

164610

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**FARKLI TİCARİ PROPOFOL PREPARATLARININ KLİNİK
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. GÖKŞEN ÖZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Didem DAL

ANKARA
2005

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesinde katkılarından dolayı aşağıda adı geçen kişilere içtenlikle teşekkür eder:

Sayın Prof. Dr. Ülkü Aypar, tez çalışmasının gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağlamıştır.

Sayın Doç. Dr. Didem Dal, tez konusunun belirlenmesinde destek olmuştur, tez çalışmasının her aşamasında planlanması ve yürütülmesini yönlendirmiştir.

Sayın Prof Dr. Elif Başgül ve öğretim görevlisi Dr. Seda Çorapçioğlu, tez çalışmasının yürütülmesini desteklemişlerdir.

Sayın Erdem Karabulut tez çalışmasının her türlü istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olmuştur.



ÖZET

Öz G., Farklı Ticari Propofol Preparatlarının Klinik Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi. Ankara, 2005.

Çalışmanın amacı , Abbott Laboratuvarları , Dongkook Pharm. Co. Ltd. ve Fresenius Kabi tarafından üretilen farklı ticari propofol preparatlarını induksiyonda Bispectral Index™ (BIS) kullanarak hipnotik etkinlik ve özelliklerini, hemodinamik değişiklikleri, enjeksiyon sırasında meydana gelen ağrı düzeylerini ve induksiyon kalitesini karşılaştırmaktır. Bu amaçla etik kurul izni alındıktan sonra prospektif, randomize, çift kör bir çalışmayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ameliyathanesinde planladık. Elektif cerrahi geçirecek, ASA I-II fiziksel durumunda olan, 18-65 yaş arası 90 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 30'ar kişilik üç gruba ayrılarak 2,5 mg/kg propofol 2,5 mg /sn hızla induksiyonda uygulandı. Grup 1'e induksiyonda Abbott Propofol (Abbott Laboratuvarları), Grup 2'ye Pofol (Dongkook Pharm. Co. Ltd) ve Grup 3'e Propofol %1 Fresenius (Fresenius Kabi) verildi. İndüksiyonda Bispektral indeks değerlerinin 50 ± 10 olduğu süre ve propofol dozları, ağrı düzeyleri, BİS değerleri ve hemodinamik parametreler 15 dakika boyunca 1'er (ilk 7 dakika) ve 2'şer dakika aralarla kaydedildi. Üç çalışma grubu arasında ortalama yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut-kitle indeksi ve ASA I-II fiziksel durumları açısından fark yoktu. Bispektral indeks değerlerinin 50 ± 10 olduğu süre ve propofol dozları, ağrı düzeyleri, BİS değerleri ve hemodinamik parametreler açısından üç grup arasında fark izlenmedi. Sonuçta Abbott Propofol, Pofol, Propofol %1 Fresenius anestezi induksiyonunda aynı etkinliği gösteren propofol preparatlarıdır ve propofol preparatı seçiminde maliyet hesabı ön planda olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: propofol, ticari preparatlar, klinik etkinlik

ABSTRACT

Öz G., Comparative Assessment of Clinical Efficacy of Commercial Propofol Preparations. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Anesthesiology and Reanimation. Ankara, 2005.

The aim of the study was to compare the hypnotic effects (using Bispectral Index™ (BIS)), hemodynamical parameters, pain on injection and quality of anesthesia during induction of anesthesia of the three commercial propofol preparations (Abbott Laboratories, Dongkook Pharm. Co. Ltd., Fresenius Kabi). After Ethical Committee approval, a prospective, randomized, double –blind study was designed in Hacettepe University Hospital Operating Theatres. The patients were aged 18-65 year , ASA physical status I-II, scheduled for elective surgery under general anesthesia and orotracheal intubation. 90 patients were randomized into three groups of 30 patient each. 2,5 mg /kg propofol, with the infusion rate of 2,5 mg/seconds was administered for induction of anaesthesia. Group 1 was anesthetized with Abbott Propofol (Abbott Laboratories), group 2 with Pofol (Dongkook Pharm. Co. Ltd) and group 3 with Propofol %1 Fresenius (Fresenius Kabi). The time of induction to the Bispectral index levels of 50 ± 10 and induction doses of the Bispectral index levels of 50 ± 10 , pain levels on injection, BIS values and hemodynamical parameters were recorded every one minutes for the first seven minutes and than every two minutes during 15 minutes. The three study groups were similar in mean age, weight, height, body-mass index and ASA I-II physical status. There were no significant differences in the time of induction to the Bispectral index levels of 50 ± 10 and induction doses of the Bispectral index levels of 50 ± 10 , pain levels on injection, BIS values and hemodynamical parameters. In conclusion, Abbott Propofol, Pofol and Propofol %1 Fresenius have similar clinical efficacy on induction of anesthesia and the choice of propofol emulsion from among those studied should be based on cost considerations.

Keywords: propofol,commercial preparations, clinical efficacy .

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER	vii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Propofol- Tarihçe	2
2.2. Propofol- Fizikokimyasal Özellikler.....	2
2.3. Propofol – Metabolizması	3
2.4. Propofol – Farmakokinetik.....	3
2.5. Propofol - Farmakoloji.....	5
2.6. Propofol – Kullanımı.....	8
2.7. Propofol – Yan etkileri ve kontraendikasyonları	9
2.8 Bispektral EEG Monitorizasyonu	10
2.9 Bispektral EEG sinyal işleme.....	11
2.10 Bispektral İndeksin Gelişimi.....	12
2.11 BIS indeksi	12
2.12 BIS indeksini etkileyen dinamik faktörler.....	14
BİREYLER VE YÖNTEM.....	15
3.1. Bireyler.....	15
3.2. Yöntem	16
3.3. İstatistiksel Analiz.....	19
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA	28
SONUÇ VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR.....	31

TABLULAR

Tablo		Sayfa
Tablo 4.1-1:	Demografik Bilgiler	20
Tablo 4.2-1.	Enjeksiyon sırasında meydana gelen ağrı skorları, indüksiyon kalitesi skorları, BİS değerinin yaklaşık 50 olduğundaki süre (saniye) ve indüksiyonda en düşük BİS değerleri	21
Tablo 4.3-1.	BİS değeri yaklaşık 50 olduğundaki indüksiyon dozları (mg)	22

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 4.4-1. BIS değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	23
Şekil 4.5-1. Kalp hızı değerlerinin zamana bağlı değişimi	24
Şekil 4.6-1. Sistolik kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	25
Şekil 4.7-1. Diastolik kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişimi	26
Şekil 4.8-1. Ortalama kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişimi	27

1. GİRİŞ:

Propofolün günümüzdeki preparatları sıvı içinde bir yağ emülsiyonudur ve soya fasülyesi yağı ile saflaştırılmış yumurta fosfatidi içerir. Propofol, emülsiyonun yağ fazında çözünür, su fazında ise submikron boyutlarda dağılır ve ürünün stabil olmasını sağlar.(1) Abbott Laboatuvarları , Dongkook Pharm. Co. Ltd. ve Fresenius Kabi tarafından aynı solvent kullanılarak üretilen Abbott Propofol , Pofol ve Propofol 1% Fresenius de günümüzde kullanıma girmiştir.

Bispectral index (BIS) anestezi ajanlarının hipnotik etkilerini değerlendirmede kullanılan işlemde geçirilmiş bir EEG parametresidir.(2). BIS analizi, sedasyon ve bilinç kaybı derecesi ile korelasyon gösterme eğilimi olan bir değişkendir. BIS indeksi plazma propofol konsantrasyonu ile korelasyon göstermektedir (3,4). Anestezi indüksiyonu sırasında BIS analizi ile değerlendirilen propofol dozu yan etkilere neden olmadan propofol dozunda önemli ölçüde düşüşe neden olmaktadır.(4)

Jenerik formulaların orjinal emülsiyondan daha az etkili olduğu inancı birçok anesteziyolojistin değişik ilaç şirketlerince üretilen yeni propofol emülsiyonlarını kullanmada çekimser kalmasına neden olmaktadır.(5) Bu nedenle propofolün, klinik etkinliği daha önce karşılaştırılmamış farklı jenerik emülsiyonlarını karşılaştırmak amacıyla prospektif , randomize , çift-kör bir çalışma planladık

Bu çalışmada amacımız Abbott Laboratuvarları , Dongkook Pharm. Co. Ltd. ve Fresenius Kabi tarafından üretilen propofolün indüksiyonda Bispectral Index™ (BIS) kullanarak hipnotik etkinlik ve özelliklerini, hemodinamik değişiklikleri , enjeksiyon sırasında meydana gelen ağrı düzeylerini ve indüksiyon kalitesini karşılaştırmaktır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Propofol - Tarihçe

Propofol klinik uygulamaya geçen en yeni intravenöz anestezi ajanıdır. 1970'lerin başında hipnotik özellikleri olan fenol deriveleri üzerine yapılan çalışmalar sonucu 2,6-di-isopropofol geliştirilmiştir (6). İlk klinik çalışma Kay ve Rolly (7) tarafından yapılarak propofolün bir anestezi indüksiyon ajanı potansiyeli olduğu doğrulanmıştır. Propofol suda çözünmez; bu nedenle önceleri Cremophor EL (BASF A.G.) ile hazırlanmıştır. Fakat Cremophor EL ile hazırlanan bu ilk propofol formülü ile anafilaktoid reaksiyonlar (8) meydana gelmesi nedeniyle ilaç bir emülsiyon olarak tekrar formüle edilmiştir. Propofol anestezi indüksiyon ve idamesine ek olarak sedasyonda da kullanılmaktadır.

2.2. Propofol- Fizikokimyasal Özellikler

Propofol (Fig.2.2-1), alkilfenollerin hayvanlarda hipnotik özellik gösteren bir grubudur (9). Alkilfenoller oda sıcaklığında sıvı yağ formundadırlar ve su içeren solüsyonlarda çözünmezler fakat lipid çözünürlükleri yüksektir. Günümüzdeki propofol formülü % 1 propofol, %10 soyafasülyesi yağı, % 2,25 gliserol ve % 1.2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi içerir. Bakteriyel büyümenin engellenmesi amacıyla Amerika Birleşik Devletler'indeki formülüne disodyum edetat (% 0.005) eklenmektedir.

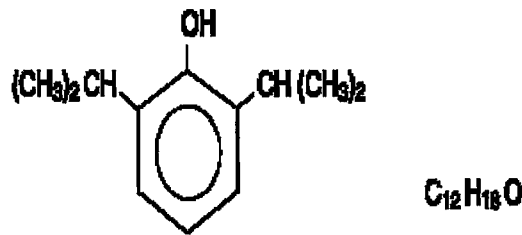


Fig. 2.2-1. Propofolün yapısı, bir alkilfenol derivesi

Propofolün pH'sı 7'dir, hafif visköz, sütbeyazı renge bir maddedir. %1'lik propofol solüsyonununun 20 ml.'lik cam ampüllerde, 50 ve 100 ml.'lik flakonlarda ve

50 ml.'lik enjektörlerde farmasötik dosaj şekilleri mevcuttur. Oda sıcaklığında stabildir ve ışığa karşı hassasiyeti yoktur. Seyreltilmesi için % 5 dextroz solüsyonu kullanılabilir.

2.3. Propofol – Metabolizması

Propofol, karaciğerde glukuronid ve sülfatla konjuge edilerek hızla metabolize edilir (10), oluşan suda çözünür bileşikler böbreklerden atılır (10). % 1 'den azı değişmeden idrarla atılır ve sadece %2'si feçesle atılır (10). Propofol metabolitlerinin aktif olduğu düşünülmektedir. Çünkü propofol klirensi hepatik kan akımı, ekstrahepatik metabolizmayı ya da ekstrarenal eliminasyonu geçmektedir. Ekstrahepatik metabolizma karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların anhepatik fazında doğrulanmıştır (11,12). Akciğerlerin bu ekstrahepatik metabolizmaya katıldığı söylenemez fakat insan böbreği ve ince bağırsağı ile yapılan in vitro çalışmalarda bu dokulardaki mikrozomların propofölü glukuronize edebildikleri gösterilmiştir (13). Propofolun kendisi doza bağımlı olarak sitokrom P-450 'yi inhibe eder, bu nedenle bu enzim sistemine bağlı ilaçların metabolizmasını değiştirebilir (14).

2.4. Propofol – Farmakokinetik

Propofol farmakokinetiği geniş doz aralıklarında ve devamlı infuzyonları takiben birçok araştırmacı tarafından değerlendirilerek hem ikili hem de üçlü kompartman modelleri tanımlanmıştır. Tek bir bolus enjeksiyondan sonra tam kan propofol seviyeleri distrübisyon ve eliminasyona bağlı olarak hızla azalır. Başlangıçtaki distrübisyon yarı ömrü 2-8 dakikadır (10,15-20). İki kompartman modeli kullanılan çalışmalarda eliminasyon yarı ömrü 1-3 saat arasında değişmektedir. Üç kompartmanlı modellerde başlangıç distribüsyon yarı ömrü 1-8 dakika, yavaş distrübisyon yarı ömrü 30- 70 dakika ve eliminasyon yarı ömrü 4-23.5

saat olarak bildirilmiştir (21). Bu uzun eliminasyon yarı ömrü limitli perfüzyonu olan başka bir kompartmanın varlığını göstermektedir, bu da santral kompartmana propofolün tekrar yavaş olarak geri dönüşüne neden olur. 8 saate kadar olan propofol infüzyonlarında duyarlı yarı ömrü 40 dakikadan azdır (22). Propofol anestezisi veya sedasyon sonrası hastanın uyanması için gerekli konsantrasyondaki azalma genelde %50' den azdır, bu nedenle uzun süren infüzyonlardan sonra bile derlenme hızlı olur (21). Santral kompartman distribüsyon volümü 20-40 L. ,kararlı durumda distribüsyon volümü 150-700 L.olarak ölçülmüştür. Propofol klirensi çok yüksektir ; 1,5-2,2 L/dk. Bu hepatic kan akımından fazladır, ekstrahepatik metabolizma gösterilmiştir (11,12). Propofolün EEG etkisi için denge sabiti 0,291/ dk. 'dır ve EEG süpresyonuna göre plazma konsantrasyonu ile EEG etkisi arasında denge yarı ömrü2,4 dakikadır. En yüksek etkiye 92 saniyede ulaşılır (23).

Propofol farmakokinetiği birçok faktörden etkilenmektedir (ör: cinsiyet, vücut ağırlığı, hastalıklar, yaş ve kullanılmakta olan ilaçlar) (16,17,20,24,25). Propofol hepatic kan akımını azaltarak kendi klirensini azaltabilir (26). Muhtemelen kardiyak output üzerine etkisi nedeniyle propofol kendi kompartmanlarası klirensini klinik olarak daha belirgin şekilde etkilemektedir. Kadınlarda daha yüksek distribüsyon volümü ve klirens oranları vardır fakat eliminasyon yarı ömürleri erkekler ile aynıdır (20). Yaşlılarda klirens oranları azalmıştır fakat yaşlılarda santral kompartman volümü daha azdır (20). Çocuklarda santral kompartman volümü daha fazladır (%50) , klirensleri de daha hızlıdır (%25) (27). Üç yaşından büyük çocuklarda volümler ve klirensler vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. Üç yaşından küçük çocuklarda da vücut ağırlığı ile oranlı farmakokinetik parametreler izlenmektedir fakat santral kompartmaları ve sistemik klirens değerleri yetişkinlerden ve büyük çocuklardan daha fazladır (29). Bu da üç yaş altı gruptaki daha yüksek doz gereksinimini açıklar (30).Propofol kinetiği renal hastalıklardan etkilenmemektedir (25).

2.5 Propofol - Farmakoloji

Santral sinir sistemi (SSS) üzerine etkileri:

Propofol primer olarak bir hipnotiktir. Ancak etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. GABA'nın β_1 alt biriminin fonksiyonunu, klorid kanalını aktive ederek arttırdığı böylece inhibitör sinaptik transmisyonu arttırdığı yönünde deliller bulunmaktadır (31,32,33). Propofol aynı zamanda glutamat reseptörünün NMDA alt birimini inhibe eder (34,35). Bu etki de ilacın SSS etkilerine katkı sağlayabilir. Propofol antianaljezik değildir. Subhipnotik dozlarda santral ağrı tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır.

2,5 mg/kg dozdan sonra etkinin başlaması hızlıdır (bir kol-beyin dolaşımı), en yüksek etki 90-100 saniyede görülmektedir (36,37). Propofol için ED₅₀ 1-1,5 mg/kg bolus dozdur. Hipnoz süresi doza bağlıdır; 2-2,5 mg /kg'lık doz sonrası 5-10 dakikadır. Yaş belirgin olarak %95 efektif dozu (ED₉₅) etkiler. İki yaşından küçüklerde ED₉₅ en yüksektir (2,88 mg/kg), artan yaşla azalır. Subhipnotik dozlarda sedasyon ve amneziye neden olur. Uyarı verilmeyen gönüllülerde amnezi sağlamak için en az 2 mg/kg /st'lik infüzyon gerekir (38). Yüksek infüzyon oranlarında bile cerrahi sırasında farkındalık rapor edilmiştir (39). Kısa cerrahi girişimler sonrası ruhsal durumu (mood) tiyopentale göre daha az etkilemektedir (40). Propofol aynı zamanda hastada genel bir iyilik hali oluşturma eğilimindedir (40). Propofol uygulaması sonrası halüsinasyonlar, seksüel fanteziler ve opistotonus bildirilmiştir (41,42).

2,5 mg/kg propofol verilmesi sonrası değerlendirilen EEG'lerde başlangıçta alfa ritminde bir artma görülür daha sonra gamma ve theta frekanslarına kayma izlenmektedir. Yüksek infüzyon oranları "burst" süpresyona neden olmaktadır.

Propofol BIS indeksinde konsantrasyon bağımlı bir azalmaya neden olur. BIS değeri 63 iken hastaların %50 'sinde, BIS değeri 51 iken hastaların %95'inde sözel uyarılara yanıtızsızlık meydana gelmektedir (43). BIS değeri 77 iken hastaların %95'inde hatırlama izlenmemiştir (43).

Propofolün epileptojenik EEG aktivitesi üzerine etkisi tartışmalıdır. Son yıllardaki bazı çalışmalarda (44,45) doza bağlı olarak propofolün doğrudan antikonvülzan etkisi gösterilmiştir.

Tekrarlanan anestezi sonrası veya uzun infüzyonlardan (günler süren) sonra tolerans gelişimi bildirilmiştir (46,47). Propofol bağımlılığı da bildirilmiştir (48).

Propofol, intrakraniyel basıncı (İKB) normal hastalarda da İKB'ı yüksek hastalarda da düşürür (49-52). Normal İKB'ı olan hastalarda İKB'da azalma (%30) serebral perfüzyon basıncında az bir azalmaya (%10) neden olur (52). Karbondioksit normal serebral reaktivite ve otonöregülasyon propofol infüzyonu sırasında sürdürülür (49). Yüksek İKB'ı olan hastalarda İKB'ta azalma (% 30-50) serebral perfüzyon basınçlarında belirgin azalmaya neden olur, bu nedenle yarar sağlamayabilir. Propofol aynı zamanda akut iskemik bir yaralanmaya karşı halotan ve tiyopental ile aynı derecede serebral koruyucu etki sağlar (53,54). Propofol intraoküler basınçta %30-40'luk akut bir düşüş sağlar (55).

Solunum sistemi üzerine etkileri:

Propofol barbituratların etkisine benzer şekilde solunum sistemini etkiler. İndüksiyon dozundan sonra apne meydana gelir; apne insidansı ve süresi doza, enjeksiyon hızına ve premedikasyona bağlıdır. Propofolun bir indüksiyon dozu %25-30 insidansında apneye neden olur (56). Propofolle meydana gelen apnenin süresi 30 saniyeden fazla olabilir. Uzamış apne (>30sn) insidansı indüksiyon öncesi veya premedikasyon için verilen bir opioidle artar. Apne başlangıcını tidal volümde azalma ve takipne takip eder. Propofolün 2,5 mg/kg'luk indüksiyon dozunu takiben solunum hızı 2 dakika boyunca, dakika volümü 4 dakika boyunca belirgin olarak azalır. İdame propofol infüzyonlarında karbondioksit ventilatuar yanıt azalır.

Kardiyovasküler sisteme etkileri:

En belirgin etkisi indüksiyon sırasında arteriyel kan basıncındaki düşmedir. Kardiyovasküler bir hastalık olup olmamasından bağımsız olarak 2-2,5 mg/kg'lık bir indüksiyon dozu sistolik kan basıncında %25-40'lık bir azalmaya neden olur. Ortalama ve diastolik kan basıncında da aynı değişimler izlenir (57,58,59). Arteriyel kan basıncındaki azalma kardiyak output, kardiyak indeks, stroke volüm ve sistemik vasküler resistanstaki azalma ile ilişkilidir. İndüksiyon dozunu takiben sistemik kan basıncındaki düşme hem vazodilatasyona hem de myokardiyal depresyona bağlı gözükmektedir. Hem myokardiyal depresyon hem de vazodilatasyon doz ve plazma konsantrasyonu bağımlı gözükmektedir. Propofolün vazodilatör etkisi hem sempatik aktivitedeki azalmaya hem de intrasellüler düz kas kalsiyum mobilizasyonuna doğrudan etki ile olmaktadır.

İndüksiyon dozunu takiben kalp hızında belirgin bir değişiklik olmamaktadır. Bu durumun propofolün barorefleksi inhibe etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle hipotansiyona taşikardik refleks azalır. Propofolün sinoatriyal düğüm fonksiyonu üzerine , normal atriyoventriküler ve aksesuar yolak iletimi üzerine doğrudan etkisi yoktur.

Diğer etkileri:

Propofol, tiyopental gibi nondepolarizan ve depolarizan nöromusküler blok ajanlarının meydana getirdiği nöromusküler bloğu potansiyalize etmez. Propofol malign hiperpireksiyi tetiklemez, o nedenle bu durudaki hastalarda tercih edilebilir.

Tek bir dozu takiben veya uzamış infüzyonlardan sonra kortikosteroid sentezini etkilemez ve ACTH stimülasyonuna normal yanıtı değiştirmez. Emülsiyon formülündeki propofolhepatik, hematolojik veya fibrinolitik fonksiyonları etkilemez. Propofolün günümüzdeki formülü ile de anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Çoğu kişide günümüzdeki preparatı histamin salımını tetiklemez.

Propofol aynı zamanda subhipnotik dozlarda belirgin antiemetik etki göstermektedir. 10 mg bolus dozda postoperatif bulantı-kusma için başarılı şekilde

kullanılmıştır (60). Antiemetik etkisinin dopamin-2 reseptörleri üzerinden olmadığı gösterilmiştir (61).

Subhipnotik dozlarda propofolün kolestatik pruritusu geçirdiği ve spinal opiyatlarla meydana gelen pruritusu naloksan kadar etkili şekilde tedavi ettiği gösterilmiştir (62).

Propofol sadece polimorfonükleer lökosit kemotaksisini azaltır, fagosite bağlanmayı ve öldürmeyi etkilemez.

Propofol için solvent görevi yapan intralipid mükemmel bir bakteriyel kültür ortamıdır. Sıkı aseptik teknik uygulanmalıdır.

2.6 Propofol – Kullanımı

İndüksiyon ve anestezi idamesinde kullanımı:

Propofol hem indüsiyon hem de anestezi idamesi için kullanıma uygun bir ajandır (Tablo 2.6-1). İndüksiyon dozları 1 ile 2,5 mg/kg arasında değişmektedir. Premedike edilmemiş hastalarda ED₉₅ 2,25-2,5 mg/kg'dır. Bir opioid veya benzodiyazepine premedikasyon indüksiyon dozunu belirgin ölçüde azaltır. Çocuklarda farmakokinetik farklılıklar nedeni ile ED₉₅ (2-3 mg/kg) yüksektir.

Propofol, kısa süren işlemlerde anestezi idamesinde kullanıldığında anestezi idamesinde kullanılan ajandan bağımsız olarak tiyopentale göre belirgin hızlı derlenme ve psikomotor fonksiyonlarda erken dönüşe neden olmaktadır (63,64). Diğer intravenöz indüksiyon ajanlarına göre bulantı ve kusma insidansı daha düşüktür.

Sedasyon:

Cerrahi işlemler ve yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyondaki hastalar için propofol sedasyon amaçlı olarak kullanılmaktadır. Propofolün devamlı infüzyonu kolayca titre edilebilir sedasyon düzeyleri sağlar ve infüzyon süresinden bağımsız olarak infüzyon sonlandırıldığında hızlı bir derlenme görülür. Sağlıklı hastalarda rejyonel anesteziye destek amacıyla uygulanan propofol sedasyon

dozunun genel anestezi için uygulanan dozun yarısı kadar veya daha azı olması yeterlidir (30-60 µg/kg/dakika) (65). Yaşlı (>65) ve genel durumu iyi olmayan hastalarda gerekli infüzyon oranları belirgin ölçüde azalmıştır (66).

Tablo 2.6-1. Propofol dozları ve kullanımı

Genel anestezi indüksiyonu	1-2,5 mg/kg iv. doz, artan yaşla azalır
Genel anestezi idamesi	50-150 µg/kg/dk iv., N ₂ O veya opioidle
Sedasyon	25-75 µg/kg/dk iv.

2.7 Propofol – Yan etkileri ve kontraendikasyonları

Propofol ile anestezi indüksiyonunun bir çok yan etkisi olabilir. Bunlar arasında enjeksiyon yerinde ağrı, myoklonus, apne , arteriyel kan basıncında azalma ve nadiren propofolün enjekte edildiğidamarda tromboflebitir. Enjeksiyon sırasında ağrı etomidattan daha az, tiyopentalden daha sık görülmektedir. Enjeksiyonda ağrı geniş damarlar kullanarak, el dorsumundaki damarları kullanmayarak ve propofol solüsyonuna lidokain ekleyerek azaltılabilir. Propofolden sonra myoklonus tiyopentale göre daha sık, etomidata göre daha az görülür (67). Propofol ile indüksiyon sonrası apne sık görülür. Apne insidansı tiyopental ile benzerdir, fakat 30 saniyeden fazla süren apne insidansı propofolde daha fazladır. Opioid eklenmesi apne insidansını ve süresini arttırır.

İndüksiyonda propofolün en belirgin yan etkilerinden biri de sistemik kan basıncında azalmadır. Yavaş uygulama ve daha düşük dozlar , önceden hastanın yeterli hidrate edilmiş olması bu arteriyel kan basıncı düşüşünü azaltabilir. Propofol ile laringoskopi ve endotrakeal entübasyona verilen ortalama kan basıncında, kalp hızında ve sistemik vasküler resistansda artma şeklindeki hemodinamik yanıt tiyopentale göre daha azdır.

Propofole, emülsiyona veya içindeki maddelere karşı duyarlılığı olanlarda ve genel anestezi ile sedayonun kontraendike olduğu durumlarda kontraendikedir.

2.8 Bispektral EEG Monitorizasyonu

Daha önceleri birçok nedenden ötürü anestezi derinliğinin klinik olarak ölçümünde EEG uygulaması başarısız olmuştur. Birlikte uygulanan birçok anestezi ilacının EEG üzerine etkilerinin anlaşılması kolay değildir. Aynı zamanda optimal EEG parametresini seçme yönünde bir standart yaklaşım ve anestezi derinliğini klinik olarak değerlendirmede ve ölçmede bir "altın standart" bulunmamaktadır. Son yıllarda Natick, Massachusetts de bir tıbbi araç-gereç şirketi olan Aspect Tıbbi Sistemleri EEG'yi anestezi derinliğinin ölçümünde kullanmak için entegre bir araştırma çabası göstermiştir. Bu şirket tarafından beyin üzerindeki anestezi etkileri özellikle anestezinin hipnotik komponentini ölçen tıbbi bir cihaz geliştirmiştir (Fig 2.7-1). Bu araç devamlı bir EEG parametresi ve bispektral index (BIS) değeri sunmaktadır. Bu değerler uyanık, hiç ilaç etkisi olmayan hastada 95-100 değerlerinde iken, tespit edilebilen EEG aktivitesi olmadığı durumda da 0'dır.

Aspect Bispektral EEG monitorizasyon sisteminin başarılı gelişimi aşağıdaki konseptlerden anlaşılabilir:

1. Geleneksel Fourier transformasyon metodolojisine göre daha gelişmiş EEG sinyal işleme yaklaşımı kullanılması.
2. Hastaların klinik bilgi (hareket, hemodinami, ilaç konsantrasyonları) ve EEG bilgisinin birlikte toplanması ve gelişmiş çok değişkenli istatistiksel data analiz tekniklerinin kullanılarak BIS parametresinin ortaya çıkarılması
3. BIS'in anestezi maddenin hipnotik komponentini ölçtüğünü ve anestezi maddenin analjezik/opiyat komponentine daha az duyarlı olduğunun tanımlanmış olması
4. BIS EEG monitorizasyonunun anestezi rejiminin kalitesini iyileştirebileceğini gösterebilecek klinik bilginin gelişimi

5. Optimum donanım/sinyal işleme teknolojisinin ameliyathanenin gürültülü elektiksel ortamına adaptasyonunun gelişmesi



Fig 2.7-1. BIS Sistemi

2.9 Bispektral EEG sinyal işleme

Günümüzde EEG sinyal işleme, zaman –saha analizinin bir formunu içerir. Bu analiz EEG sinyallerini frekans fonksiyonu olarak inceler. Frekans analizi EEG sinyallerinin Fourier analizi ile sinus dalgaları şeklinde karakterizasyonunu sağlar. Fourier analizi , zamanla değişen dalga formlarını basit sinus ve cosinus dalgalarına ayırıştıran matematiksel bir tekniktir. Bispectral analiz Fourier analizine göre daha üst sınıf bir istatistiksel yaklaşımdır.

2.10 Bispektral İndeksin Gelişimi

BIS, 1985 yılından beri Aspect Tıbbi sistemleri tarafından geliştirilen kompleks, özel bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari formu 1996'da Amerikan Besin ve İlaç Kurumu tarafından beyin üzerindeki anestezik etkiyi monitorize eden bir araç olarak kabul edilmiştir.

2.11 BIS indeksi

BIS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır ve anestezik ajan uygulaması sırasında önemli klinik durumlar ile koreledir (Tablo2.7-1). 100 civarındaki BIS değerleri hastanın "uyanık" olduğunu gösterirken, 0 değeri isoelektrik EEG'yi gösterir . BIS indeksi 70'in altına indikçe eksplisit hatırlama olasılığı dramatik olarak düşer. BIS indeksi 60'ın altına indiğinde hastanın bilinçli olma olasılığı çok düşüktür. BIS indeks değerleri 40'ın altına indiğinde anestezik etkisinin EEG üzerinde daha fazla etkisi olduğunu göstermektedir. Prospektif çalışmalarda, BIS indeks değerlerinin genel anestezisi sırasında 40-60 arasında tutulmasının yeterli hipnotik etkiyi sağladığı bildirilmiştir (68). Yeterli sedasyon düzeylerinde BIS indeks değerlerinin >70 olduğu gözlenebilir, ancak bilinçlilik ve hatırlama olasılığı daha yüksektir.

BIS İndeksi beyin durumunu doğrudan bir ölçümüdür, özel bir ilaç konsantrasyonunun değil. BIS indeks değerleri doğal uykuda da düşmektedir. Fakat bu düşüş propofol, tiyopental veya volatil anesteziklerin meydana getirdiği kadar fazla değildir (69).

BIS indeks değerleri birçok hipnotik ajan tarafından meydana getirilen azalmış serebral metabolik hızı yansıtmaktadır. Bir çalışmada pozitron-emisyon tomografisi kullanılarak BIS indeks değerleri ile tüm beynin metabolik aktivitesinin azalması arasında belirgin korelasyon bulunmuştur (Fig 2.7-2) (70).

Tablo2.7-1 BIS indeksi, birlikte görülen klinik durum, EEG bulgusu ve hipnoz derecesi

BIS index	Klinik durum	EEG bulgusu
90-100	Uyanık, sözel uyarıya uygun yanıt veriyor	Normal, uyanık
70-80	Yüksek sesli sözel ve sınırlı dokunma uyarısına yanıt	Senkronize, yüksek frekanslı aktivite
60-70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt	Beta artımı
40-60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlama riski düşük	Normalize düşük frekanslı aktivite
<40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verebilir, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Süprese aktivite oranında artma
<20	Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Süpresyonda artma
0	Uyarıya yanıt yok	İzoelektrik

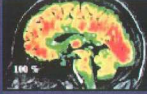
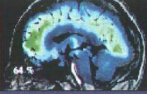
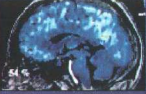
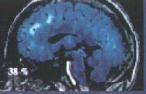
PET				
% BMR	100	64	54	38
BIS	95	66	62	34

Fig 2.7-2. Beyin metabolik aktivitesi ile BIS'in korelasyonu (% BMR: PET görüntüleme yöntemi ile ölçülen bazal tam beyin glukoz metabolizmasına göre yüzdesi) (Referans 70'den adapte)

2.12 BIS indeksini etkileyen dinamik faktörler:

BIS indeks değeri 15-30 saniye önceki EEG datasından elde edilir. Bu nedenle ölçümden hemen önceki bir durumun göstergesidir. Kontrollü bir araştırma gibi kararlı ortamın olduğu durumlarda BIS indeks değeri ile sözel uyarıya veya kelime hafızasına yanıt tahmin edilebilir. Ancak klinik ortamda, cerrahi sırasında durum belirgin ölçüde farklıdır çünkü kararlı, sabit bir ortam yoktur. İntraoperatif BIS indeks değerleri birçok değişkene bağlıdır; beyindeki anestezi konsantrasyonu, analjezi seviyesi, cerrahi stimülasyon gibi.

Bu dinamik değişkenlerle BIS indeksi tarafından ölçülen beyin durumu değişiklik gösterir. Yine de BIS indeksi yüksek oranda beyin bu yeni durumlara yanıtının net etkisini gösterebilir (71).



3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Bireyler

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 23/12/2004 tarih, B.30.2.HAC.0.01.00.05/17 sayı ve LUT 04/66-10 kararı ile onayı alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde yapılmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Elektif cerrahi işlem
2. ASA fiziksel durum sınıflaması I-II
3. 18-65 yaş grubu
4. 90 hasta (Grup1, (n=30): Propofol Abbott, Grup 2, (n=30): Pofol, Grup 3, (n=30) : Propofol Fresenius)

Çalışma dışı kalma kriterleri:

1. Antikonvülsan ve/veya sedatif ilaç kullananlar, stimulan madde kullananlar
2. Nörolojik ve metabolik hastalığı olanlar, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu olanlar ve böbrek fonksiyon testleri bozukluğu olanlar.
3. İdeal vücut ağırlığının % 50 'sinden fazla olanlar
4. Gebelik testi pozitif olanlar ve emziren kadınlar
5. Yumurta lesitini, soya yağı veya sülfid alerjisi olanlar

3.2 Yöntem

Çalışma prospektif, randomize , çift kör olarak yapıldı. Randomizasyonda kapalı zarf tekniği kullanıldı.

Preoperatif hazırlık:

1. Hastalar anestezi öncesi görülüp değerlendirildikten sonra, çalışma kriterlerine uygun hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındı.
2. Hastalar premedike edilmedi.
3. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra elektrokardiyogram, pulse oksimetre, noninvazif kan basıncı ölçüm aleti ve BIS elektrodları ile monitörize edildiler.

Peroperatif takip edilen yöntem:

1. Başlangıç kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, BIS değerleri ve pulse oksimetri kaydedildi.
2. El dorsumundaki bir periferik venden 20 gauge intraket takıldı.
3. Propofolün enjeksiyon ağrısını engellemek amacıyla 2 cc %2 prilokain (citanest ®) indüksiyondan 10 saniye önce yapıldı.
4. Bir dakikalık preoksijenizasyonu takiben 2,5 mg /kg propofol ile indüksiyona başlandı. Propofol, perfüsör ile 2,5 mg /sn (900cc/saat) şeklinde verildi. BIS değerinin 50 (+/- 10) olduğu propofol dozu ve süresi kaydedildi. İndüksiyon sırasındaki en düşük BIS değeri kaydedildi.

5. Propofol indüksiyonu sırasında hastalar sözel yanıt, yüz ifadesinde değişiklik, kol çekme,veya şiddetli ağrıyı gösteren göz yaşarması gibi durumlar açısından devamlı gözlemlendiler. Eğer bu bulgu ve belirtiler yoksa enjeksiyon sırasında her 5-10 saniyede bir ağrıları veya herhangi bir rahatsızlıkları olup olmadığı sorgulandı. Ağrı 4 puanlı bir skala ile değerlendirildi: 0= ağrı yok, 1= hafif ağrı (davranışsal bir bulgu olmadan sadece soruya yanıt olarak belirtilen ağrı), 2= orta şiddette ağrı (davranışsal bir bulgunun eşlik ettiği soruya yanıt olarak belirtilen ağrı veya sorgulamadan spontan olarak belirtilen ağrı), 3= şiddetli ağrı (güçlü sözel yanıt veya yüz ifadesinde değişme, kol çekme veya göz yaşarması)(72)
6. İndüksiyon sırasında 1 dakika aralıklarla hastaların kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, BIS değerleri ve pulse oksimetri değerleri kaydedildi. BIS ~ 50 olduktan sonra $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ fentanyl ve 0.1 mg/kg veküronyum (norcuron®) kullanıldı
7. Anestezi idamesi %50 nitroz oksit, oksijen ve %2 sevofluran ile sağlandı.
8. İndüksiyondan 3 dakika sonra oral endotrakeal entübasyon yapıldı.
9. Hastaların kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, BIS değerleri ve pulse oksimetri değerleri çalışma için entübasyonu takiben 15. dakikaya kadar 2 dakika aralarla kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme parametreleri:

1. Hastaların yaş, boy, kilo, cinsiyet gibi demografik bilgileri kaydedildi.
2. BIS 50 civarına gelene kadar olan propofol indüksiyon süresi ve propofol dozu kaydedildi. İndüksiyon sırasındaki en düşük BIS değeri kaydedildi.
3. Hastaların kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, BIS değerleri ve pulse oksimetri değerleri başlangıçta,

indüksiyonu takiben ilk 7 dakika boyunca birer dakika daha sonra ikişer dakika aralarla olmak üzere indüksiyonu takiben 15. dakikaya kadar kaydedildi.

4. Enjeksiyon sırasında ağrı değerlendirildi. Ağrı 4 puanlı bir skala ile değerlendirildi: 0= ağrı yok, 1= hafif ağrı (davranışsal bir bulgu olmadan sadece soruya yanıt olarak belirtilen ağrı), 2= orta şiddette ağrı (davranışsal bir bulgunun eşlik ettiği soruya yanıt olarak belirtilen ağrı veya sorgulamadan spontan olarak belirtilen ağrı), 3= şiddetli ağrı (güçlü sözel yanıt veya yüz ifadesinde değişme, kol çekme veya göz yaşarması) (72).
5. İndüksiyon yan etkileri (nefes tutma, öksürme, laringospazm, kalp hızı > 100) kaydedildi.(73)
6. İndüksiyon kalitesi 4 puanlı bir skala ile değerlendirildi; 1=kötü,(hipotansiyon ve taşikardi , 3-6 dakika süren, kalp hızında ve ortalama kan basıncında > % 25 değişiklik),2= orta(geçici hipotansiyon ve taşikardi, 1-2 dakika süren, kalp hızında ve ortalama kan basıncında > % 25 değişiklik), 3= iyi (kalp hızında ve ortalama kan basıncında %15-25 arası değişiklik olması), 4= mükemmel (kalp hızı ve ortalama kan basıncında ≤ %15 değişiklik)(73)

3.3 İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS for windows 11.5 paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Değerlendirmelerde ; üç grubun cinsiyet, ASA durumları, indüksiyon sırasında ağrı ve indüksiyon kalitelerinin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut-kitle indeksi, BİS değerlerinin yaklaşık 50 olmasına kadar geçen süre ve en düşük BİS değerleri Anova testi ile karşılaştırıldı. BİS değeri yaklaşık 50 olduğundaki propofol dozları Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Grup içi ve gruplar arası hemodinamik değişiklikler ve BİS ölçümlerinin değişimi Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi ile yapıldı.

Değerlendirmelerde, en küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir. Eide edilen sonuçlar, sürekli veriler için Aritmetik Ortalama \pm Standart Sapma ($X \pm SD$) cinsinden, kesikli veriler için sayı ve yüzdeler şeklinde ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Bilgiler:

Gruplararası yaş, ağırlık, boy, cinsiyet, ASA fiziksel durumları, vücut-kitle indeksleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1-1: Demografik Bilgiler. Veriler hasta sayısı ve ortalama \pm SD olarak gösterilmiştir.

Demografik bilgiler	Abbott Propofol (n=30)	Pofol (n=30)	Propofol %1 Fresenius (n=30)
Yaş (yıl)	42 \pm 13	42 \pm 12	41 \pm 14
Ağırlık (kg)	70 \pm 14	73 \pm 13	70 \pm 14
Boy (cm)	168 \pm 10	161 \pm 30	165 \pm 9
Kadın/Erkek	15/15	19/11	21/9
ASA (I/II)	14/16	14/16	20/10
Vücut-kitle indeksi	25 \pm 4	26 \pm 5	26 \pm 4

Abbott Propofol grubunda yer alan hastaların yaş ortalamaları 42 \pm 13, ağırlık ortalamaları 70 \pm 14, boy ortalamaları 168 \pm 10, kadın/erkek sayıları 15/15, ASA (I/II) fiziksel durumları 14/16 , vücut- kitle indeksleri 25 \pm 4 şeklindedir. **Pofol** grubunda yer alan hastaların yaş ortalamaları 42 \pm 12, ağırlık ortalamaları 73 \pm 13 , boy

ortalamları 161 ± 30 , kadın/erkek sayıları 19/11, ASA (I/II) fiziksel durumları 14/16 , vücut- kitle indeksleri 26 ± 5 şeklindedir. **Propofol %1 Fresenius** grubunda yer alan hastaların yaş ortalamaları 41 ± 14 , ağırlık ortalamaları 70 ± 14 , boy ortalamaları 165 ± 9 , kadın/erkek sayıları 21/9, ASA (I/II) fiziksel durumları 20/10, vücut- kitle indeksleri 26 ± 4 şeklindedir.

4.2. Propofol enjeksiyonu sırasında el üstünde meydana gelen ağrı skorları, induksiyon kalitesi skorları, BIS değerinin yaklaşık 50 olduğundaki süre (saniye) ve induksiyonda en düşük BIS değerleri

Gruplar arası fark olmadığı ($p>0.05$) Tablo 4.2-1 'de gösterilmiştir

Tablo 4.2-1. Enjeksiyon sırasında meydana gelen ağrı skorları, induksiyon kalitesi skorları, BIS değerinin yaklaşık 50 olduğundaki süre (saniye) ve induksiyonda en düşük BIS değerleri. Veriler hasta sayısı ve ortalama \pm SD olarak gösterilmiştir.

	Abbott Propofol (n=30)	Pofol (n=30)	Propofol %1 Fresenius (n=30)
Ağrı skorları (0/1/2/3/4)	22/5/2/0	21/5/3/1	25/3/1/1
İndüksiyon kalitesi (1/2/3/4)	2/6/19/2	0/10/16/4	0/12/17/1
İndüksiyon süresi (sn.), (BIS ~50 olduğunda)	79 \pm 13	78 \pm 14	78 \pm 15
En düşük BIS değeri	28 \pm 12	24 \pm 7	26 \pm 7

Ağrı skalası: 0= ağrı yok, 1= hafif ağrı (davranışsal bir bulgu olmadan sadece soruya yanıt olarak belirtilen ağrı), 2= orta şiddette ağrı (davranışsal bir

bulgunun eşlik ettiği soruya yanıt olarak belirtilen ağrı veya sorgulamadan spontan olarak belirtilen ağrı), **3= şiddetli ağrı** (güçlü sözel yanıt veya yüz ifadesinde değişme, kol çekme veya göz yaşarması)

İndüksiyon kalitesi skalası; 1=kötü, (hipotansiyon ve taşikardi , 3-6 dakika süren, kalp hızında ve ortalama kan basıncında > % 25 değişiklik), **2= orta** (geçici hipotansiyon ve taşikardi, 1-2 dakika süren, kalp hızında ve ortalama kan basıncında > % 25 değişiklik), **3= iyi** (kalp hızında ve ortalama kan basıncında %15-25 arası değişiklik olması), **4= mükemmel** (kalp hızı ve ortalama kan basıncında \leq %15 değişiklik)

4.3. BİS değeri yaklaşık 50 olduğundaki indüksiyon dozları (mg)

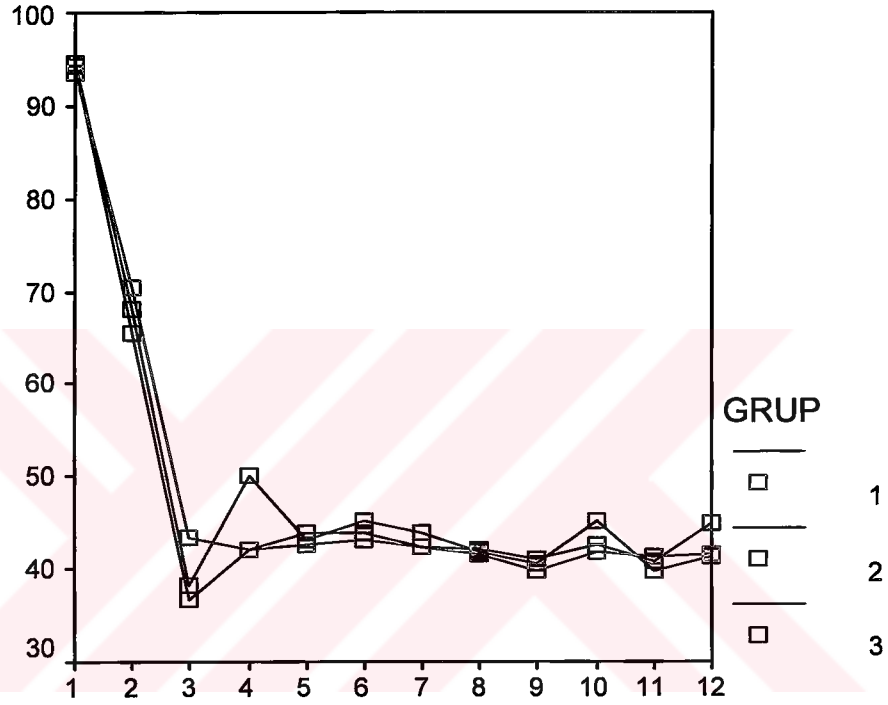
Gruplar arası fark olmadığı ($p>0.05$) Tablo 4.3-1 'de gösterilmiştir

Tablo 4.3-1. BİS değeri yaklaşık 50 olduğundaki indüksiyon dozları (mg)

Grup	Ölçülebilen hasta sayısı (N)	Ortalama	SD	Median	Minimum	Maksimum
Abbot Propofol	7	200	32	210	130	220
Pofol	13	181	37	181	100	225
Propofol %1 fresenius	7	180	27	190	145	220

4.4 Gruplardaki BIS değerlerinin zamana bağlı değişimi

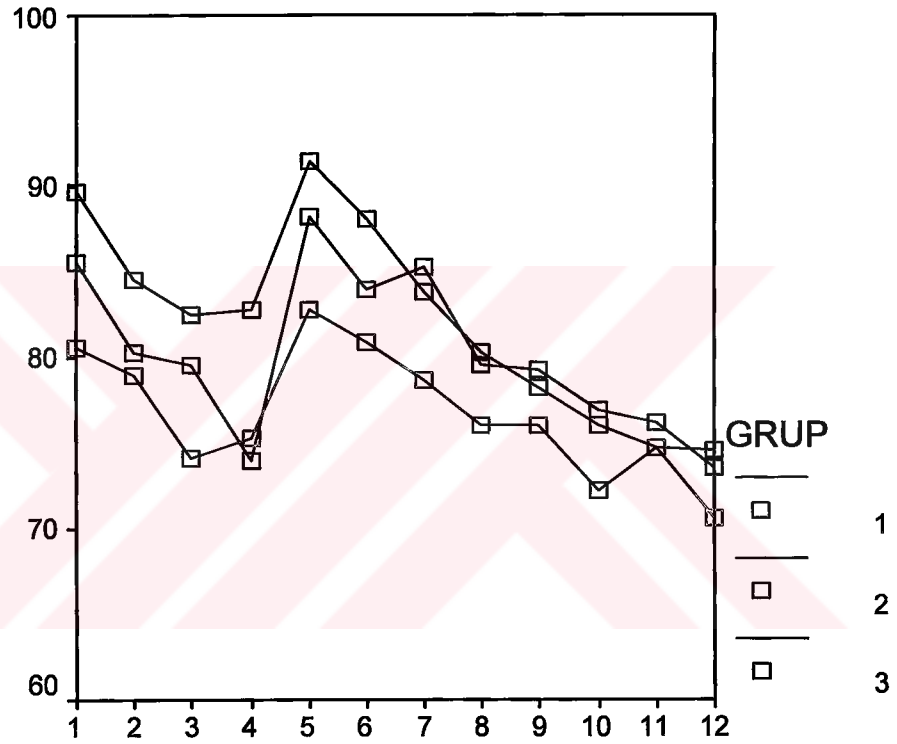
Gruplardaki BIS değerlerinin zamana bağlı değişiminde fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.4-1).



Şekil 4.4-1. BIS değerlerinin zamana bağlı değişimi. Grup 1: Abbott Propofol, Grup 2: Pofol, Grup 3: Propofol %1 Fresenius

4.5 Gruplardaki kalp hızı değerlerinin zamana bağlı değişimi

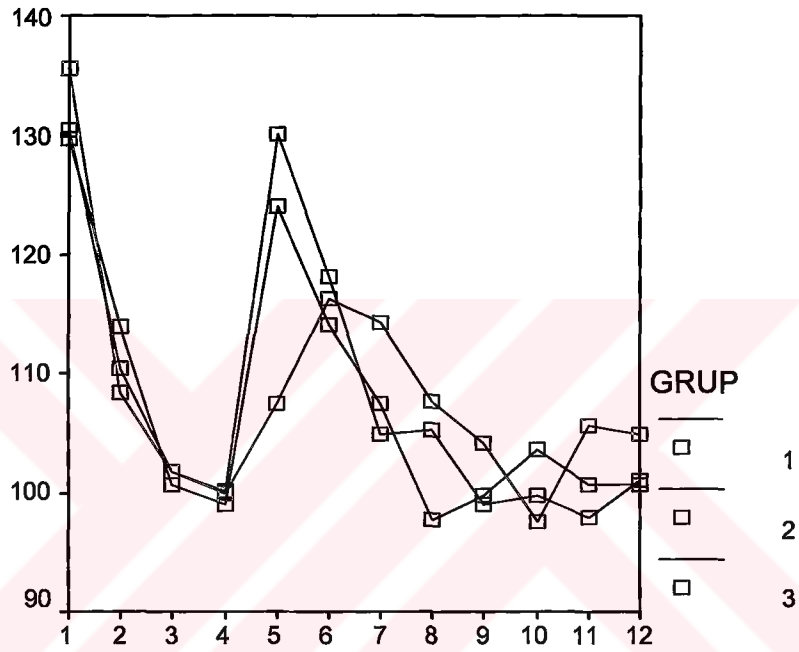
Gruplardaki kalp hızı değerlerinin zamana bağlı değişiminde fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.5-1).



Şekil 4.5-1. Kalp hızı değerlerinin zamana bağlı değişimi. Grup 1: Abbott Propofol, Grup 2: Pofol, Grup 3: Propofol %1 Fresenius

4.6 Gruplardaki sistolik kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişimi

Gruplardaki sistolik kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişiminde fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.6-1).

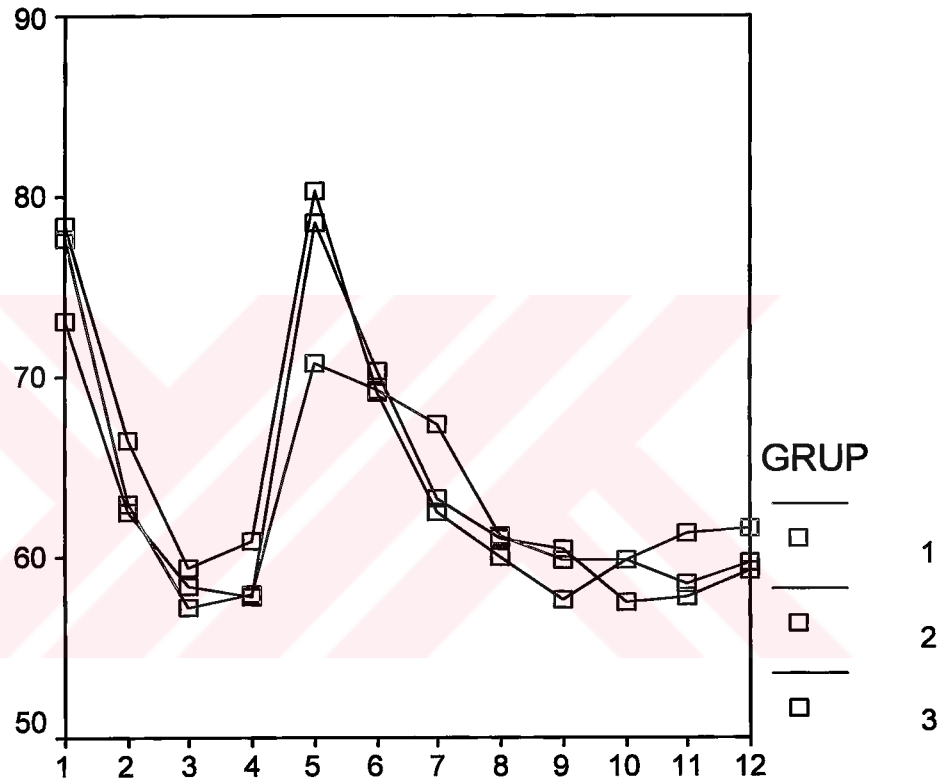


Şekil 4.6-1. Sistolik kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişimi. Grup 1: Abbott

Propofol, Grup 2: Pofol, Grup 3: Propofol %1 Fresenius

4.7 Gruplardaki diastolik kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişimi

Gruplardaki diastolik kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişiminde fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.7-1).

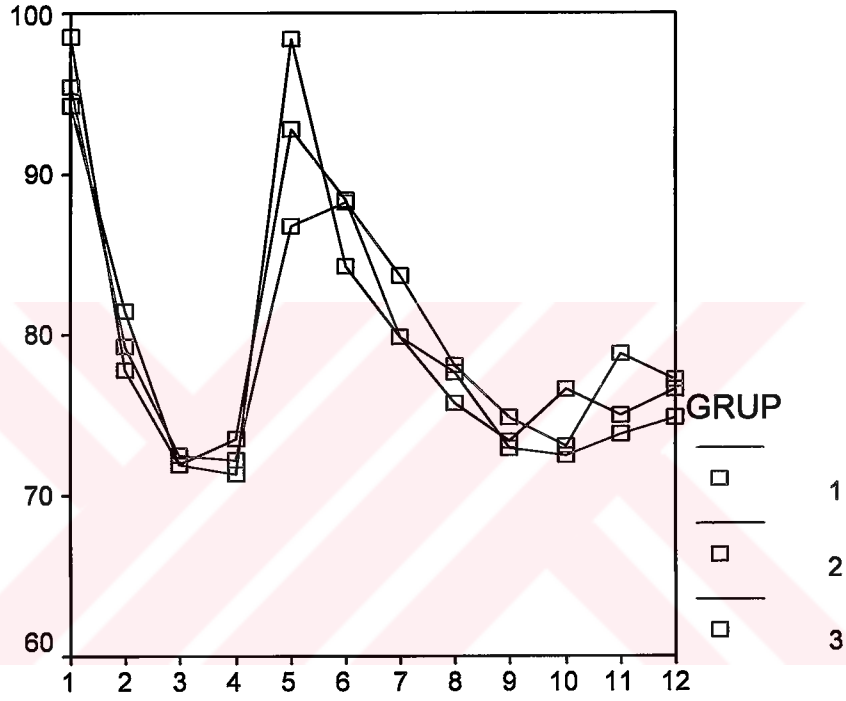


Şekil 4.7-1. Diastolik kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişimi. Grup 1:

Abbott Propofol, Grup 2: Pofol, Grup 3: Propofol %1 Fresenius

4.8 Gruplardaki ortalama kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişimi

Gruplardaki ortalama kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişiminde fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (şekil 4.8-1).



şekil 4.8-1. Ortalama kan basıncı değerlerinin zamana bağlı değişimi. Grup 1:

Abbott Propofol, Grup 2: Pofol, Grup 3: Propofol %1 Fresenius

5. TARTIŞMA

Propofol kısa etkili, yağda çözünürlüğü yüksek olan iv. bir anestezi ajanıdır. Başta günlük cerrahi işlemleri olmak üzere, elektif cerrahilerde propofol sıklıkla kullanılmaktadır (74).

Günümüzde propofolün patent süresi dolduğu için diğer jenerik formüller de piyasada bulunmaktadır (5). Bu da ilacın fiyatında belirgin azalmaya neden olmuştur. Yeni propofol emülsiyonları prospektüs içerikleri aynı olmasına rağmen bir çok anestezi doktoru tarafından tereddütlerle karşılanmaktadır, çoğu anestiyolog yeni çıkan propofol emülsiyonlarının, önde gelen ilaç firmalarının ürünleri kadar iyi olmadığını düşünmektedir. Fakat sorgulandıklarında, yeni emülsiyonlara karşı olmalarının temelinde bilimsel bir karşılaştırmadan çok sadece “kötü hisler” duydukları görülmüştür.

Bu nedenlerle piyasada bulunan propofol emülsiyonlarını karşılaştırmak amacıyla çift kör, randomize bir çalışma planladık. Sonuçlarımız bu üç ticari propofol preparatı arasında BIS değerleri, hemodinamik parametreler, enjeksiyon ağrısı ve indüksiyon kalitesi açısından fark olmadığını göstermektedir. Literatürde de değişik hasta grupları ve parametrelerle yapılan farklı ticari propofol preparatlarının karşılaştırılmasında da benzer şekilde preparatlar arasında fark bulunmamıştır (1,5,75).

Piyasada bulunan 20 cc'lik 5 adet propofol ampulünün ecza depolarından alınan Temmuz-2005 fiyatları: Propofol %1 Fresenius, 29.790 TL, Pofol , 27,680 TL'dir. Abbott Propofol çalışma yapıldıktan sonraki dönemde artık piyasada bulunmamaktadır.

Bispektral indeksin plazma propofol konsantrasyonları ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (76,77,78). Propofol anestezisi ve sedasyonunda BIS değerleri hipnotik seviyenin monitorizasyonu amacıyla kullanılmaktadır (76,77,78). Biz de çalışmamızda farklı propofol preparatlarının hipnotik düzeylerini

karşılaştırmak ve indüksiyonda BIS değerlerini yaklaşık 50 düzeyine getirebilecek olan indüksiyon dozlarını karşılaştırmak amacıyla BIS kullandık. Yapılan çalışmalarda BIS değerinin yaklaşık 50 olduğu zamandaki propofol dozunun normalde kullanılan indüksiyon dozundan (2mg/kg) daha düşük olduğu belirtilmektedir (2,3). Bu amaçla yetişkin yaş grubu için önerilen maksimum propofol indüksiyon dozunu (2,5 mg/kg) 2,5 mg/sn hızla perfüzorle hastaya verirken, BIS değerinin yaklaşık 50 olduğu zamandaki propofol dozunu da kaydetmeyi planladık. Fakat ancak 90 hastanın 27'sinde bu dozu elde edebildik. Bunun nedeni BIS değerlerinin 15-30 sn önceki hasta EEG datasından elde edilmesi olabileceği gibi propofol uygulama hızının indüksiyon dozu üzerindeki kritik öneminden de kaynaklanabilir. Fakat bizim amacımız farklı ticari propofol preparatlarının klinik etkinliklerini propofolün rutinde kullanımına yakın şekilde karşılaştırmaktı ve sonuçta BIS değerleri, BIS yaklaşık 50 olana kadar geçen süre ve BIS yaklaşık 50 olduğundaki indüksiyon dozları açısından gruplar arası fark görülmedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak farklı ticari propofol preparatları arasında BIS değerleri, hemodinamik parametreler, enjeksiyon ağrısı ve indüksiyon kalitesi açısından fark olmadığı bulunmuştur. Doktorlar, hastalarına gereksiz sağlık harcamaları yaptırmadan, iyi klinik delillere dayanan en iyi sağlık hizmetini vermelidirler. Bu nedenle propofol preparatı seçiminde maliyet hesabı ön planda olmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Hypnotic and cardiovascular effects of proprietary and generic propofol formulations do not differ. *Canadian Journal of Anesthesia* 48:459-461 (2001)
2. Bispectral index monitoring is useful to reduce total amount of propofol and to obtain immediate recovery after propofol anesthesia Masuda T, Yamada H, Takada K, Sagata Y; Masui. 2002;51(4):394-9.
3. Assessing Propofol Induction of Anesthesia Dose Using Bispectral Index Analysis Gürses E, Sungurtekin H; *Anesth Analg* 2004;98:128 –31
4. Glass PS, Bloom M, Kears L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836–47.
5. Weksler N; Commercial Propofol Solutions: Is the More Expensive Also the More Effective? *Journal of Clinical Anesthesia* 13:321–324, 2001
6. Fragen RJ: Diprivan (propofol): A historical perspective. *Semin Anesth* 7:1, 1988.
7. Kay B, Rolly C: ICI 35 868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 28:303, 1977
8. Briggs LP, Clarke RSJ, Watkins J: An adverse reaction to the administration of disopropofol (diprivan). *Anesthesia* 37: 1099,1982
9. James R, Glen JB: Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. *JMed Chem* 23:1350, 1980.
10. SimonsPJ, Cockshott ID, Douglas EJ et al: Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of propofol (Diprivan) to male volunteers (abstract). *Postgrad Med J* 61:64, 1985.
11. Veroli P, O'Kelly B., Bertrand F et al: Extralhepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br JAnaesth* 68:183, 1992.

12. Gray PA, Park CR, Cockshott ID et al: Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. *Xenobiotica* 22:105, 1992.
13. Raouf AA, van Obbergh LJ, de Ville de Coyet J et al: Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: Possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 50:91, 1996.
14. Chen TL, Ueng TH, Chen SH et al: Human cytochrome P450 oxygenase system is suppressed by propofol. *Br J Anaesth* 74:558, 1995
15. Adam HK, Briggs LP, Ballar M et al: Pharmacokinetic evaluation of ICI 35868 in man: Single induction doses with different rates of injection. *Br J Anaesth* 55:97, 1983.
16. Kay NH, Sear JW, Upton J et al: Disposition of propofol in patients undergoing surgery: A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 58:1075, 1986.
17. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ et al: Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 60:146, 1988.
18. Gepts E, Camu F, Cockshott ID et al: Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 66:1256, 1987.
19. Schüttler J, Stoekel H, Scilvilden H: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 61:53, 1985.
20. Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 69:348, 1988.
21. Bailie CR, Cockshott ID, Douglas EJ et al: Pharmacokinetics of propofol during and after long term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br J Anaesth* 68:486, 1992.
22. Hughes MA, Jacobs JR, Class PSA: Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthesia. *Anesthesiology* 76:334, 1992.

23. Dyck JC, Varvel J, Hung O et al: The pharmacokinetics of propofol vs age. *Anesthesiology* 75:A315, 1991.
24. Servin F, Desmonts JM, Farinttir EA: Pharmacokinetics of given as a continuous infusion in a cirrhotic patient: Preliminary results. *Ann Fr Anesth Reanim* 6:228, 1987.
25. Morcos WE, Payne JP: The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad MedJ* 61:62,1985.
26. Leslie K, Daniel IS, Bjorksten AR et al: Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action atracurium. *Anesth Analg* 80:1007, 1995.
27. Marsh B, White MNM, Kenny CNC: Phannacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br JAnaesth* 67:41, 1991.
28. Bailey JM, Mora CT, Shafer SL: Phannacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization: The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Croup. *Anesthesiology* 84:1288, 1996.
29. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF et al: The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches . *Anesthesiology* 80:104, 1994.
30. Murat I, Billard V, Vemois Jet al: Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns: Comparison of three data analysis approaches. *Anesthesiology* 84:526, 1996.
31. Sanna E, Garau F, Harris RA: Novel properties of hamameric beta 1 gamma-aminobutyric acid typeA receptors: Actions of the anesthetics investigations of the propofol and pentobarbital. *Mol Pharmacol* 47:213, 1995.
32. Hara M, Kai Y, Ikemoto Y: Enhancement by propofol of the gamma-aminobutyric acidA response in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology* 81:988, 1994.
33. Canavero S, Bonicalzi V, Pagni CA et al: Propofol analgesia in central pain: Preliminary clinical observations. *J NeuroI* 242:561, 1995.

34. Orser BA, Bertlik M, Wang LY et al: Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *Br J Pharmacol* 116:1761, 1995.
35. Yamakara T, Sakimura K, Shimoji K et al: Effects of propofol on various AMPA-, kainate- and NMDA-selective glutamate receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Neurosci Lett* 188:187, 1995.
36. Major E, Vemiquet AJW, Waddeii TK et al: A study of three doses of ICI 35 868 for induction and maintenance of anaesthesia. *Br J Anaesth* 53:267, 1981.
37. RollyG, VersichelenL, HuygheL et al: Effect of speed of injection on induction of anesthesia using propofol. *Br J Anaesth* 57:743, 1985.
38. ZacnyJP, Lichtor JL, CoalsonDW et al: Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology* 76:696, 1992.
39. Kelly JS, Roy RC: Intraoperative awareness with propofol-oxygen total intravenous anesthesia for microlaryngeal surgery. *Anesthesiology* 77:207, 1992.
40. McDonald NJ, Mannion D, Lee P et al: Mood evaluation and outpatient anesthesia. *Anaesthesia* 43:68, 1988.
41. Nelson VM: Hallucinations after propofol. *Anaesthesia* 43:170, 1988.
42. Cameron AE: Opisthotonos again. *Anaesthesia* 42:1124, 1987.
43. Glass PSA, Bloom M, Kears L et al: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 86:836, 1997.
44. Al Hader A, Hasan M, Hasan Z: The comparative effects of propofol, thiopental, and diazepam administered intravenously, on pentylenetetrazol seizure threshold in the rabbit. *Life Sci* 51:779, 1992.
45. Heavner JE, Arthur J, Zou J et al: Propofol vs. thiopental for treating bupivacaine induced seizures in rats. *Anesthesiology* 77:A802, 1992.
46. Deer TR, Rich GF: Propofol tolerance in a pediatric patient. *Anesthesiology* 77:828, 1992.

47. Boyle WA, Shear JM, White PF et al: Tolerance and hyperlipemia during long term sedation with propofol. *Anesthesiology* 73:A245,
48. Follette JW, Farley WJ: Anesthesiologist addicted to propofol. *Anesthesiology* 77:817,1992.
49. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD et al: Effects of Disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist* 36:60, 1987
50. Hartung HJ: Intracranial pressures after propofol thiopental administration in patients with severe head trauma. *Anesthesist* 36: 285,1987.
51. Hartung HJ : Effect of propofol on intracranial pressure. *Anaesthesist* 36:66, 1987
52. Ravussin P, Guinard JP, Ralley F et al: Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 43-37,1988
53. Gelb AW, Zhang C, Henderson SM: A comparison of cerebral protective effects of propofol, thiopental, and halothane in temporary feline focal cerebral ischemia. *Anesth Analg* 76:S115,1993.
54. Ridenour TR, Warner DS, Todd MM et al: Comparative effects of propofol and halothane on outcome from temporary midline cerebral artery occlusion in rat. *Anesthesiology* 76:807,1992.
55. Mirakhur RK, Shepherd WFI: Intraocular pressure changes with propofol (Diprivan): Comparison with thiopentone. *Postgrad Med J* 61:41,1985
56. Taylor MB, Grounds RM, Dulrooney PD et al: Ventilatory effects of propofol during induction of anesthesia: Comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 41: 816,1986
57. Aun C, Major E: The cardiorespiratory effects of ICI 35 868 in patients with valvular heart disease. *Anaesthesia* 39:1096,1984.
58. Grounds RM, Twigley AJ, Carli F: The hemodynamic effects of thiopentone and propofol. *Anaesthesia* 40 :735,1985
59. Al-Khudhairi D, Gordon G, Morgan M, et al: Acute cardiovascular changes following disoprofol: Effects in heavily sedated patients with coronary artery disease. *Anaesthesia* 37:1007,1982

60. McCollum JSC, Milligan KR, Dundee JW: The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia* 43:239, 1988.
61. Appadu BL, Strange PG, Lambert DG: Does propofol interact with D2 dopamine receptors? *Anesth Analg* 79:1191,1994.
62. Saiah M, Borgeat A, Wilder-Smith OH et al: Epidural-morphine-induced pruritus: Propofol versus naloxone. *Anesth Analg* 78:1110,1994.
63. Doze VA, Shafer A, White PF: Propofol-nitrous oxide versus thiopental-isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 69:63, 1988.
64. Heath PJ, Kennedy DJ, Ogg TW: Which intravenous induction agent for day surgery? A comparison of propofol, thiopentone, methohexitone and etomidate. *Anaesthesia* 43:365, 1988.
65. Fanard L, Van Steenberge A, Demeire X et al: Comparison between propofol and midazolam as sedative agents for surgery under regional anaesthesia. *Anaesthesia* 42(S):87, 1988.
66. Mackenzie N, Crant is: Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 42:3, 1987.
67. Mirakhur RK: Induction characteristics of propofol in children: Comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 43:593, 1988.
68. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology*. 1997;87:808-15.
69. Nieuwenhuijs D, Coleman EL, Douglas NJ, Drummond GB, Dahan A. Bispectral index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth Analg*. 2002;94:125-9.
70. Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998;89:323-33.
71. Kelley SD: Monitoring level of consciousness during anesthesia and sedation. A clinicians guide to the Bispectral Index. USA, 2003
72. Pain During Injection of Propofol: The Effect of Prior Administration of Butorphanol. Agarwal A, Raza M, *Anesth Analg* 2004;99:117-9

73. Shao X, Li H; Bisulfite-Containing Propofol: Is it a Cost-Effective Alternative to Diprivan™ for Induction of Anesthesia? *Anesth Analg* 2000;91:871–5
74. Johnston R, Noseworthy T, Anderson B, Konopad E, Grace M: Propofol versus thiopental for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1987;67:431–3.
75. Vabishchevich AV, Meshcheriakov AV: Experience in the clinical use of intravenous hypnotic pofol (propofol) in anesthetics of different duration *Anesteziol Reanimatol.* 2001 May-Jun;(3):13-6.
76. Singh H. Bispectral index (BIS) monitoring during propofol-induced sedation and anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1999; 16: 31–6
77. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980–1002
78. Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836–47.