg olmak üzere propofol lipuro enjeksiyonu yapıldı. Tüm hastalara 1 mikrogram/kg dozunda fentanil ve 0.6 mg/kg dozundan rokuronyum uygulandı. Entübasyondan sonra hastanın operasyonu başlatıldı.

İSTATİSTİK

Daha önce Kam ve ark.'nın (91) yaptığı bir çalışmada propofol lipuro uygulamasında ağrı duyduğunu belirten hastaların VRS skoru 2.4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda VRS skorlarında 1.3 lük azalma için; $\alpha:0,05$ ve çalışmanın gücü %80 olması için örneklem grubunun 64 hasta olması gerektiğini belirlendi. Çalışmanın gücünü arttırabilmek ve çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakılabilecek hastalar göz önüne alınarak her iki gruba 75 hasta dahil edildi.

Cinsiyet, ASA gibi katagorize bilgiler Ki-kare testi ile analiz edildi. Enjeksiyon başlangıcı ve enjeksiyon sonu sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları, kalp tepe atımları, periferik oksijen saturasyonları ve VRS puanları, Mann-Whitney U ile analiz edildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup P (propofol) ve Grup L (propofol lipuro) olarak iki gruba ayrılan hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında her iki grupta da benzer bulgular tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Demografik veriler

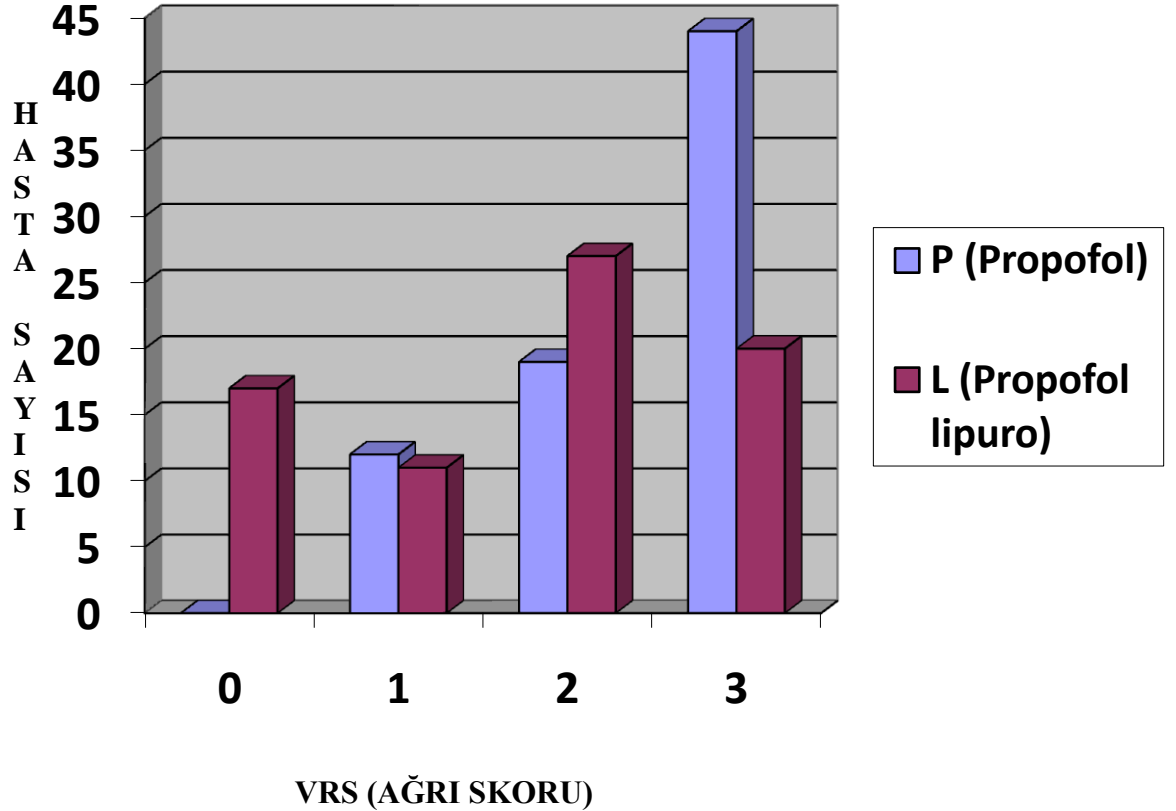
	Grup P (propofol) n=75	Grup L (propofol lipuro) n=75
Yaş (yıl)	36±11	39±11
Cinsiyet(E/K) (n)	25/50	20/55
Vücut ağırlığı (kg)	71±17	71±15
ASA(I/II) (n)	59/16	43/32

Tablo 2:Gruplara göre VRS puanları

AĞRI SKORU (VRS)	Grup P (propofol) n=75	Grup L (propofol lipuro) n=75
0 = Ağrı ve rahatsızlık hissi yok	0 (%0)	17 (%27.7)*
1=Hafif derecede rahatsızlık hissi	12 (%16)	11 (%14.7)
2=Orta derecede ağrı hissi	19 (%25.3)	27 (%36)
3=Şiddetli ağrı hissi ve/veya yüz buruşturma veya kol çekme	44 (%58.7)*	20 (%26.7)

Grup P (propofol) ve Grup L (propofol lipuro)'nin karşılaştırılması

*p<0.05



Şekil 2: Gruplar arasında hastaların ağrı skorlarına göre dağılımı

Ağrı skorları iki grup arasında karşılaştırıldığında hafif derecede rahatsızlık hissi (VRS=1) ve orta derecede ağrı duyan (VRS=2) hastaların sayısı her iki grupta benzerdir. Grup P’de ağrı ve rahatsızlık hissi duymayan (VRS=0) hasta olmamıştır. Ağrı ve rahatsızlık hissi olmayan hastaların sayısı Grup L’de ise 17 (%27.7) olup anlamlı olarak yüksektir. Şiddetli ağrı hissi ve/veya yüz buruşturma, kol çekme bulguları (VRS=3) veren hastaların sayısı Grup L’de 20 (%26.7) olup, Grup P’de ise 44 (%58.7) olup istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 2).

Tablo 3: Grup içi ve gruplar arasında enjeksiyon başlangıcı ve sonrası OAB, KTA ve SpO₂ ların karşılaştırılması

PARAMETRELER	Grup P (propofol) n=75	Grup L (propofol lipuro) n=75
OAB (Ortalama arter basıncı) (mmHg)		
Enjeksiyon başlangıcı	98±12	102±14
Enjeksiyon sonu	105±14*	103±14
KTA (Kalp Tepe Atımı) (atım/dk)		
Enjeksiyon başlangıcı	82±15	87±13
Enjeksiyon sonu	86±16*	89±14*
SpO₂ (Periferik Oksijen Satürasyonu) (%)		
Enjeksiyon başlangıcı	99.56	99.71
Enjeksiyon sonu	99.83*	99.84*

Grup içi karşılaştırmada * $p<0.05$

Grup P’de; enjeksiyon başlangıcı ve enjeksiyon sonu verileri karşılaştırıldığında, OAB, KTA ve SpO₂ değerleri enjeksiyon sonunda yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup L’de ise enjeksiyon başlangıcı ve enjeksiyon sonu verileri karşılaştırıldığında enjeksiyon sonunda KTA ve SpO₂ değerleri yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında; enjeksiyon başlangıcında OAB ve KTA değerleri Propofol lipuro grubunda yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiştir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsada değerlendirilen parametrelerde klinik olarak hastalarda önemli değişlik gözlenmemiştir.

Tüm hastaların anestezi uygulaması ve cerrahi işlemleri sorunsuz olarak tamamlandı. Derlenme sonrası servislerine taburcu edildi.

TARTIŞMA

İdeal intravenöz anestezik ajanın; hızlı ve güvenilir uyku ve uyanma süreci sağlaması; vital fonksiyonlar üzerine etkisinin minimal olması; analjezik etkisinin olması; kümülatif etki göstermemesi; metabolitlerinin inaktif olması; hipersensitivite, injeksiyon yerinde reaksiyon ve ağrı; bulantı, kusma gibi etkilerinin olmaması; stabil bir solüsyon halinde olması; tercihen sudaki solüsyonunun bulunması beklenir. Ancak halen ideal intravenöz anestezik ajan bulunamamıştır. Bu konudaki araştırmalar sürerken hasta ve girişimin özelliklerine uygun olan ilacın elimizdekilerden seçilmesi en uygun yaklaşım olacaktır (92).

Genel anestezi indüksiyonunda ve yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacı ile sık olarak kullanılan propofol, iyi bir anestezik ajan olarak son dönemde ön plana çıkmıştır. İyi bir hipnotik olması, etki süresinin kısa olması, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını bozmaması, vücutta birikim yapmaması gibi birçok olumlu etkileri ile gününbirlik işlemlerde fazla tercih edilmesine sebep olmuştur. Genel anestezi indüksiyonu ve indüksiyon sonrasında kullanımını sınırlayan en önemli yan etkisi ise enjeksiyon ağrısı ve hemodinamik yan etkileridir.

Enjeksiyon sırasında meydana gelen ağrı, hasta konforunu bozmakta, ağrıya bağlı meydana gelebilecek huzursuzluk, taşikardi, hemodinamik değişiklikler, solunumsal problemler gibi birçok olumsuz etkilere de neden olabilmektedir. Bu gibi sebeplerin ortadan kaldırılması amaçlı klinikte birçok uygulayıcı enjeksiyon ağrısını gidermek amaçlı farklı metodlar kullanmıştır. Propofole lokal anestezik madde (lidokain) eklenmesi, morfin ve pethidin gibi narkotik analjezik uygulanması gibi yöntemler klinikte enjeksiyon ağrısını gidermek amaçlı kullanılmıştır. LCT içeren propofole 1999 yılından sonra MCT ilave edilerek propofol lipuro üretilmiş enjeksiyon ağrısının azaltılmasına çalışılmıştır. Enjeksiyon ağrısı, birçok faktöre bağlı olarak değişmekte olup bunların en önemlileri kanül genişliği, uygulanacak volüm, ilacın ısı, enjeksiyon hızı ve ilacın konsantrasyonu olarak bildirilmiştir. Bu yöntemler enjeksiyon ağrısını azaltmakta ancak tamamen ortadan kaldırmamaktadır (71). Küçük venlere enjeksiyon büyük venlere göre daha fazla ağrıya

neden olmaktadır. Buna bağlı olarakta propofol uygulamalarında büyük venler tercih edilmektedir (92).

Literatür bilgimiz dahilinde propofolün enjeksiyon ağrısı ile ilgili yayınlar mevcut olup bunların genelinde propofol ile ilgili enjeksiyon ağrısına bakılmış fakat hemodinamik değişikliklere ait herhangi bir bilgi verilmemiştir. Çalışmalarda çoğunlukla propofole lokal anestezi madde eklenmesiyle karşılaştırmalı olarak ağrı değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda, propofol ve propofol lipuro subanestezi dozda uygulanarak enjeksiyon ağrısı ve hemodinamik değişikliklerin olup olmadığının araştırması amaçlanmıştır.

Enjeksiyon ağrısı ile ilgili Kam ve ark. (91) tarafından 2004 yılında yapılmış olan bir çalışmada, 20 ml propofol lipuro (19 ml propofol lipuro + 1 ml normal salin) ve 20 ml propofole 10 mg lidokain eklenerek (19 ml propofol+1ml lidokain) iki grup arasında enjeksiyon ağrısı karşılaştırılmıştır. Randomize, prospektif olarak yapılan çalışmaya 196 hasta dahil edilmiştir. İndüksiyonda 5 ml çalışma solüsyonu 15 saniyede uygulanarak enjeksiyon ağrısı VRS ile değerlendirilmiştir. Lidokain eklenmiş propofolde ağrı duyanlar %38 (37/98), propofol lipuroda ise %36 (35/98) olarak tespit edilmiştir. Orta ve şiddetli ağrı duyan hastalar ise lidokain eklenmiş propofolde %8 (8/98), propofol lipuroda %12 (12/98) olup benzerdir. Sonuçta; her iki grup arasında enjeksiyon ağrısında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma propofol lipuro'ya lidokain eklenmesinin enjeksiyon ağrısını değiştirmediğini bildirmektedir. Çalışmamızda propofol lipuroya lokal anestezi eklenmemiş olup, propofole göre anlamlı olarak daha düşük enjeksiyon ağrısına neden olduğu tespit edilmiştir.

Adam ve ark.'nın (93) 2004 yılında yaptığı 222 kişiyi kapsayan ve propofol lipuro ile 20 mg lidokain eklenmiş propofolün yaptığı enjeksiyon ağrısını karşılaştıran bir çalışmada, hastalar Grup M (propofol lipuro) ve Grup L (propofol) olarak iki gruba ayrılmıştır. Grup M'de, 40 ml %1 propofol lipuroya 4 ml salin, Grup L'de 40 ml %1 propofole 4 ml %1 lidokain eklenmiştir. Bu çalışmada indüksiyon dozu uygulayan anestezi uzmanı tarafından belirlenmiş, enjeksiyon hızı 20 ml/dakika olarak ayarlanmıştır. Hastaların uyurken hissettiği ve ekstübasyondan 1 saat sonra hatırladığı enjeksiyon ağrısı VAS (Visual Analog Scale)'a göre kaydedilmiştir. Grup L'de ağrı skoru (ortalama VAS= 2.5±2.9) Grup M'den (ortalama VAS=3.8±3.2) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Postoperatif hatırlanan ağrı da Grup L'de ortalama VAS 2.2±2.4 ve Grup M'de 3.0±2.7 olup Grup L'de anlamlı olarak daha düşüktür. Bu çalışmada, propofole lidokain

eklenmesi ile propofol lipurodan daha düşük enjeksiyon ağrısının olduğu tespit edilmiş, çalışmamızda ise propofol lipuroya lokal anestezi madde katılmamış, VRS ile enjeksiyon ağrısı değerlendirildiğinde propofol lipuroda daha düşük sonuç elde edilmiştir.

Hiroshi ve ark.'nın (94) 2005 yılında 200 hastayı kapsayan yaptığı çalışmada hastalar grup LCT ve grup LCT/MCT olarak ikiye ayrılmış, grup LCT'ye propofol %1, grup LCT/MCT'ye propofol lipuro%1, toplam 1.5 mg/kg dozunda, 200 mg/dakikada sabit hızla uygulanmıştır. Ağrı skorları VRS ile değerlendirilmiştir. Grup LCT'de ağrı duymayanlar %38.2 (39/102), Grup LCT/MCT'de %63.3 (62/98) olarak bulunmuştur. Şiddetli ağrı duyanlar ise Grup LCT'de %7.8 (8/102), Grup LCT/MCT'de %1 (1/98) dir. Grup LCT/MCT'de hiç ağrı duymayanların sayısı anlamlı olarak daha yüksek, şiddetli ağrı ağrı duyanların sayısı ise anlamlı olarak daha düşüktür. Premedikasyon uygulanmadan yapılan çalışmada indüksiyon dozu infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Subanestezi dozda ilaç uygulanan çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi propofol lipuroda ağrı duymayanların sayısı anlamlı olarak propofol uygulanan gruba göre yüksektir.

Sethi ve ark.'nın (95) 2009 yılında propofol ağrısını önlemek için yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmaya, 300 hasta dahil edilmiş, hastalar Grup A (propofol lipuro), Grup B (20 mg lidokain eklenmiş propofol lipuro) ve grup C (20 mg lidokain eklenmiş propofol) olarak üçe ayrılmıştır. Grup A'da 19 ml %1 propofol lipuroya 1 ml normal salin, grup B'de 19 ml %1 propofol lipuroya 1 ml %2 lidokain, grup C'de 19 ml %1 propofole, 1 ml %2 lidokain eklenmiştir. Hiçbir hastaya premedikasyon uygulanmamıştır. 15 saniyede 5 ml ilaç uygulanan hastaların enjeksiyon ağrısı VRS'ya göre değerlendirilmiştir. Ağrı duymayanlar Grup A'da % 37 (37/100), Grup B'de % 85 (85/100), Grup C'de %76 (76/100) olarak bulunmuştur. Grup A'da, VRS skoru 1 olan hastaların sayısı 23, 2 olan hastaların sayısı 32, 3 olan hastaların sayısı 8 dir. Bu çalışma, propofol lipuronun tek başına enjeksiyon ağrısını gidermekte yeterli olmadığını bildirilmiştir. Propofol lipuro'ya lidokain eklenmesi enjeksiyon ağrısını anlamlı oranda azaltmıştır. Çalışmamızda da Grup L de %22 (17/75) oranında enjeksiyon ağrısı duymayan hasta saptanmıştır. Bu oran Grup P ile karşılaştırıldığında yüksek olarak görünmesine rağmen lidokain eklenmesi ile artırılabilceği öngörüsünü de desteklenmektedir.

Erden ve ark.'nın (96) 2006 yılında erkek ve kadınlarda propofol enjeksiyon ağrısındaki farklılığı değerlendirdikleri 50 kadın ve 50 erkek hastayı içeren

çalışmasında, hastalar kadın ve erkek olarak ikiye ayrılmış olup, 30 saniyede 10 ml %1 propofol indüksiyonda uygulanmış, enjeksiyon ağrısı VRS'ya göre değerlendirilmiştir. 100 hastanın 40'ında ağrı skoru 0 olarak bildirilmiş, kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da subanesteziik dozda propofol uygulanmasında kadın-erkek arasındaki ağrı algılanmasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Liljeroth ve ark.'nın (74) 2004 yılında 73 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, propofol ve propofol lipuronun enjeksiyon ağrısı karşılaştırılmış, hastalar Grup A (propofol, n=34) ve Grup B (propofol lipuro, n=39) olarak ikiye ayrılmış, 3 ml bolus 3 saniyede infüzyon olarak verilmiş ve VAS ile enjeksiyon ağrısı değerlendirilmiştir. Orta ve şiddetli ağrı (VAS>4) propofol lipuroda %10, propofolde %36 olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sonuçta propofolün yeni bir formu olan propofol lipuro emülsiyonunun propofolden anlamlı olarak daha az enjeksiyon ağrısı yaptığı sonucuna varmışlardır. Orta ve uzun zincirli trigliserid içeren propofol lipuro emülsiyonunun lokal ağrı yapıcı etkisinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da propofol lipuro uygulamasında enjeksiyon ağrısı daha az oranda tespit edilmiştir.

Yew ark.'nın (97) 2005 yılında yaptığı çalışmada ise çalışmaya toplam 75 hasta dahil edilmiştir. Grup A (n=25)'de 20 ml propofole %1 lidokain 2 ml eklenmiş, Grup B (n=25)'de propofol lipuroya 2 ml normal salin, Grup C (n=25)'de ise 20 ml propofol lipuroya %1 lidokain 2 ml ilave edilerek üç grup arasındaki enjeksiyon ağrısı değerlendirilmiştir. Hiçbir hastaya premedikasyon uygulanmamış olup, propofol solusyonunun ısı standardize edilmemiştir. Propofol 400 ml/saat hızla infüzyon şırıngası ile toplam 20 ml verilmiş, ağrı VRS ile değerlendirilmiştir. Enjeksiyon ağrısı Grup A ve Grup B'de benzer olarak bulunmuş, her iki grupta da 6 hastada ağrı duymuş (%24), 19 hasta ağrı duymamıştır (%76). Grup C'de 1 hasta enjeksiyon ağrısı olduğunu bildirmiş (%4), 24 hasta ağrı duymamıştır (%96). Enjeksiyon ağrısı Grup C'de, Grup A ve B'ye göre anlamlı düşük tespit edilmiştir.

Nicholas ve ark.'nın (98) 2005 yılında yaptığı 60 hastalık bir çalışmada propofol ve propofol lipuro subanesteziik dozda verilmiş ve enjeksiyon ağrısı VRS ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, Grup D-P'deki 30 hastaya önce 1 ml %1 propofol enjektomat ile 20 saniyede verilmiş ve aynı damar yolu salinle yıkandıktan 10 dakika sonra 1 ml %1 propofol lipuro uygulanmıştır. 0,1,2,3 ve 5. dakikalarda enjeksiyon ağrısı değerlendirilmiştir. Grup P-D'deki 30 hastaya ise benzer şekilde önce propofol lipuro sonra

propofol verilmiştir. Sonuç olarak Grup D-P’de ağrı skorunun anlamlı olarak azaldığı, Grup P-D’de ise ağrı skorlarında anlamlı değişiklik tespit edilmediği bildirilmiştir.

Tartışılan çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da propofol lipuro enjeksiyon ağrısını propofole göre anlamlı yüksek oranda azaltmaktadır.

Tablo 4: Propofolün yaptığı enjeksiyon ağrısı ile ilgili çalışmalar

Araştırmacı	İlaç	Veriliş hızı	Ağrı skalası	Sonuç
Kam (91) (2004, n=196)	19 ml %1 PL**+1 ml salin 19 ml %1 P*+1ml %1 lidokain	1 ml 3 saniyede	VRS	Gruplar içinde ve arasında ağrı skorlarında anlamlı fark yok
Adam (93) (2004, n=222)	40ml %1 PL+ 4ml salin 40ml %1 P+4ml %1 lidokain	20ml/saniye	VAS	Propofole lidokain eklenmesi ile propofol lipurodan daha az enjeksiyon ağrısı
Erden (96) (2006, n=100)	%1 P	1 ml 3 saniyede	VRS	100 hastanın 40’ında ağrı skoru 0, kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark yok
Liljeroth (74) (2004, n=73)	3 ml %1 P 3 ml %1 PL	1 ml/saniye	VAS	Propofol lipurda ilaca bağlı lokal ağrı propofolden anlamlı olarak daha az
Yew (97) (2005, n=75)	18 ml %1 P+2 ml %2 lidokain 18 ml %1 PL+2 ml normal salin 18 ml %1 PL+2 ml %2 lidokain	400 ml/saniye	VRS	Grup C ‘de enjeksiyon ağrısında anlamlı derecede azalma Ağrı insidansı Grup A ve B’de benzer.
Sethi (95) (2009 n=300)	19ml %1 PL+1ml salin 19 ml %1 PL+1 ml %2 lidokain 19 ml %1 P + 1 ml %2 lidokain	1 ml 3 saniyede	VRS	Ağrı duyanların sayısı, Grup A’da, Grup B ve Grup C’ye göre anlamlı olarak yüksek
Nickolas (98) (2005, n=60)	1 ml %1 P 1 ml %1 PL	1 ml 20 saniyede	VRS (0-10)	Grup D-P’de ağrı skoru anlamlı olarak azalmış, Grup P-D’de ise ağrı skorlarında anlamlı değişiklik yok
Çalışmamız	2 ml %1 P 2 ml %1 PL	1 ml / saniye	VRS	Grup L de ağrı anlamlı olarak az

*=Propofol, **= Propofol Lipuro,

Propofol ile yapılan deneysel çalışmalarda düşük dozda, santral venöz basınç ve sistemik vasküler dirençte bir değişikliğe neden olmadığı, ancak doz arttırıldıkça direkt vazodilatatör etki ile kalbe dönen kan miktarı ve kardiyak outputta azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (99). Sinoatrial nodül disfonksiyonu olan hastalar ile parasempatomimetik ajan kullanan ve vagal situmulasyona neden olan cerrahi sırasında propofolün şiddetli bradikardi ve komplet atrioventriküler blok oluşturabildiği de bildirilmektedir (100).

Propofol dozu ile orantılı olarak barorefleks mekanizmasının deprese olduğu ve kalp atım hızının azaldığı, fakat bu azalmanın antikolinergik tedaviye cevap verdiği bildirilmiştir. Propofol indüksiyonu ile diastolik basınçta sistolik basınca göre daha fazla bir düşüş görülür. Opioidler ile premedikasyon yapılmış hastalarda ortalama kan basıncındaki düşüş daha belirgindir. Fakat propofol endotrakeal entübasyona hemodinamik cevabı tiopentalden daha büyük oranda baskıladığı da bildirilmektedir (47).

Propofolün hemodinamik yanıt üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda da indüksiyon dozlarında bradikardi ve hipotansiyon bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise propofol subanestezik dozda uygulanmış ve hastaların midazolam ile premedikasyonları sağlanmıştır. Bilgimiz dahilinde literatürde subanestezik dozda propofol solüsyonu kullanıldığında ağrıya hemodinamik yanıtın değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Harris ve ark. (101) anestezi indüksiyonunda propofol verildikten sonra arteriyel kan basıncında belirgin düşme meydana geldiğini, laringoskopi ve trakeal entübasyondan sonra ise kontrol değerlerinin üzerine çıkmadığını, tiyopental ve etomidat ile indüksiyondan sonra arteriyel kan basıncında belirgin değişiklik olmadığını ancak laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrası belirgin artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu yazarlar ayrıca tiyopental ve etomidatin laringoskopi ve trakeal entübasyona kardiovasküler cevabı önlemediğini buna karşın propofolün kardiovasküler cevabı azalttığını, fakat tam olarak önleyemediğini ileri sürmüşlerdir.

Kick ve ark. (102) etomidat ve propofolu kardiyoversiyon sırasında kullanmışlar ve hemodinamik değişiklikleri, ASA II ve ASA III ve EF <30 olan 40 hasta üzerinde araştırmışlardır. Bu çalışmada 120. saniyede her iki grupta da kan basıncında anlamlı düşüş olduğu, indüksiyonun 5. dakikasında kan basıncı, etomidat grubunda bazal kan basıncı seviyesine döndüğü halde propofol grubunda hala düşük olduğunu bulmuştur. Kick ve ark. etomidat grubunda hemodinaminin daha stabil olduğunu, propofol grubunda ise daha belirgin düşüşler görüldüğünü öne sürmüşlerdir.

Hoşten ve ark.'nın (103) koroner arter bypass grefti yapılacak 40 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastalar Grup P (propofol) ve Grup E (etomidat) olarak ikiye ayrılmış ve anestezi indüksiyonunda her iki ilacın hemodinamik yanıt üzerine cevabı karşılaştırılmıştır. Hastalara preoperatif 30 dakika önce premedikasyon uygulanmış ve indüksiyonda Grup P'ye 2 mg/kg propofol ve 1 µ/kg fentanil, Grup E'ye 0.3 mg/kg etomidat ve 1 µ/kg fentanil uygulanmıştır. Çalışma sonucunda; Grup E'deki hastalar, anestezi indüksiyondan itibaren hemodinamik açıdan Grup P'den anlamlı olarak daha stabil seyretmiştir.

Stephan ve ark.'nın (104) yaptığı bir çalışmada koroner arter bypass grefti uygulanacak 12 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, indüksiyonda 200 µ/kg/dakika propofol infüzyonu başlanmış, sternotomide 10 µ/kg fentanil eklenmiş. Propofolün tek başına OAB, KTA, miyokardiyal kan akımı ve oksijen tüketiminde azalma yaptığı tespit edilmiştir.(23).

Larsen ve ark.'nın (105) çalışmalarında, propofol ve etomidatın geriatrik hastalarda kardiyovasküler sistem ve koroner kan akımı üzerine etkisi, 48-65 yaş arası, 20 hasta üzerinde araştırılmıştır. İndüksiyonda propofol grubunda, 1,5 mg/kg iv verilmiş ve ardından 0,1 mg/kg/dakika hızda infüzyon açılmış, etomidat grubunda ise indüksiyonda 18 mg uygulanmış ve 2,5 mg/dakika hızında infüzyon başlanmıştır. Her iki grupta indüksiyondan öncesi, indüksiyondan 1 dakika sonra ve entübasyon sonrası 30. dakika değerler kaydedilmiştir ve her iki grupta SAB (sistolik arter basıncı), DAB (diyastolik arter basıncı), OAB ve KTA'da düşüş olduğu saptanmıştır. Her iki grupta da kardiyak iş yükünün azalması ile miyokardiyal kan akımı ve oksijen tüketimi azalmıştır (24).

Patrick (21) iskemik kalp hastalığı bulunan ağır derecede premedike edilmiş ve tümü de beta bloker kullanan hastalarda daha düşük dozlarla (propofol 1,5 mg/kg iv) OAB'de %25 düşüş gözlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise subanestezik dozda hemodinamik yanıt, propofol ve propofol lipuro enjeksiyonun da karşılaştırılmıştır. Grup P de; enjeksiyon başlangıcı ve enjeksiyon sonu verileri karşılaştırıldığında, OAB, KTA ve SpO₂ değerleri enjeksiyon sonunda yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşur (enjeksiyon öncesi OAB= 98±12, KTA=82±15, SpO₂=99.56, enjeksiyon sonrası OAB=105±14, KTA=86±16, SpO₂=99.83). Grup L'de ise enjeksiyon başlangıcı ve enjeksiyon sonu verileri karşılaştırıldığında OAB değişmemektedir. Fakat KTA ve SpO₂ yüksek olarak tespit edilmiştir (enjeksiyon öncesi KTA=87±13, SpO₂ =99.71, enjeksiyon sonrası KTA=89±14, SpO₂ =99.84). Propofol enjeksiyonundan sonra Grup P'deki OAB, KTA ve SpO₂'daki

artışın enjeksiyon ağrısına bağlı olarak sempatik sistem aktivasyonu sonucu oluştuğunu düşünmekteyiz. Grup L’de ise hastalar daha az enjeksiyon ağrısı hissettiğinden, enjeksiyon sonrası KTA ve SpO₂ artmış fakat OAB’da istatistiksel olarak artış saptanmamıştır.

Tablo 5: Propofolün yaptığı hemodinamik değişiklikler ile ilgili çalışmalar

Araştırmacı	İlaç	Veriliş hızı	Hemodinamik Parametre	Sonuç
Kick (102) (1996, n=40)	%1P* E**	P =1.5 mg/kg 30 saniyede E=0.25mg/kg 30 saniyede	NİKB, KTA	Gruplarda indüksiyondan 120 saniye sonra kan basıncı anlamlı oaranda azalmış İndüksiyondan 5 dakika sonra etomidat grubunda kan basıncı bazal seviyeye dönerken, propofol grubunda bazal değerinin altında kalmış ve propofol anlamlı derecede bradikardi yapmış
Hoşten (103) (2007, n=40)	%1 P E	P 2mg/kg E 0.3 mg/kg	NİKB, KTA	OAB’de her iki grupta da kontrol değerlerine göre düşüş mevcut, grup P’de grup E’ye göre daha fazla. Grup P’deki azalma kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı
Haris (101) (2007, n=303)	P E T***	P 2.5 mg/kg E 0.3 mg/kg T 4 mg/kg	NİKB	Propofol verilen grupta kan basıncında anlamlı azalma
Stephan (104) (1986, n=12)	%1 P	200µ/kg/dakika	OAB KTA	OAB ve KTA anlamlı derecede düşmüş
Larsen (105) (1988, n=20)	%1 P E	P; indüksiyonda 1.5 mg/kg , idamede 0.1 mg/kg/dakika E; indüksiyonda 18 mg, idamede 2.4 mg/kg/dakika	SAB, DAB, OAB, KTA	Her iki grupta da SAB (sistolik arter basıncı), DAB (diyastolik arter basıncı), OAB ve KTA’da düşüş
Patrick (21) (1985, n=20)	P T	P 1.5 mg/kg T 2 mg/kg	OAB	Propofol uygulanması sonrası OAB da % 25 azalma

*=Propofol, **=Etomidat, ***=Tiyopental

Propofol enjeksiyonu sonrası komplikasyonlar ile ilişkili olarak 5 mg/kg propofol bolus dozunda dahi istemsiz kas hareketlerinin gözlenmediği, indüksiyonun ise yeterli olduğu bildirilmiştir (3). Yanlışlıkla arter içine propofol enjekte edilen hastalarda majör sekel bildirilmemiştir. Anafilaktoid reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 olarak bildirilmektedir (36). Çalışmamızda her iki grupta da herhangi bir komplikasyona uygulama esnasında veya sonrasında rastlanılmamıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda propofol ile propofol lipuronun subanestezik dozda enjeksiyon ağrısı ve hemodinamik yanıt üzerine etkileri karşılaştırıldı. Sonuç olarak;

1. Grup P'deki hastaların hepsi enjeksiyon ağrısı duymuş, Grup L'de ise 17 hasta (%22,7) hiç ağrı duymamıştır.
2. Şiddetli ağrı duyan hasta sayısı Grup P'de 44 (%58.7) olup, Grup L'de ise 20 (%26.7)'dir.
3. Propofol lipuro propofole göre daha az enjeksiyon ağrısına neden olmaktadır.
4. Çalışmanın daha geniş serilerle farklı dozlarla tekrarlanabileceğini düşünmekteyiz.
5. Genel anestezi induksiyonu, cerrahi işlem ve yoğun bakımdaki sedasyonlarda ağrısız enjeksiyon nedeniyle Propofol Lipuro'nun kullanımını öneriyoruz.

ÖZET

Genel anestezi indüksiyonunda ve yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacı ile sık olarak kullanılan propofol, son dönemde ön plana çıkmıştır. İyi bir hipnotik olması, etki süresinin kısa olması, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını bozmaması, vücutta birikim yapmaması gibi birçok olumlu etkileri ile gününbirlik işlemlerde tercih edilmesine sebep olmuştur. Genel anestezi indüksiyonu ve sedasyonda kullanımını sınırlayan en önemli yan etkisi ise enjeksiyon ağrısı ve hemodinamik yan etkileridir. Çalışmamızda propofol ile propofol lipuronun subanestezik dozda enjeksiyon ağrısı ve hemodinamik yanıt üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik kurul onayı (İAEK 2009/13) alındıktan sonra; elektif cerrahi planlanan genel anestezi uygulanacak 18-60 yaş arası, ASA 1-2, 150 hasta dahil edilmiştir. Hastalar Grup P (Propofol) ve Grup L (Propofol Lipuro) olarak ikiye gruba ayrılmıştır.

Grup P'deki 75 hastaya %1 propofolden 2 ml, Grup L'deki 75 hastaya ise %1 propofol lipurodan 2 ml enjektomat ile 1 ml/saniye hızla uygulandıktan sonra her iki grup arasındaki enjeksiyon ağrısı VRS (Verbal Rating Scale) ile karşılaştırılmıştır. Grup P'deki hastaların hepsi enjeksiyon ağrısı duyduğunu belirtmiş, Grup L'de ise 17 hasta (%22,7) hiç ağrı duymamıştır. Şiddetli ağrı duyanlar ise Grup P'de 44 (%58.7), Grup L'de ise 20 (%26.7) hastadır. Hiç ağrı duymayan hastaların sayısı Grup L'de, şiddetli ağrı duyan hastalar ise Grup P'de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Grup P ve Grup L'de enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrasında OAB (Ortalama Arter Basıncı), KTA (Kalp Tepe Atımı) ve SpO₂ (Periferik Oksijen Satürasyonu) değerlendirilmiştir. Grup P'de enjeksiyon öncesinde OAB=98±12, KTA=82±15, SpO₂=99.56, enjeksiyon sonrasında ise OAB=105±14, KTA=86±16, SpO₂=99.83 olarak tespit edilmiştir. Grup L'de enjeksiyon öncesinde KTA=87±13, SpO₂ =99.71, enjeksiyon sonrasında KTA=89±14 ve SpO₂=99.84 olarak bulunmuştur. Grup P de; enjeksiyon başlangıcı ve enjeksiyon sonu verileri karşılaştırıldığında, OAB, KTA ve SpO₂ değerleri enjeksiyon sonunda daha yüksektir. Grup L'de ise enjeksiyon başlangıcı ve enjeksiyon sonu verileri karşılaştırıldığında ise enjeksiyon sonunda KTA ve SpO₂ değerleri yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Her iki grup karşılaştırıldığında; enjeksiyon başlangıcında OAB ve KTA değerleri Grup L'de yüksek ve anlamlıdır.

Anahtar kelimeler: Propofol, propofol lipuro, enjeksiyon ağrısı

SUMMARY

Propofol is frequently used and popular drug for general anesthesia induction and for sedation in ICU. Propofol is a short acting, intravenously administered hypnotic drug which has minimal hepatic and renal side effects and preferred for ambulatory anesthesia. The most important adverse effects of propofol that limits its usage for general anesthesia and sedation are pain on intravenous injection and hemodynamic side effect. In our study we aimed to compare propofol and propofol lipuro for pain on intravenous injection and hemodynamic side effects at subanesthetic dose.

After approval of Kocaeli University Medical Faculty ethic committee 150 ASA I-II patients of age 18-60 years undergoing for elective surgery with general anesthesia included to this study. The patients were divided to two groups: Group P (propofol), group L (propofol lipuro). Group P (75 patients) received 2 ml of propofol %1, Group L (75 patients) received 2 ml of propofol lipuro administered by an infusion pump (B. Braun Melsungen AG / Germany) at 1 ml/sec rate. Pain on injection was compared between group P and group L using VRS (Verbal Rating Scale). In Group P all of the patients experienced pain on injection. In Group L 17 patients (%22,7) had no pain. In Group P, 44 patients (%58,7) and in Group L 20 patients (%26,7) experienced severe pain. The number of patients who did not feel pain was significantly higher in Group L. The number of patients who experienced severe pain was significantly higher in Group P.

Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and peripheral oxygen saturation (SpO_2) was evaluated in both groups before and after injection. In Group P before injection: $MAP=98\pm 12$, $HR=82\pm 15$, $SpO_2=99.56$, after injection: $MAP=105\pm 14$, $HR=86\pm 16$, $SpO_2=99.83$. In Group L before injection: $HR=87\pm 13$, $SpO_2=99.71$, after injection: $HR=89\pm 14$ ve $SpO_2=99.84$. In Group P, MAP, SpO_2 and HR values were higher after injection. In Group L, HR and SpO_2 values were significantly higher after injection. This was statistically significant. When both groups are compared MAP and HR values are higher in Group L at the beginning of injection.

Key words: Propofol, propofol lipuro, pain on injection

KAYNAKLAR

1. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260-277.
2. Collins JV. Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia nonbarbiturates-nonnarcotics. Lea and Febiger Philadelphia 1983; 734-786.
3. McCollum JSC, Dundee JW et al. Propofol dose requirements in unpremedicated patients. *Br J Anaesth* 1987; 59: 808.
4. Rolly G, Versichelen L. Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia in premedicated patient. *Anaesth* 1985; 40: 945-948.
5. Kay B, Rolly G. A new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28: 303.
6. De Grood M, Mitsukuri S, Van Egmond J. Comparison of etomidate and propofol for anesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesth* 1987; 42: 366.
7. Kay NH, Sear JW, Uppington J. Disposition of propofol in patients under going surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1075.
8. Cockshoot ID. Propofol pharmacokinetics and metabolism an overview. *Postgrad Med J* 1985; 61: 45-50.
9. Clarke RSJ: Intravenous anaesthetic drugs: Anaesthetic Physiology and Pharmacology. Churchill Livingstone New York 1997: 177-190.
10. Mackenzie N, Grant IS. Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases. *Br J Anaesth* 1985; 57: 725-731.
11. Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93: 725-736.
12. Levitt DG, Schnider TW. Human physiologically based pharmacokinetic model. *BMC Anesth* 2005; 5: 1-29.
13. Kreuer S, Schreiber JU, Bruhn J et al. Impact of patient age on propofol consumption during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesth* 2005; 22: 123-128.
14. Valtonen M, Lisalo E, Kanto J et al. Propofol as an induction agent in children, pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 152-155.
15. Sampson IH, Plosker H, Cohen M et al. Comparison of propofol and maintenance of anaesthesia for outpatients surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61: 707-711.

16. Murphy DG, Myers DS, Davies MJ et al. The antioxidant potential of propofol. *Br J Anaesth* 1992; 68: 613-618.
17. Rolly G, Versichelen H et al. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *Br J Anaesth* 1985; 57: 743-746.
18. Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG et al. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization: Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. *Anesthesiology* 1996; 84: 1350-1360.
19. Foex P, Sear JW, Diedericks J. Cardiovascular effects of Propofol. Focus on infusion intravenous anaesthesia. *Current Med Lit London* 1991; 1: 95.
20. Fahmy NR, Puskin TA et al. Circulatory and catecholamine responses to endotracheal intubation after induction with thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1989; 71 : 946.
21. Patrick Mr, Blair IJ, Fenerck RO et al. A comparison of the haemodynamic effects of propofol and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 1985; 61: 23-27.
22. Stakes DN, Hutten P. Rate dependent induction phenomena with propofol, implication for the relative potency of intravenous anaesthetics. *Anaesth Analg* 1991; 72: 578.
23. Vautrin DA, Gueant JL. Focus on infusion. *Current Med Lit London* 1991; 5: 191-194.
24. Stoelting RK. *Pharmacology in Anaesthetic Practice Philadelphia J B Lippincott* 1987; 6: 69.
25. Conti G, Dellutri D, Vilardi V. Propofol induces bronchodilatation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Acta Anesthesiol Scand* 1993; 37: 105-109.
26. Maecos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61: 62
27. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H et al. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anaesth Analg* 1995; 80: 573-576.
28. Berry CB, Gillespie T, Hood J. Growth of microorganisms in solution of intravenous anaesthetic agents. *Anaesth* 1993; 48: 30-32.
29. Caverni V, Rosa G, Pinto G, Tordiglione P. Hypotensive anesthesia and recovery of cognitive function in long-term craniofacial surgery. *J Craniofacial Surg* 2005; 16: 531-536.

30. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50: 513-559.
31. Russel GN, Wright EL, Fox MA. Propofol-fentanil anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary by-pass. *Anaesth* 1989; 44: 205-208.
32. Stephan H, Sonntag H. Effect of Disoprivan (propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO₂ reactivity of brain vessels in the human. *Anaesthesist* 1987; 36: 60-65.
33. Bao YP, Williamson G, Taw D et al. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth* 1998; 81: 584-589.
34. De Cosmo G, Congedo E, Clemante A et al. Sedation in PACU: the role of propofol. *Curr Drug Targets* 2005; 6 : 741-744.
35. Shearer ES. Convulsion and propofol. *Anaesth* 1990; 45: 255-256
36. Evans JM, Keogh JA. Adverse reaction to intravenous anesthetic induction agents. *Br Med J* 1977; 2: 235-236.
37. Aun CST. New i.v. agents. *Br J Anaesth* 1999; 83: 29-41.
38. McKeoge K, Perry CM. Propofol. A review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003; 17: 235-272.
39. Bach A, Motsch J. Infectious risk associated with the use of propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1189-1196.
40. Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs* 1995; 50: 636-657.
41. Rickenbacher U. Propofol lipuro 1%. Expert report on the pharmacological and toxicological documentation. B. Braun Melsungen AG; 1998 July.
42. Cox EH, Knibbe CAJ, Koster VS et al. Influence of different fat emulsion-based intravenous formulations on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Pharm Res* 1998; 15: 442-448.
43. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997; 85: 1399-1403.
44. Barr J. Propofol. A new drug for sedation in intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 1995; 33: 131-154.

45. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ et al. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ^{14}C -propofol. *Xenobiotica* 1988; 18: 429-440.
46. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M et al. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000; 93: 992-997.
47. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 308-326.
48. Fragen RJ. Infusions of intravenous anesthetics, In: Fragen RJ, ed. *Drug infusions in anesthesiology*. Philadelphia Lippincott-Raven; 1996:71-101
49. Dollery CT, ed. *Therapeutic drugs*. Churchill Livingstone; 1999: 251-256.
50. Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1497-1503.
51. Beller JP, Pottecher T, Luginier A et al. Prolonged sedation with propofol in ICU patients: recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth* 1988; 61: 583-588.
52. Shafer A, Van Doze A, Shafer SL et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-356.
53. Gepts E, Camu F, Cockshott ID et al. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1256-1263.
54. Marsh B, White M, Morton N et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48.
55. Hannallah RS, Baker SB, Casey W et al. Propofol: Effective dose and induction characteristics in unpremedicated children. *Anesthesiology* 1991; 74: 217-219.
56. Manschot HJ, Meursing AEE, Axt P et al. Propofol requirements in children of different age groups. *Anesth Analg* 1992; 75: 876-879.
57. Buggy DJ, Nicol B, Rowbotham DJ et al. Effects of intravenous anesthetic agents on glutamate release. A role GABA_A receptor-mediated inhibition. *Anesthesiology* 2000; 92: 1067-1073.
58. Schulte D, Callado LF, Davidson C et al. Propofol decreases stimulated dopamine release in the rat nucleus accumbens by a mechanism independent of dopamine D_2 , GABA_A and NMDA receptors. *Br J Anaesth* 2000; 84: 250-253.

59. Grounds RM, Twigley AJ, Carli F et al. The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of tiopentone and propofol. *Anaesth* 1985; 40: 735-740.
60. McCollum JSC, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesth* 1986; 41: 995-1000.
61. Adam HK, Kay B, Douglas EJ. Blood disopropofol levels in anaesthetised patients. Correlation of concentrations after single and repeated doses with hypnotic activity. *Anaesth* 1982; 37: 536-540.
62. Cockshott ID, Douglas EJ, Prys-Roberts C et al. The pharmacokinetics of propofol during and after intravenous infusion in man. *Eur J Anaesth* 1990; 7: 265-275.
63. Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML et al. Haemodynamic effects of propofol: Data from over 25000 patients. *Anesth Analg* 1993; 77: 521-529.
64. Short TG, Young Y. Toxicity of intravenous anaesthetics. *Best Practice Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 77-89.
65. Stark RD, Binks SM, Dutka VM et al. A review of the safety and tolerance of propofol. *Postgrad Med J* 1985; 61: 152-156.
66. Tan CH, Onsiung MK. Pain on injection of propofol. *Anaesth* 1998; 53: 468-476.
67. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 963-969.
68. Rau J, Doenicke AW, Roizen MF et al. Propofol in an emulsion of long-and medium-chain triglycerides: The effect on pain. *Anesth Analg* 2001; 93: 382-384.
69. Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991; 67: 281-284.
70. Babl J, Doenicke A, Mönch V. New formulation of propofol in an LCT/MCT emulsion. Approach to reduce pain on injection. *Eur Hosp Pharm* 1995; 1: 15-21.
71. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J et al. Reducing pain during propofol injection: The role of the solvent. *Anesth Analg* 1996; 82: 472-474.
72. Müller RH, Harnisch S. Physicochemical characterization of propofol-loaded emulsions and interaction with plasma proteins. *Eur Hosp Pharm* 2000; 6: 24-31.
73. Ishiyama S, Yamamoto H, Yamakage M et al. Propofol in an emulsion of long-and medium-chain triglycerides reduces the incidence and intensity of pain on injection in adults. *J Clin Anesth* 2003; 27: 1725-1730.

74. Liljeroth E, Akesson J. Less local pain on intravenous administration of a new propofol emulsion. *Anesthesiology* 2003; 99: 52.
75. Hatch DJ. Propofol–infusion syndrome in children. *Lancet* 1999; 353: 1117-1118.
76. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children. *Br Med J* 1992; 305: 613-616.
77. Vasile B, Rasulo F, Candiani A et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1417-1425.
78. Farling PA, Johnson JR, Coppel DL. Propofol infusion for sedation of patients with head injuries in intensive care. *Anaesth* 1989; 44: 222-226.
79. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E et al. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesth* 1988; 43: 42-43.
80. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D et al. Effects of propofol on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med J* 1985; 61: 15-20.
81. Laxenaire MC, Gueant JL, Bermejo E et al. Anaphylactic shock due to propofol. *Lancet* 1988; 2: 739-740.
82. McLeskey CH, Walawander CA, Nahrwold ML et al. Adverse event in a multicenter phase IV study of propofol: Evaluation by anesthesiologist and postanesthesia care unit nurses. *Anesth Analg* 1993; 77: 53-59.
83. Baraka A. Severe bradycardia following propofol –suxamethonium sequence. *Br J Anaesth* 1988; 61: 482-483.
84. Kohl CH. Toxicopharmacological expert report on lipofundin MCT 10%, Lipofundin MCT 20%. Melsungen: B. Braun Melsungen; 1997.
85. Briggs LP, Clarke RSJ, Dundee JW et al. Use of di-isopropyl phenol as main agent for short procedures. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1197-1202.
86. Aun CST, Short SM, Leung DHY et al. Induction dose–response of propofol in unpremedicated children. *Br J Anaesth* 1992; 68: 64-67.
87. Patel DK, Keeling PA, Newman GB et al. Induction dose of propofol in children. *Anaesth* 1988; 43: 949-952.
88. Westrin P. The induction dose of propofol in infants 1-6 months of age and in children 10-16 years of age. *Anesthesiology* 1991; 74: 455-458.

89. McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in pediatric anesthesia. *Pediat Anaesth* 1999; 9: 209-216.
90. Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Sendrom Haziran* 1995:11-21.
91. Kam E, Addul-Latif MS, McCluskey. Comparison of Propofol-Lipuro with propofol mixed with lidocaine 10 mg on propofol injection pain. *Anaesth* 2004; 59: 1167-1169.
92. Viby-Mongensen J, Engbaek J, Eriksson LI et al. Good clinical reaserch practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 59-74.
93. Adam S, Bommel JV, Pelka M et al. Propofol-induced injection pain: Comparison of a modified propofol emulsion to standart propofol with premixed lidocaine. *Anesth Analg* 2004; 99; 1076-1079.
94. Hiroshi O, Shinju O, Hiroshi I. Mechanism of injection pain with long and long-medium chain triglyceride emulsive propofol. *Can J Anesth* 2005; 52: 595-599.
95. Sethi N, Jayaraman L, Sethi M et al. Prevention of propofol pain: A comparative study. *M E J Anaesth* 2009; 20; 71-74.
96. Erden V, Başaranoğlu G, Korkut Y et al. Relation between bitter taste sensitivity and incidence or intensity of propofol injection pain. *Eur J Anaesth* 2007; 24: 516-520.
97. Yew WS, Chong SY, Tan, KH et al. The effects of intravenous lidocaine on pain during injection of medium-and long-chain triglyceride propofol emulsions. *Anesth Analg* 2005; 100: 1693-1695.
98. Nicholas C, Sun MB BS, Andrew YC et al. A comparison of pain on intravenous between two preparations of propofol. *Anesth Analg* 2005; 102: 675-678.
99. Goodchild C, Serrea J M. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth*.1989; 63: 87.
100. Coetzee A, Favric P et al. Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and and left ventrikuler after load. *Anaesth Analg* 1989; 69: 473.
101. Harris CE, Murray AM, Anderson JM et al: Effect of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesth* 1988; 43: 32-36
102. Kick D, Bohrer H, Motsch et al. Etomidate versus propofol for anesthesia in ambulatory cardioversion. *Anesthesiol intensivmed notfallemed schmerzther* 1996; 31: 288-292.

103. Hoşten T, Solak M, Kılıçkan L et al. Koroner arter bypass cerrahisinde etomidat ve propofol indüksiyonunun hemodinamik ve endokrin yanıt üzerine etkileri. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007; cilt 24, sayı 2, sayfalar 114-126.
104. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD et al. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. Br J Anaesth 1986; 58: 969-975
105. Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, Lange H, Reike H. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary flow in geriatric patients. A comparison with etomidate. Anaesthesia. 1988; 43: 25-31.

