

22410

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

ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA  
TİOPENTAL, ETOMİDAT VE PROPOFOL'UN  
KARŞILIKLI DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ YÖNETİCİSİ  
Yard. Doç. Dr. Adem BOYACI

Dr. Halit MADENOĞLU  
UZMANLIK TEZİ  
KAYSERİ -- 1992

T. C.  
Yükseköğretim Bakanlığı  
Dokümanizasyon Merkezi

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

22410

ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA  
TİOPENTAL, ETOMİDAT VE PROPOFOL'UN  
KARŞILIKLI DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ YÖNETİCİSİ  
Yard. Doç. Dr. Adem BOYACI

Dr. Halit MADENOĞLU  
UZMANLIK TEZİ  
KAYSERİ -- 1992



Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımın bütün safhalarında değerli katkılarıyla bana yön veren, her türlü yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen Sayın Hocalarım Prof. Dr. Şahin YARDIM'a , Yard. Doç. Dr. Adem BOYACI'ya, Yard. Doç. Dr. Özcan ERSOY'a ve biyokimyasal çalışmaları yapan Sayın Doç. Dr. Hatice PAŞAOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Halit MADENOĞLU

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
INTRAVENÖZ ANESTEZİKLER.....	4
TIOPENTAL.....	8
ETOMİDAT .....	14
PROPOFOL.....	20
MATERYAL ve METOD.....	26
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	35
SONUÇLAR.....	43
ÖZET.....	46
SUMMARY.....	48
KAYNAKLAR.....	50

## TABLO - ŞEKİL LİSTESİ

Tablo I	:	Hastaların guruplara göre ortalama yaş, ağırlık ve erkek-kadın dağılımı.....	28
Şekil I	:	İndüksiyon ncesi ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları .....	28
Şekil II	:	İndüksiyon sonrası ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları .....	29
Şekil III	:	Entübasyon sonrası ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları .....	30
Şekil IV	:	Guruplara göre nabız hızı değişiklikleri .....	30
Tablo II	:	Anestezi indüksiyonunda kardiovasküler cevap .....	31
Tablo III	:	Tiopental gurubunda Na, K, Ca değerleri .....	32
Tablo IV	:	Etomidat gurubunda Na, K, Ca değerleri .....	32
Tablo V	:	Propofol gurubunda Na, K, Ca değerleri .....	33
Tablo VI	:	İstenmeyen etkilerin guruplara göre dağılımı .....	33

## GİRİŞ VE AMAÇ

İdeal bir intravenöz anestezi ajanının hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlaması; vital fonksiyonlar üzerine etkisinin minimal olması; birikici etki göstermemesi; analjezik etkisi olması; hipersensitivite; enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, kusma gibi etkilerinin olmaması; stabil bir solüsyon halinde olması; tercihan sudaki solüsyonunun bulunması; inaktif metabolitlere yıkılması beklenir (33, 40, 45, 72, 133). Ancak henüz böyle ideal bir intravenöz anestezi ajanı yoktur. Bu yönde araştırmalar sürerken, yapılacak iş, bulunan ilaçlar içinde belli bir hasta ve girişim için en uygun olanın seçilmesidir.

Tiopental, günümüzde yaygın olarak kullanılan intravenöz anestezi ajandır. Ancak yarı ömrünün uzun olması, tekrarlanan dozlarda ve infüzyon şeklinde kullanımda birikici etki göstermesi, hipotansiyona yol açması, analjezik etkisi olmaması gibi etkileri nedeniyle ideal bir intravenöz anestezi ajanı niteliğinde değildir (19, 20, 32, 37, 40, 42, 45, 49, 50, 72, 93, 98, 103, 110). Etomidat, kardiovasküler ve solunum sistemi üzerine etkisi minimal olan, hızlı etkili, terapotik marjü geniş, sedatif-hipnotik bir ajandır (7, 13, 21, 32, 40, 45, 46, 52, 57, 72, 135). En önemli sakıncası geçici adrenokortikal supresyona neden olmasıdır (32, 40, 45, 57, 72). Propofol, son yıllarda kullanıma giren, hızlı etkili, birikici etki göstermeyen,

histamin salınımına neden olmayan, hafif analjezik etkili, buluntı-kusma gibi yan etkileri çok az olan, uyanmanın hızlı olduğu yeni bir intravenöz indüksiyon ajanıdır. Önemli yan etkileri, hipotansiyon ve enjeksiyon yerinde ağrıdır (3, 13, 19, 32, 34, 40, 41, 42, 45, 51, 65, 66, 72, 77, 78, 93, 116, 117, 119, 123, 128, 131).

Bu üç intravenöz anestezi ajanı, indüksiyonda ve trakeal entübasyonda meydana gelen hemodinamik değişiklikler, serum sodyum, potasyum ve kalsiyum değerleri üzerine olan etkileri ve istenmeyen etkileri yönünden değerlendirip, sonuçlarımızı literatür verileri ile tartışarak, belli bir hasta ve girişim için en uygun olanın seçilmesine yardımcı olacağı amacı ile araştırdık.



## GENEL BİLGİLER

Tarihçe: İlaçların genel anestezi sağlamak amacıyla intravenöz kullanılışları yeni değildir. İlk deneysel uygulama Wren tarafından köpeklere intravenöz opium verilmesi ile 1656'da yapılmıştır. Ancak bu daha çok kan dolaşımının araştırılmasına yönelik bir çalışma idi (40, 72). 19.yüzyıl ikinci yarısında anestezi sağlamak ve inhalasyon ajanlarını desteklemek için intravenöz morfin kullanılmıştır (72). Daha sonraları kloroform ve eter 1909'da Burkhardt, procain Breu, paraldehit 1913'de Noel tarafından intravenöz anestezi amacıyla denenmiştir (20). 1920'lerde alkol, tribometanol ve bir barbitürat olan pernoston kullanılmıştır (20, 72). 1930'da nembotal, 1932'de evipal intravenöz olarak kullanılmaya başlanmış, 1932'de heksobarbiton sentezlenmiş ve 1940'a kadar geniş bir şekilde kullanılmıştır (20).

İlk kez 1934'de Lundy ve Tovell tiopentali kullanmışlardır (20). Tiopental modern intravenöz anesteziklerin ilki olarak kabul edilmekte ve bu ajan 1934'den beri en popüler intravenöz anestezik olma özelliğini korumaktadır (40). Daha sonraki yıllarda ideal intravenöz anestezik arayışı devam etmiş, 1941'de Selye hayvanlarda steroidlerin anestezik etkilerini tespit etmiş, hayvanlara



intraperitoneal progesteron vererek anestezi etkiyi gözlemiştir. 1950'de Hoeffler ve Glaser, anestezi amaçla ACTH (adrenokortikotropik hormon) kullanmışlardır. Daha sonraları hidrokortison ve altesin steroid yapıda anestezi olarak kullanıma girmişlerse de günümüzde daha iyi ve daha etkin anestezi bulunması nedeniyle kullanılmamaktadırlar. 1950'de Helrich, Paper ve Rovenstein yeni bir tiobarbitürat olan suritali klinik kullanıma soktular. 1954'de Stoelting metoksitali, 1962'de Janssen nörolepsis amacıyla butirofenonları, 1963'de Corssen ve Domino nörolepsis amacıyla innovarı kullanmışlardır (20). 1970 yılında ketamin klinik kullanıma girmiştir (72). Daha sonraları ideale yaklaşma yönündeki çalışmalar sonucu günümüz anesteziinde etomidat, propofol gibi yeni intravenöz anestezi ve opioid grubundan alfentanil ve sufentanil gibi yeni preparatlar günümüz anesteziinde kullanıma girmişlerdir.

## İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLER

Bir çok ilaç tek başına veya kombine olarak bilinç kaybı ve geçici anestezi sağlamak üzere intravenöz olarak kullanılmaktadır. Intravenöz anesteziğin alışlagelmiş kullanım şekli, diğer anesteziğlerden önce, hızlı bir indüksiyon sağlamaktır. Daha az olarak da, tek veya tekrarlanan dozlarda, kısa süreli ve adale gevşemesi gerektirmeyen girişimlerin anesteziinde kullanılmaktadır (40). Bu ilaçların TIVA'de (total intravenöz anestezi), antagonistinin olmayışı ve uzun süreli uygulamalarda birikici etki göstermeleri, dozaj ve uygulamanın dikkatle yapılmasını gerektirmektedir. Ayrıca, ilaçların çeşitliliği, bunların hipnotik, analjezik, amnezik etkinliklerinin, sistemlere etkilerinin ve komplikasyonlarının farklı oluşu ilaç seçimine ayrı önem kazandırmaktadır (40, 45).

İdeal bir intravenöz anestezi için bulunması gereken özellikler şöyle özetlenebilir (33, 40, 45, 72, 132):

1- Hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku sağlamalı, tercihan bir kol-beyin zamanında etkili olmalıdır. İndüksiyonda istemsiz kas hareketleri ve hipertansiyon gibi eksitör etkileri minimum olmalıdır.

2- Kardiyovasküler ve solunum sistemi fonksiyonları, diğer sistem ve organlar üzerine minimal etkili olmalıdır.

3-Tercihan subanestezi dozlarında analjezik etkili olmalıdır.

4-Uyanma hızlı ve rahat olmalı, birikici etki göstermemeli, inaktif metabolitlerine yıkılmalıdır.

5-Histamin salınımına yol açmamalı, hipersensitivite, enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, kusma gibi etkilerinin olmaması gerekir.

6- Stabil bir solusyon halinde olmalı, tercihan sudaki solusyonu bulunmalı ve ucuz olmalıdır.

### **İntravenöz Anesteziklerin Uygulama Şekilleri**

1- **Anestezi İndüksiyonu:** Bir çok sakıncaları olmakla birlikte, üstünlükleri daha fazla olduğu için, halen hastaların büyük kısmında indüksiyon intravenöz anesteziklerle yapılmaktadır. Bu şekilde verilme ile inhalasyondaki boğulma hissi, anestezik maddenin hoşça gitmeyen kokusu, bilincin yavaş olarak kalkması, indüksiyonun uzun sürmesi gibi hastayı rahatsız edici sakıncalar olmaksızın, hızlı ve düzgün bir indüksiyon sağlanabilir. Patlama ve yanma riski yoktur. Atılımları pulmoner fonksiyona bağlı değildir. İntravenöz indüksiyon yapılırken, ilaç yavaş olarak ve uyku sağlayacak en az dozda verilerek yan etkileri en aza indirilmelidir.

İlacın kendisi veya katkı maddesine bağı tromboflebit, ekstrasvasküler veya intraarteriyel enjeksiyonlarda ciddi sorunlar ortaya çıkabilir. İlacın plazma düzeyi hızlı yükselir, bu özellikle genel durumu kritik hastalarda önemlidir. İlaç vital merkezlere hızla ulaştığından apne ve hipotansiyon gibi belirtiler inhalasyon ajanlarından daha belirgindir. Bu etki kısa sürmekte ise de kardiovasküler rezervi sınırlı olan hastalarda kullanımı sınırlayıcı niteliktedir. Kardiak sfinkter ve diğer koruyucu refleksler de hızla deprese olduğundan, intravenöz anestezi ile regürjitasyon ve aspirasyon olasılığı inhalasyon anestezi klerinden fazladır. İstemsiz kas hareketleri, öksürük, hıçkırık, laringospazm da gelişebilir. Bunlara ek olarak intravenöz enjeksiyonun kendisine ait sorunlarda görülebilir.

**2- Total İntravenöz Anestezi:** Inhalasyon anestezi klerinin toksik etkileri, tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, ortam havasını kirletmesinin çalışanları etkilemeleri gibi sakıncaları dikkate alınarak, büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde de ağırlıklı olarak intravenöz anestezi k kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu yöntem hızlı, kolay ve güvenilir bir anestezi sağlarken genellikle daha ekonomik de olmaktadır. Birikici etki üzerinde durulması gereken en önemli konudur. Hedef infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek, belirli bir plazma düzeyi sağlamaktır.

**3- İnhalasyon Anestezi kleri İle Birlikte:** Birikici etkisi olmayan intravenöz anestezi kler indüksiyon dozundan sonra tekrarlanan dozlar veya infüzyon şeklinde, azot protoksit gibi zayıf inhalasyon anestezi kleri ve kas gevşeticilerle birlikte kullanılabilirler. Anestezi k ilaçların birbirlerinin eksikliklerini tamamlayacak şekilde ve daha az dozlarda kombinasyonu ile elde edilen dengeli anestezi giderek daha çok benimsenmektedir. Burada hipnoz,, intravenöz ve/veya inhalasyon anestezi ği ile, analjezi ve istenmeyen reflekslerin önlenmesi narkotik analjeziklerle, kas gevşemesi de kas gevşetici ilaçlarla sağlanmaktadır.

**4-Tek Anestezik Ajan Olarak:** Küçük girişimlerde kullanılabilirler. Ketamin ve daha az olmak üzere propofol dışında analjezik etkileri yoktur. Bu nedenle postoperatif ağrı sözkonusu olacaksa analjeziklerle kombine edilmelidir.

**5- Sedasyon ve Konvülsiyon Kontrolü:** İntravenöz ajanlar, tanısal girişimler, bölgesel anestezi veya yoğun bakımda sedasyon sağlamak amacı ile ve status epileptikusda veya lokal anesteziklere bağlı konvülsiyonların kontrolünde de kullanılabilirler ( 20, 33, 40, 45).

### **İntravenöz Anesteziklerin Sınıflandırılması:**

Bir çok sınıflandırma yapılmakla birlikte, bugün en geçerli sınıflama etki şekli ve kimyasal yapılarına göre yapılmaktadır (33, 40). Buna göre:

- 1- Barbitüratlar (Tio ve metil türevleri)
- 2- Narkotik analjezikler (Morfin, dolantin, fentanil, alfentanil, sufentanil)
- 3-Nöroleptik, sedatif ve hipnotikler (Butirofenon ve benzodiazepinler)
- 4- Steroidler (Altezin, Minaksolon)
- 5- Aromatik bileşikler (Öjenol ve Fensiklidinler)
- 6- Diğerleri (Etomidat, Propofol, Alkol, Hemicurium, GABA)

## TİOPENTAL

Barbitüratlar, günümüzde en çok kullanılan intravenöz anestezipler olup, barbitürik asidin sodyum tuzlarıdır (40). Barbitürat türevleri etki sürelerine göre gruplara ayrılır, anestezide kullanılanlar çok kısa etkili olan tio ve metil türevleridir. Tiopental bu grubun temsilcisidir (20, 40) ve pentobarbitonun sülfür analogudur (72). Tiopental, açık sarı renkte, acı lezzette ve hafif kükürt kokulu, higroskopik bir tozdur (20). Sodyum tuzu suda kolaylıkla çözünür (20, 32, 40, 72, 93). Solusyon hazırlandığında stabilitesi kısa sürelidir (yaklaşık 24 saat), bunun için kullanmadan önce taze hazırlanmalıdır (33, 72). Solusyonun niteliklerini, atmosferik CO<sub>2</sub> mevcudiyetinde dahi koruyabilmesi için, % 6 NaHCO<sub>3</sub> ilave edilir (20). Preparat % 2,5 luk olarak hazırlanır, solusyon pH'sı 10,6'dır (20, 72).

### Sistemler Üzerine Etkisi:

#### Merkezi Sinir Sistemi

Tiopentalin anestezi dozunun intravenöz olarak verilmesini izleyen 30--40 saniye, yani bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde bilinç kaybolur (33, 37, 40, 50, 72, 103, 124). Barbitüratların merkezi sinir sistemine geçişleri yağda eriyebilirliği ile korelasyon gösterir. Lipid-kan eriyirlik katsayısı yüksektir (72). Etkisi beyin sapındaki retiküloaktivatör sistemin depresyonu sonucu ortaya çıkar (40). Etki iki yolla meydana gelir; birincisi inhibitör transmitterlerin sinaptik etkilerinin hızlandırılması, ikinciside eksitator nörotransmitterlerin sinaptik etkilerinin blokajı ile olur (10, 45, 119).

Küçük dozlardan sonra ortaya çıkan eksitasyon, bu dozlarda ilk olarak inhibitör merkezlerin deprese edilmesi ile hastanın daha yüksek kontrol mekanizmalarının etkisinden kurtulması sonucu ortaya çıkmaktadır (40). Tiopental etkisi altında pupiller küçük veya normal çapta, göz küresi sabit ve santral konumda, kirpik ve tendon refleksleri deprese edilir (40, 135).

Hipnotik dozlarda beynin oksijen tüketimi yaklaşık olarak % 21 oranında azalır (93). Klinik dozlarda kafa içi basıncını azaltır ( 20, 32, 40, 45, 67, 72). Mekanizması; beyin metabolizmasındaki azalma, oksijen tüketimini azaltır bu da beyin damarlarında vazokonstrüksiyona neden olur. Beyin kan akımındaki azalma sonucu beyin kan volümü azalır ve kafa içi basıncı düşer. Beyin kan akımındaki azalma sonucu beyin perfüzyon basıncı artar bundan dolayı kafa içi basıncı artmış hastalarda önerilmektedir (45, 87).

Tiopentalin analjezik etkisi yoktur. Subanestezi dozlarında veya büyük dozlardan sonraki ayılma döneminde ağrıya duyarlılığı artırır. Akut olarak gelişen bir toleransa bağlanan bu fenomene antanaljezi veya hiperanaljezi denmektedir (20, 33, 40, 45, 72). Subanestezi dozlarında, deneysel olarak oluşturulan ağrı üzerine hipoanaljezik etkili olduğu da bildirilmiştir (3). Küçük dozlarında azotprotoksit veya dolantin analjezik etkisini ortadan kaldıracaktır (40,93). Cerrahi uyarı altında, anestezi sağlamak için verilen ek doz uyarı kesildikten sonra, tehlikeli derecede solunum depresyonuna ve anesteziden uyanmanın gecikmesine neden olacaktır. Bu nedenle dozu artırmak veya tekrarlamak yerine, analjezikler veya N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> verilmesi aşırı dozajı ve uzun anesteziden korunmayı sağlayacaktır (32, 40, 42, 45, 72).

Tiopentalin belirgin antikonvülsan etkisi nedeniyle tedaviye cevap vermeyen status epileptikus tedavisinde kullanılır (20, 40, 93),

### **Kardiovasküler Sistem**

Tiopentalin doza bağlı olarak myokard üzerine direkt depresan etkisi vardır ( 40, 45, 72, 93, 107, 135). Koroner kan akımını, kalp hızını ve myokardın oksijen tüketimini artırır (45). Myokard üzerine olan depresif etkiden dolayı kan basıncında geçici düşme, kalp hızında artış (19, 33, 37, 42, 45, 49, 50, 98, 102, 110) ve atım hacminde azalma meydana gelir (7, 40, 45, 93, 130, 135). Total periferik direnç üzerine çok az etkisi vardır, venöz tonus da azalmaya bağlı olarak venöz dönüş azalır. Damarlar üzerine olan bu etki hem merkezi sinir sistemi etkisi hem

de venöz düz kaslar üzerine direkt etki ile meydana gelir (45, 93, 135). Pulmoner kapiller wedge basınç, santral venöz basınç, pulmoner arter basıncı, kardiyak indeksde hafif düşme meydana gelir (91, 134).

Baroreseptörler etkilenmez fakat sempatik sistem aktivitesi azalmıştır. Plazma katekolamin konsantrasyonunda artış meydana gelmez ve kalbi adrenaline karşı sensitize etmez (135).

EKG'de (elektrokardiyografi), QT intervalinde önemli derecede uzama meydana getirmektedir. QT intervalinde uzama anestezi altında ani ölümlere yol açabilmektedir. Konjenital veya kazanılmış QT uzamalarında dikkatli kullanılmalıdır (94, 115). Hipoksi veya hiperkapni olmadıkça ritm bozukluğu görülmez (40, 93, 135).

Anestezi indüksiyonunda laringoskopi ve trakeal entübasyona kardiovasküler cevabı önleyememektedir. Laringoskopi ve trakeal entübasyonu takiben kalp hızı ve kan basıncında belirgin artış meydana gelmektedir (1, 19, 26, 56, 66, 70, 75, 91, 103, 109, 124, 130, 135).

### **Solunum Sistemi**

Tiopental, doza bağlı olarak medüller merkezlere direkt depresan etki ile solunumun hem sayısını ve hem de derinliğini azaltır (40, 60, 72, 93), indüksiyon dozlarında apne gelişebilir (4, 36, 37, 42, 52, 110, 123, 124). Anestezi derinliğine paralel olarak, solunum merkezinin CO<sub>2</sub>' de duyarlılığı azalır ve derin anestezi altında solunum, hipoksinin karotid cisme etkisi ile sürdürülür (40, 72, 93, 135). Cerrahi uyarı solunum şeklini etkiler, uyarı depresan etkiyi azaltır (87, 135).

Larinks refleksleri, tiopental anestezisi derin düzeylere ininceye kadar deprese olmaz (20, 24, 71, 82, 95, 135), bu nedenle de anestezinin yüzeysel olduğu durumlarda yakın veya uzak bir uyarım larinks spazmına yol açabilir. Eğer kronik bronşit veya astım gibi hazırlayıcı bir neden varsa tiopental laringospazm veya

bronkospazmı davet edebilir fakat tek başına böyle bir durum yaratmaz (20, 135). Tiopentalin hava yolu irritabilitesini arttırdığı, bunun da ilacın sempatik sistemden çok parasempatik sistem üzerine olan etkisinin daha fazla olduğundan meydana geldiği ileri sürülmektedir (72, 93).

### **Diğer Etkileri**

İndüksiyon dozlarında karaciğer fonksiyonları üzerine belirgin etkisi yoktur. Yüksek miktarlarda ve uzun süreli kullanımlarda dahi hepatic fonksiyonlarda önemli değişiklik gözlenmemiştir (135). Klinik olarak tiopentalin detoksifikasyonunda karaciğer önemli rol oynamaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda standard dozlarda etkisi uzamaktadır (93).

Normal dozlarda böbrek kan akımında azalma ve glomerüler filtrasyon hızında azalma meydana gelir (93). Tiopental anestezisi süresince idrar atılımı azalır, bu antidiüretik hormon salgılanmasına neden olması ve antidiüretik hormonun dolaşım üzerine yaptığı etkiden dolayı olmaktadır (93, 135).

Tiopental uterus kontraksiyonlarını etkilemez ancak, plasentayı geçerek fetüsde depresyona neden olur (40, 45). Depresyon derecesi anneye verilen doza, anestezinin başlaması ile bebeğin doğumu arasında geçen süreye ve bebeğin matüritesine bağlıdır (20, 101). Tekrarlanan dozlarda infantta depresyon belirgindir (101).

İskelet kasında geçici, hafif gevşeme yapar, bu anestezinin başlangıcında görülür (135). Motor son plakta zayıf bir kürar benzeri etkide bulunur, ancak klinik olarak bu etki fazla belirgin değildir (20).

Plazma potasyum düzeyinde, enjeksiyondan 2-3 dakika sonra başlayan, 10. dakikada kaybolan bir düşmeye neden olması süksinilkolin kullanıldığında bir avantaj sağlar (40).



Bir miktar histamin salınımına yol açabilir. Vücudun üst kısmında ürtiker tarzı döküntüler olabilir (32, 40, 45, 72).

Göz içi basıncını düşürür (14, 26, 40, 44, 73, 81, 98). Ancak entübasyondaki göz içi basınç artışını önleyememektedir (44, 73, 81).

Tiopental' in vitro olarak yüksek dozlarda ACTH'ya kortizol cevabını inhibe etmektedir, fakat anestezide kullanımda cevap normaldir (48).

Özellikle %2,5'dan daha yoğun solusyonların yanlılıkla damar dışına verilmesi şiddetli ağrı ve doku nekrozuna yol açabilir. Yanlılıkla intraarteriyel verilimde kolda omza vuran çok şiddetli ağrı hissedilir. İlaç yoğunluğuna bağlı olarak, arteriyel spazm, kolun renginde solukluk, radial nabzın kaybolması, vazomotor kollaps ve bilinç kaybı gelişir. Tedavide iğne çekilmeden aynı yerden procain, papaverin veya tolazolidin verilmelidir. Brakial veya stellat ganglion blokajı yapılır. Heparinize edilmelidir. Nadiren flebit veya tromboz gelişebilir (20, 32, 40, 45, 72 ). Hıçkırık, öksürük, istemsiz kas hareketleri, bulantı-kusma, enjeksiyon yerinde ağrı ve postanestezik titremede az oranda görülebilir (4, 9, 36, 37, 40, 42, 49, 103, 124).

#### **Dağılım-Metabolizma-Atılım**

Tiopental verildikten sonra dokulardaki dağılımı, o dokunun perfüzyonu ile ilişkilidir. Verildikten bir dakika sonra beyin, myokard, portal ve renal dokular gibi perfüzyonu fazla olan organlarda verilen dozun yaklaşık % 55'i bulunur, bunlar vücut kütlelerinin yaklaşık % 6'sını oluştururlar. Geri kalan miktarın % 12'si plazmada, % 5'i yağ dokusunda, % 28'i kas, bağ doku, kemik, akciğer, cilt gibi düşük perfüzyonlu organlardadır. Enjeksiyondan 30 dakika sonra yüksek perfüzyonlu organları terkederek tiopentalın % 80'i düşük perfüzyonlu organlara, geri kalanı da yağ dokusuna redistrübe olur. Bir kaç saat sonra ilaç yağ dokuda büyük miktarlarda depolanır. Bu nokta tekrarlanan dozların klinik etkisini

arttırması yönünden önem taşır (20, 40). Dolaşımında yüksek oranlarda plazma proteinlerine bağlanır (7, 20, 32, 45, 72).

Tiopentalin tamamı vücutta metabolize olur, % 0,3'ü idrarla değişmeden atılır (20, 93). Karaciğerde oksidasyon, N-dealkilasyon, desülfürasyon ve barbitürik asit halkasının tahribi ile çoğu inaktif, suda eriyen ve idrarla atılan metabolitlere yıkılır (20, 40, 45, 93).

### **Klinik Uygulama ve Dozaj**

İndüksiyon için % 2,5-5'lik solusyondan 4-7 mg/kg, infüzyon için % 0,4-1'lik solusyondan veya diğer ilaçlara ek olarak % 0,1'lik solusyondan klinik belirtilere göre verilir (20,40). Hipnotik doz, anestezi dozunun yaklaşık 1/3 ü, anestezi doz letal dozun 1/2 sine eşittir. Hipnotik doz 1-2 mg/kg dır (93). Solusyon yoğunluk, ısı ve ışık durumuna bağlı olarak beklemekle bozulur. Bulanık solusyonlar atılmalıdır. Kuvvetli alkali olduğu için asitlerle dolayısıyla bir çok analjezik, fenotiazinler, adrenalin, noradrenalin ve kininle uyuşmaz. Süksinilkolin ile çökelti oluşturur (40).

İndüksiyon dozu yaşlılarda ve kadınlarda düşük tutulmalıdır. Çocuklarda daha fazla ilaç gerekebilir. Enjeksiyon hızı önemlidir. Çok yavaş verilmesi ile eksitasyon ortaya çıkabileceği gibi, çok hızlı verildiğinde apne ve hipotansiyon yapabilir. 30-45 saniye içinde enjeksiyon en uygunudur. Uyanmanın gecikmemesi için total doz 1 gr geçmemelidir. Uyanma hızlı ve düzenlidir, ancak ağırlı bir girişimden sonra huzursuzluk görülebilir (40).

Anestezi indüksiyonu dışında, dengeli anestezide, regional anestezide yardım amacıyla, narkoanalizde, elektrokonvülsif tedavide ve konvülsiyon tedavisinde kullanılabilir (20, 32, 40, 45, 58, 72).

Spesifik kontrendikasyonlar; şiddetli kanama, şok, hipovolemi; şiddetli kardiyak dekompanseasyon veya periferik dolaşım yetmezliği; ağır üremi; porfiri; ağır pulmoner hastalık; barbitüratlara aşırı duyarlılık öyküsü; status astmatikus ve fenilketonüridir (20, 32, 33, 40, 45, 72). Dikkatli ve küçük dozlarda kullanılması gereken durumlar; hipovolemi, anemi, üremi gibi etkisinin uzayabileceği durumlar, hipoproteinemi, myokard yetmezliği, adrenal korteks yetmezliği, myastenia gravis, miyotonik distrofi, ağır elektrolit dengesizliği, gebelik, debilité, malnütrisyon, bazı endokrin bozukluklar (addison, miksödem, ciddi diabetes mellitus) ve antabus kullanan kronik alkoliklerdir (20, 32, 40, 45, 72).

## ETOMİDAT

Etomidat, bir imidazol türevi olup, 1964 yılında sentezlenmiş, klinik kullanıma ilk kez 1972 yılında girmiştir (32, 45, 57). Kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine etkisi çok az olan, hızlı etkili GABA (gama amino bütirik asit) reseptör stimülanı, terapötik marjı geniş, sedatif-hipnotik bir ajandır (52). Kimyasal yapı olarak diğer hipnotiklerden farklı bir yapıdadır (20, 72). Beyaz kristalize toz halinde olup, suda erir, sudaki solusyonu stabil değildir. Propilen glikollü preparatları kullanılmaktadır (32, 40, 45, 57, 72). Bu preparat iki yıl oda ısısında stabil kalır (32, 40, 45). İki izomeri mevcuttur, hipnotik aktif olan dekstro izomeridir (32, 45). Propilen glikollü solusyon suda erimez, hafif baziktir (32). Bolus dozlarda veya infüzyon şeklinde kullanılabilir. Tiopentalé göre 26 kat daha potentdir ve terapötik marjı 6 kat daha geniştir (53, 106). Tekrarlanan dozlarda tolerans görülmez (53),

## Sistemler Üzerine Etkisi

### Merkezi Sinir Sistemi

Etomidatın merkezi sinir sistemi üzerine primer etkisi hipnoz sağlamasıdır. İndüksiyon dozunda (0,3 mg/kg), bir kol- beyin zamanında uyku sağlar. Hipnotik etki 5-15 dakika sürer, fakat bu süre doza bağlıdır (32, 40, 57). Analjezik etkisi yoktur (32, 40, 45, 53, 57, 106). Etkisinin GABA reseptör stimülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir, zira etkisi GABA antagonistleri ile ortadan kalkmaktadır (45).

Kafa içi basıncını, beyin kan akımını, ortalama arteriyel kan basıncını değiştirmeden azaltır (32, 40, 45, 72). Kafa içi basıncı artmış hastalara 0,2-0,3 mg/kg dozlarda verildiğinde beyin kan akımı, beynin oksijen tüketimini ve kafa içi basıncını azaltır (32, 40, 45, 59, 67, 72). Bu dozda ortalama arter basıncı üzerine minimal etki yapar, böylece serebral perfüzyon basıncı korunur veya artar. Bu değişiklikler beyin oksijen gereksiniminin karşılanmasında net bir iyileşme sağlar (57) Etomidat etkisi altında serebral damarların CO<sub>2</sub> de cevabı korunur. Etomidat kafa içi basıncı artmış hastalarda etkisinin devamını sağlamak için yüksek infüzyon dozlarında kullanmak gerekir. Ancak uzun süreli infüzyona bağlı olarak da morbidite ve mortalite artmaktadır (57, 68).

Etomidat anestezisinde yüksek insidansda myoklonik hareketler gözlenir (32, 40, 45, 54, 57, 72, 123). Myoklonik hareketler, elektro ensefalografide epileptiform deşarjlarla birlikte değildir (40, 57). Myoklonik hareketler beyin sapı ve derin beyin yapılarının aktivitesi sonucu oluşmaktadır (45, 53, 57). Etomidat doza bağlı olarak kortikal somatosensoryel uyarılma potansiyellerinin amplitüd ve süresini arttırır. Beyin sapı uyarılma potansiyellerini etkilemez (45, 57). Etomidatın eksitatör etkisi, indüksiyondan önce veya premedikasyonda opioidlerin verilmesi ile azaltılabilir (9, 32, 52, 54, 82, 108). Hayvanlarda elektriksel

ve kimyasal olarak oluşturulan konvülsiyonlarda antikonvülzan etkisi gösterilmiştir. İnsanlarda status epileptikus tedavisinde başarılı sonuçlar alınmaktadır (57). Ancak kraniotomi yapılacak epileptik hastalarda epileptiform aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (108).

### Kardiovasküler Sistem

Etomidatın en büyük avantajlarından biri kardiovasküler sistem fonksiyonları üzerine etkisinin minimal olmasıdır. İndüksiyon dozunda (0,3 mg/kg) ortalama arter basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı, santral venöz basıncı, stroke volümü ve sistemik vasküler direnci çok az miktarlarda azaltır (7, 13, 32, 45, 57, 72, 85, 134). Hemodinamik stabilite sağlaması nedeniyle kardiovasküler hastalığı olanlarda önerilmektedir (7, 21, 45, 57). İnfüzyon şeklinde kullanımında da hemodinamik parametrelerde minimal değişiklikler meydana getirir (46, 57). İndüksiyon dozunda veya infüzyon şeklinde miyokard kan akımını ve oksijen tüketimini % 50 yakın oranlarda azaltır (32, 45). İndüksiyonda hemodinamik stabilite sağlamasına rağmen laringoskopi ve trakeal entübasyonda sempatik cevabı önlemez (1, 13, 32, 40, 45, 52, 57, 66, 103). Bu değişiklikler tiopentale göre daha azdır (57, 66). Rahat bir indüksiyon ve entübasyon için opioid veya inhalasyon anestezikleri ile kombine edilmelidir (32, 45). Vagotonik etkisi olduğu bilinen droglarla kombinasyonda bazen bradikardi görülebilir (72).

### Solunum Sistemi

Kardiovasküler sistem üzerine olduğu gibi, solunum sistemi üzerine de etkisi minimaldir (40, 45, 57). Doza bağlı olarak solunum hızı ve tidal volümde azalma meydana getirir, nadiren apneye neden olabilir (40, 45, 52, 57). Apne insidansı premedikasyonla artar (57). Anestezi indüksiyonunda PaCO<sub>2</sub> de % 15'lik artış meydana getirir fakat PaO<sub>2</sub> de değişiklik olmaz. CO<sub>2</sub>'de solunum cevabını

deprese eder (45, 57). Apnenin nadiren görülmesi nedeniyle spontan solunum istenen durumlarda uygun bir ajandır (57). Öksürük ve hıçkırığa neden olabilir, insidansı narkotik veya benzodiazepin premedikasyonu ile azaltılabilir (57).

Normal veya reaktif solunum sistemi hastalığı olanlarda histamin salınımına yol açmaması nedeniyle "immünolojik olarak güvenli" bir anestezi ajanı olarak kabul edilmektedir (45).

### **Diğer Etkileri**

Etomidatın major dezavantajı, adrenokortikal fonksiyonlarda supresyon yapmasıdır (28, 32, 40, 45, 48, 57, 72, 85, 102). Adrenokortikal supresyon kısa süreli veya uzun süreli kullanımda görülebilir (45, 57, 102). Etomidat verilimi kesildiğinde normale döner yani etki reversibldir (32, 45, 57, 102).

Etomidat plazma pseudokolinesterazını inhibe eder. Düşük plazma pseudokolinesteraz aktivitesi olan hastalarda süksinilkolin etkisinde uzama meydana gelir (32, 40). İnhalasyon ajanlarına benzer olarak non-depolarizan nöromüsküler blokerlerin etkisini potansiyalize eder (32, 40, 45, 57).

Göz içi basıncını düşürür (14, 53, 57, 99). Bu etki muhtemelen hüner aközün dışı akımını kolaylaştırmakla ortaya çıkmaktadır (53). Göz içi basıncı, verildikten 30 sn. sonra % 30-60 oranında azalma yapar. Bu etki yaklaşık olarak 5 dk. sürer. Eğer infüzyona devam edilirse bu düşüş korunur. Göz içi basınçta azalma ile birlikte düşük frekanslı pandüler nistagmusda görülür (57).

Barbitüratlara benzer olarak, özellikle infüzyon şeklinde verildiğinde porfirijenik etkisi vardır (40, 57). Ancak porfirili hastalarda akut atak oluşturmadığı da ileri sürülmektedir (45). Yine de bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (32).

### **Dağılım-Metabolizma-Atılım**

Etomidat verildikten sonra vücuttaki dağılımı üç bölümde olmaktadır. İlk distrübisyon yarı ömrü 3 dk.'dır. Daha sonraki redistrübisyonu 29 dk. sürer. Eliminasyon yarı ömrü 2,9-5,3 saat civarındadır (45, 68). Uyanma merkezi sinir sisteminden redistrübisyon sonucu meydana gelir (40). Plazma proteinlerine % 75-90 civarında bağlanır (57). Büyük oranda da plazma albüminlerine bağlanır (32, 57). Plazma albümin düzeyindeki değişiklikler, pH veya diğer proteine bağlanan ilaçların varlığında serbest olan miktar artar ve böylece etomidat etkisi potansiyalize olur (32, 53).

Etomidat esas olarak karaciğerde ester hidrolizi ile metabolize olur (32, 45, 57). Az miktarda da plazma esterazlarınca hidrolize edilir (45, 57). Ester hidrolizi sonucu karboksilik asit ortaya çıkar, metabolik olarak inaktiftir (32, 40, 45, 57). Eliminasyon süresi karaciğer kan akımına bağlıdır (45). % 98'i inaktif metabolitler olarak atılır, bunun % 85'i idrarla, % 13'ü safra ile atılır. % 2'si idrarla değişmeden atılır (57).

### **Klinik Uygulama ve Dozaj**

Etomidat, hem indüksiyonda hem de anestezi idamesinde infüzyon şeklinde kullanılabilir. İndüksiyon dozu 0,2-0,4 mg/kg dır. Narkotik, benzodiazepin veya barbitüratlarla premedikasyon indüksiyon dozunu azaltır. 0,3 mg/kg etomidat verilmesini takiben, bir kol beyin zamanında hızlı anestezi sağlanır. Tek indüksiyon dozundan sonra anestezi yaklaşık 5-15 dk. kadar sürer. Tekrarlanan bolus dozlarda veya infüzyonla hipnoz süresi uzar. Etomidat ile uyanma hızlıdır. Küçük cerrahi girişimlerde, küçük doz fentanil ile birlikte kullanıldığında hem etomidat dozu azalır hemde uyanma daha hızlı olur (45, 57).

Etomidat başlangıçta yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılmış ancak kortikosteroid ve minerolokortikoid aktiviteyi inhibe etmesinden dolayı bugün uzun süreli kullanımda kontrendikedir (28, 32, 40, 45, 132). Kısa süreli sedasyonlarda popülaritesini korumaktadır (32, 45, 57, 87).

Çocuklarda, rektal olarak indüksiyonda kullanılabilir. 6,5 mg/kg dozunda 4 dk. içinde hipnoz sağlar. Bu yüksek dozlarda hemodinamik değişiklik veya uyanmada gecikme meydana getirmez. Rektal mukozada irritasyon yapmaz. Bu şekilde kullanımı yaygınlaşmamıştır (45,57).

Anestezi indüksiyonu ve idamesi dışında, bölgesel anesteziye yardım amacıyla, barbitüratlara karşı hipersensitivite ve allerji durumlarında, kafa içi basıncı artmış nöroşirürji hastalarında, kardiovasküler sistem hastalığı olanlarda ve intraoperatif fazla kan kaybı riski olan veya volüm replasmanı yapılamayan acil cerrahi girişimlerde kullanılabilir (7, 21, 32, 40, 45, 57, 72).

Etomidat kullanımında kesin kontrendikasyon yoktur. Ancak yan etkilerine bağlı olarak dikkatli kullanılması gereken durumlar; plazma pseudokolinesterazı inhibe ettiği için serum düzeyi düşük hastalarda süksinilkolin etkisi uzayabilir, porfiriyağa dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca adrenokortikal supresyon yapıcı etkisi nedeniyle yoğun bakımda ve infüzyon şeklinde uzun süreli kullanımı sakıncalıdır (40, 28 132). En önemli sakıncası özellikle küçük venlere tatbik edildiğinde neden olduğu ağrıdır (9, 32, 40, 45, 52, 72, 103). Daha çok ilk 6 saatte olmak üzere postoperatif bulantı-kusma insidansı yüksektir (32, 40, 45, 72, 82, 103).



## PROPOFOL

Propofol, kimyasal yapı olarak barbitürat, steroid, imidazol veya öjenol gibi ajanlara benzemeyen yeni bir intravenöz anestezi ajanıdır (45, 93, 119). Kimyasal yapı olarak 2,6 di-isopropil fenol olup klinik kullanıma ilk kez 1977 yılında girmiştir (40, 45, 72, 93). Başlangıçta Cremophor EL içindeki solusyonu kullanıma girmiş ancak allerjik reaksiyonlar ve enjeksiyon yerinde yüksek insidansda ağrı yapması nedeniyle terkedilmiştir (32, 40, 45, 72, 119, 133). Alternatif formülasyon olarak 1983'de, %10 soya yağı, % ,25 gliserol ve % 1,2 purifiye yumurta fosfatidi içindeki % 1'lik emülsiyonu hazırlanmıştır (32, 45, 72, 119, 133). Solusyonun pH'sı nötrale yakındır (pH 6-8,5). Hafif visköz, süt beyazlığında bir emülsiyondur (32, 40, 45). Yağ emülsiyonların intravenöz verilişlerinde dikkat edilmesi gereken kurallar propofol için de geçerlidir (32). İlaç 25 C altında saklanmalı, dondurulmamalı ve kullanılmadan önce çalkalanmalıdır (32, 40). Emülsiyon verilmeden önce diğer terapötik ajanlarla karıştırılmamalıdır. (32).

### Sistemler Üzerine Etkisi

#### Merkezi Sinir Sistemi

Propofol hızlı etkili bir indüksiyon ajanıdır. İndüksiyon dozlarında (2,0-2,5 mg/kg) bir kol beyin zamanında anestezi sağlar (32, 47, 77). Primer olarak hipnotiktir (45). Hipnotik etkinin süresi doza bağlıdır, indüksiyon dozlarında 5-10 dk. sürer (34, 45, 78). Subhipnotik dozlarda iyi sedasyon ve amnezi sağlar (17, 45, 111). Propofol, normal ve kafa içi basıncı artmış hastalarda kafa içi basıncını düşürür (45, 67, 93, 119). Kafa içi basıncı normal olan kişilerde kafa içi basıncını yaklaşık olarak %30 oranında azaltır (45). Serebrovasküler resistansta azalma meydana gelir (119). Beyin kan akımı ve oksijen tüketimi azalır (93, 146). Propofol infüzyonunda CO<sub>2</sub>'e karşı serebral cevap korunur (45, 67, 119). Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda kafa içi basıncını % 30-50 azaltır, birlikte serebral perfüzyon basıncında da belirgin düşüş meydana gelir. Bu istenmeyen bir etkidir (45, 67, 80).

Beyin cerrahisi ve yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılabilir. (17, 117).  
Ratlarda propofolun beynin korunma derecesini artırdığı gösterilmiştir (15).

EEG'de (elektroensefalografi) epileptijenik aktivite oluşturduğu tartışmalıdır (45). Barbitüratlardan farklı olarak antanaljezik değildir, hafif analjezik etkilidir (3, 11, 19, 40). Propofol verilmesinden sonra halüsinasyon ve opustotonus bildirilmiştir (45).

### **Kardiovasküler Sistem**

Anestezi indüksiyonunda propofolun en belirgin etkisi arteriyel kan basıncındaki düşüştür. Kardiovasküler sistem hastalığı olmayanlarda indüksiyon dozlarında sistolik ve diastolik kan basıncında belirgin düşüş görülür (13, 19, 41, 42, 45, 66, 119). Arteriyel basınçtaki bu düşüş, kardiak output ve sistemik vasküler resistansda azalma ile birlikte (7, 13, 31, 45, 109, 120, 130). İndüksiyon dozundan sonraki kan basıncındaki düşüş vazodilatasyon ve myokardial depresyona bağlıdır (45, 117). Sistolik kan basıncındaki düşme özellikle tekrarlanan dozlardan sonra ve yaşlı hastalarda daha belirgindir (34, 40).

Propofol, indüksiyon dozlarında baroreseptör aktivitesi ve santral sempatolitik mekanizmayı bozmamakta ve kan basıncındaki düşme ile birlikte kalp hızında belirgin değişiklik meydana getirmemektedir (80, 91, 119, 124, 133). Ancak kalp hızını azalttığı yönünde yayınlar mevcuttur (4, 22, 36).

Diğer intravenöz ajanların çoğundan farklı olarak, myokardial kan akımını ve myokardın O<sub>2</sub> tüketimini belirgin olarak azaltır (80, 133). Köpeklerde negatif inotropik etkisi olduğu gösterilmiştir (13). Koroner arter hastalığı olan hastalarda kullanıldığında myokardial laktat yapımını arttırır, bu nedenle bu hastalarda myokardial iskemi oluşturabileceği göz önünde tutulmalıdır (45, 133).

Anestezi indüksiyonunda kardiyak ritm bozuklukları genellikle görülmez (93, 119). Tiopentale göre EKG'de QT intervalinde uzama daha az olmaktadır. Konjenital veya kazanılmış QT intervali uzamalarında tiopentale göre daha uygundur (94, 116). İndüksiyonda tek başına kullanıldığında laringoskopi ve trakeal entübasyona kardiovasküler cevabı önleyememektedir (18, 19, 119). Plazma noradrenalin düzeyini arttırdığı (27, 114, 132) ve arttırmadığı (19) yönünde yayınlar mevcuttur.

### **Solunum Sistemi**

Propofol solunum sistemini barbitüratlara benzer olarak deprese eder (45, 119). İndüksiyonda apne insidansı ve süresi ilacın dozu, verilmiş hızı ve premedikasyona bağlı olarak değişir (45, 72). Uzamış apne insidansı diğer intravenöz anesteziyelere göre propofol ile daha siktir (37, 45, 54, 110, 123, 124). Apne genellikle tidal volümde azalma ve takipneyi takiben gelişir (32, 40, 45, 93, 119, 133).

İndüksiyon dozlarında PaCO<sub>2</sub> % 13-22 oranında artar ve pH düşer. PaO<sub>2</sub>'de belirgin bir değişiklik meydana gelmez. Çeşitli infüzyon dozlarında propofol ile anestezi idamesi sağlanan hastalarda PaCO<sub>2</sub> artmakta fakat bu artış klinik olarak kabul edilebilir sınırlarda kalmaktadır (45).

Öksürük, hıçkırık ve bronkospazm görülmez (32,40). Laringeal ve faringeal refleksleri diğer intravenöz ajanlara göre daha fazla deprese eder (24, 32, 40, 60, 71, 95, 120). Histamin salınımına yol açmamaktadır (30, 40, 45, 89, 119).

### **Diğer Etkileri\***

Propofol'un Cremophor EL ile hazırlanan ilk preparasyonlarında non depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize ettiği gösterilmiştir (45, 119). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda yeni formülasyonla propofolun non depolarizan ve depolarizan kas gevşeticilerinin etkilerini potansiyelize etmediği (32, 45, 105) veya ettiği (40, 112) şeklinde görüşler bildirilmiştir.

Malign hipertermide tetik mekanizmasını başlatıcı etkisi yoktur (45). Bolus olarak tek dozda veya infüzyon dozlarında kortikosteroid sentezini etkilememekte ve ACTH stimülasyonuna normal cevabı değiştirmemektedir (45, 48, 57, 58, 119, 121, 133).

Emülsiyon formasyonundaki yeni formulasyonunun hepatik, renal, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur (32, 45, 58, 84, 93, 119, 121).

Enjeksiyon yerinde ağrı insidansı yüksek oranlarda bildirilmektedir (66, 72, 90, 121, 127, 128, 131). Enjeksiyon antekübital fossadan yapıldığında ağrı insidansı çok daha düşüktür (12, 65, 66, 119). Alfentanil, fentanil veya lidokain kullanımı ile ağrı insidansı azalmaktadır (42, 51, 65, 77, 83, 116, 121, 123).

Bulantı-kusma, tromboz ve tromboflebit insidansı çok düşüktür (32, 40, 72, 119). Özellikle hipertansif ve yüksek riskli olmayan gebeliklerde sezaryanda alternatif ajan olarak kullanılabilir (16, 56, 101, 128). Porfirili hastalarda porfirojenik etkisi görülmemiştir (97, 119, 133). Göz içi basıncını düşürür (26, 32, 40, 55, 98, 99, 100). Tiopentale göre indüksiyonda ve entübasyonda göz içi basıncını daha çok düşürür (100, 120, 136).

#### Dağılım-Metabolizma-Atılım

Propofol verildiğinde vücutta dağılımı üç kompartman modeline göre olmaktadır. Tek bolus doz propofol verildiğinde kandaki propofol düzeyleri hızla redistribüsyon ve eliminasyona uğrayarak düşer. Başlangıç dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır. Redistribüsyon fazı yarı ömrü 30-60 dakikadır ve eliminasyon yarı ömrü 4-7 saattir. Eliminasyonun uzun olması perfüzyonu sınırlı olan derin kompartmanlardan santral kompartmanlara dönüşün yavaş olmasına bağlıdır (45). Bu özellikle uzun süreli infüzyon şeklinde kullanıldığında önem kazanmaktadır. Akümülyasyon oluştuğunda infüzyon durdurulmalıdır. Propofol'un vücutta dağılımı cins, ağırlık, önceden mevcut hastalık, yaş ve kullanılan diğer ilaçlara bağlı olarak etkilenir. Yaşlılarda klerensi azalmaktadır (32,40,45,122, 135).

Karaciğer hastalıklarında pik etki daha uzun sürmekte ancak klerens değişmemekte, eliminasyon biraz uzamaktadır. Böbrek hastalıklarında herhangi bir değişiklik olmamaktadır (45, 84, 133).

Propofol karaciğerde glukoronid ve sülfatlara metabolize olur. Metabolitleri suda erir ve böbrekten atılır. % 2'den daha azı feçesle, % 1'den daha azı böbreklerden değişmeden atılır. Metabolitleri aktif değildir (32, 45, 72, 119, 133).

### **Klinik Kullanım ve Dozaj**

Propofol hem anestezi indüksiyonunda hemde idamesinde kullanışlı bir ajandır (45, 63, 133). İndüksiyon dozu % 1 lik solusyondan 1,5-2,5 mg/kg dır (40, 45, 133). Yaşlılarda doz gereksinimi azalmıştır (32, 40, 45, 113, 122). 3-16 yaş grubu çocuklarda indüksiyon ajanı olarak güvenle kullanılabilir. Ancak daha küçük çocuklarda kullanımı hakkında yeterli sonuçlar yoktur (45, 65, 119). Çocuklarda indüksiyonda 2,5-3 mg/kg doz önerilmektedir (5, 65).

Kısa süreli cerrahi girişimlerde kullanıldığında, tiopental ve idamede kullanılan diğer anesteziyelere göre uyanma daha çabuk olmakta, psikomotor fonksiyonlar daha çabuk geri dönmektedir (9, 45, 86, 88). Bundan dolayı ambulatuar hastalarda kullanışlı bir ajandır (23, 36, 37,38, 39, 63, 69, 75, 77, 86, 133).

Diğer intravenöz indüksiyon ajanlarına göre bulantı-kusma insidansı daha düşüktür (36, 40, 45, 96, 124, 133). Antiemetik etkinliğinde olduğu ileri sürülmektedir (45).

Propofol ile anestezi derinliğinin kolay kontrol edilebilmesi ve erken uyanma, anestezi idamesinde propofole üstünlük sağlamaktadır (4, 45,124). Anestezi idamesinde intermittant bolus dozlarda veya infüzyon şeklinde kullanılabilir (17, 25, 32, 40, 45, 62, 77, 92, 93, 117, 127). İnfüzyon hızı kişiye ve cerrahi

uyarıya göre 3-15 mg/kg/saat hızla infüze edilebilir. Narkotiklerle kombinasyonu ile infüzyon hızı ve dozu azalır. Cerrahi için 2,5-6 mcg/ml kan düzeyi sağlamak gerekir (45).

Propofol farmakokinetik ve farmakodinamik profilinden dolayı regional anesteziye sedasyon ve yüzeysel genel anestezi amacıyla kullanılabilir. Regional blokajlarda rahat indüksiyon, başarılı idame, hızlı uyanma ve amnezi sağlaması avantajıdır (40, 64, 119, 133).

Sürekli infüzyon şeklinde yoğun bakım ünitesinde sedasyon amacıyla kullanılabilir (6, 17, 32, 40, 64, 93). Propofole karşı tolerans oluşmamaktadır (45). 24 ve 96 süreli kullanımlarda uyanma ve plazma konsantrasyonlarındaki azalma aynı olmaktadır (17, 40, 45, 119). Birikici etkisi görülmemektedir (2, 196).

Tek başına O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> /hava karışımı ile total intravenöz anesteziye kullanılabilir (25, 40, 104, 119, 129, 133)). Ayrıca barbitüratlara karşı hipersensitivite ve alerji durumlarında (133), elektrokonvulsif tedavide ve malign hipertermi şüphesi olan hastalarda kullanılabilir (119).

Mikrolaringeal cerrahide jet ventilasyonla birlikte çok iyi cerrahi koşullar sağlar (24, 40).

Kesin kontrendikasyonu yoktur. En önemli sakıncası enjeksiyon yerinde ağrı (66, 72, 116, 128, 131) ve hipotansiyondur (13, 19, 41, 42, 45, 66, 119).

## MATERYAL METOD

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde değişik cerrahi işlem geçirecek, kardiovasküler sistem yönünden bir özellik göstermeyen, böbrek hastalığı, obstrüktif akciğer hastalığı, endokrin bozukluğu ve derin anemisi, allerji hikayesi olmayan ASA I-II grubu 37 erkek 23 kadın toplam 60 hastada yapıldı. Hastalar 50-96 kg arasında ve 20-48 yaşları arasında idi. Laboratuvar tetkikleri ve dahili yönden muayeneleri tamamlanmış olan hastalar, bir gün önceden anesteziik açıdan değerlendirildiler. Ameliyat öncesi gece 24 den sonra aç kalmaları sağlanarak, ameliyathaneye farmakolojik premedikasyon uygulanmaksızın alındılar. Hastalara antekübital bölgeden büyük bir kanül ile intravenöz yol açılarak anestezi indüksiyonundan önce 500 ml. % 5 Dekstroz verildi. Kan örnekleri diğer koldan alındı. Çalışma rastgele seçilmiş 20 olguluk üç grupta sürdürüldü. İndüksiyon ajanı olarak, Tiopental 6 mg/kg (Tiopental Sodium), Etomidat 0,3 mg/kg (Hypnomidate), Propofol 2,5 mg/kg (Dipri- van) 30 sn den daha uzun sürede kirpik refleksi kayboluncaya kadar intravenöz olarak verildi.

Hastalar kalp hızı ve ritmi yönünden monitorize edildi. Kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı kontrolü ve kaydı yapıldı. Anestezi cihazından 6 lt/dk oksijen akımı sağlanarak, hastaların maske aracılığı ile %100 oksijen solunması sağlandı. Hastalara kas gevşetici olarak vecuronium bromide (Norcuron) 0,1 mg/kg intravenöz olarak verildikten yaklaşık 45 sn sonra indüksiyon ajanı verilerek, hastanın spontan solunumunun yeterli olup olmadığı takip edilerek gereken hastalara maske ile solunum desteği sağlandı. Kas gevşeticinin uygulanmasından yaklaşık 3 dk. sonra yeterli kas gevşemesini takiben endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi % 66 N<sub>2</sub> O, % 33 O<sub>2</sub> (4/2 lt/dk) ve halotan ile sağlandı.

Hastaların indüksiyondan önce, indüksiyondan hemen sonra ve entübasyondan sonraki kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Hastalardan, ilaçların uygulanımından önce ve sonraki 1.,3. ve 5.. dakikalarda kan örnekleri alındı. Ayrıca hastalar indüksiyon ve entübasyon döneminde disritmi, enjeksiyon yerinde ağrı, istemsiz kas hareketleri, öksürük, hıçkırık, apne, bronkospazm ve allerjik belirtiler yönünden takip edilerek, bulgular kaydedildi.

İstatistikî analiz Student's t testi ile yapıldı.



## BULGULAR

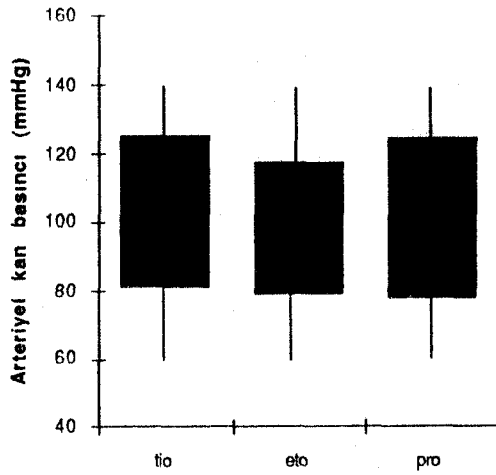
Gruplar arasında ağırlık, yaş veya erkek-kadın dağılımı yönünden farklılık yoktu. ( $p>0.05$ ) (Tablo I)

**TABLO I:** Hastaların guruplara göre ortalama yaş, ağırlık ve erkek -kadın dağılımı

	Yaş	Ağırlık	Cinsiyet (E/K)
Tiopental	31.7 ± 8.0	71.1 ± 10.2	13 / 7
Etomidat	31.8 ± 8.2	67.6 ± 9.6	10 / 10
Propofol	30.9 ± 7.7	67.3 ± 14.4	12 / 8

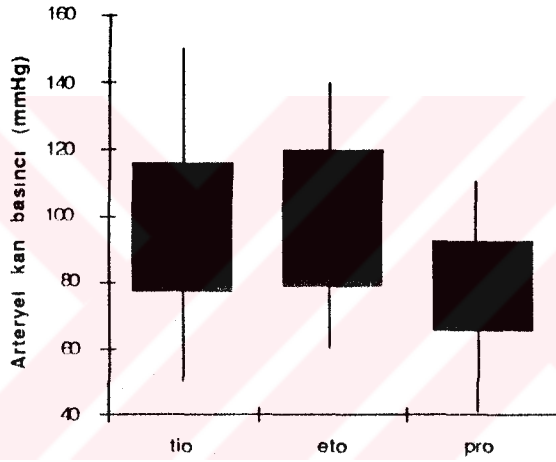
Gruplar arasında arteriyel sistolik ve diastolik kan basınçları arasında belirgin farklılık yoktu. ( $p>0.05$ ) (Tablo II, Şekil I)

**ŞEKİL I.:** İndüksiyon öncesi ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları



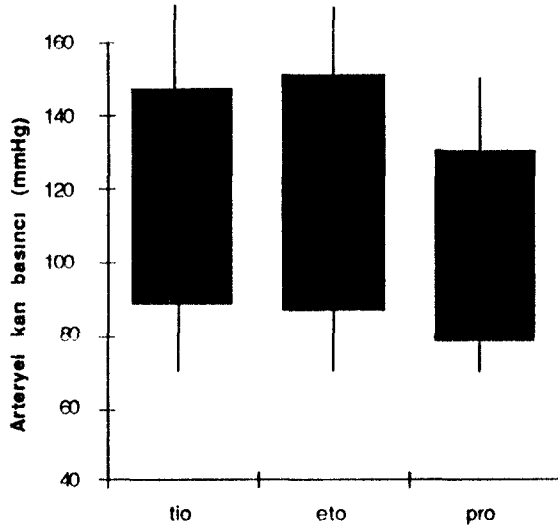
Tiopental grubunda sistolik ve diastolik basınçlarda azalma görülürken, etomidat grubunda değişmediği gözlemlendi. Her iki grupta indüksiyon öncesi değerlere göre indüksiyon sonrası kan basıncı değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. ( $p>0.05$ ) Buna karşın propofol grubunda hem sistolik hem de diastolik kan basıncındaki azalma istatistiki olarak anlamlı idi. ( $p<0.01$ ) (Tablo II, Şekil II)

ŞEKİL II.: İndüksiyon sonrası ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları



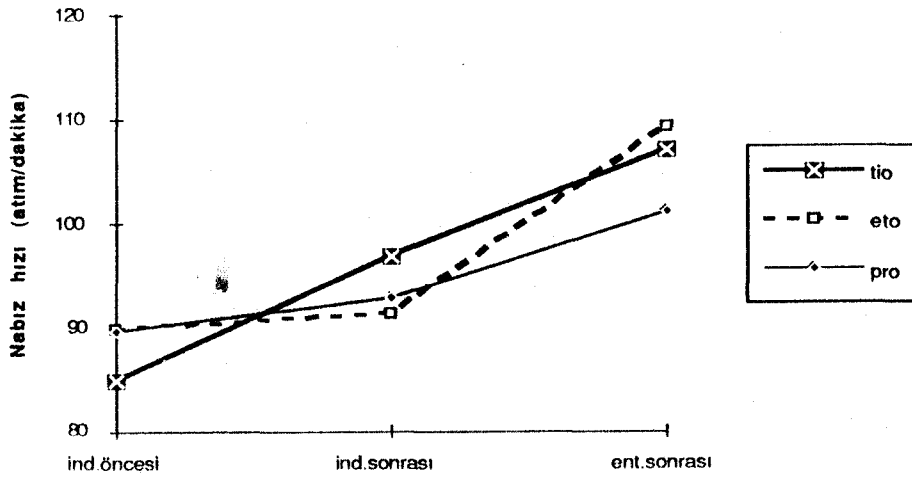
Her üç grupta da entübasyondan sonra indüksiyon sonrası değerlere göre kan basıncında belirgin artış gözlemlendi. ( $p<0.01$ ) Tiopental ve etomidat gruplarında entübasyon sonrası sistolik ve diastolik kan basıncındaki artış indüksiyon öncesi kontrol değerlerine göre anlamlı idi. ( $p<0.01$ ) Propofol grubunda ise entübasyon sonrası meydana gelen artış ile kontrol değerleri arasında belirgin farklılık gözlemlenmedi. ( $p>0.05$ ) (Tablo II, Şekil III)

ŞEKİL III.: Entübasyon sonrası ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları



Gruplar arasında induksiyon öncesi nabız hızları arasında belirgin farklılık yoktu. ( $p>0.05$ ) Tiopental grubunda induksiyon sonrası nabız hızında meydana gelen artış, induksiyon öncesi kontrol değerlerine göre belirgin olarak farklı idi. ( $p<0.01$ ) Propofol ve etomidat gruplarında ise belirgin farklılık gözlenmedi. ( $p>0.05$ ) Her üç grupta da entübasyon sonrası nabız hızında meydana gelen artış induksiyon öncesi kontrol değerlerine ve induksiyon sonrası değerlere göre belirgin olarak farklı idi. ( $p<0.01$ ) (Tablo II, Şekil IV)

ŞEKİL IV.: Guruplara göre nabız hızı değişiklikleri



TABLO II.: Anestezi indüksiyonunda kardiovasküler cevap

	İndüksiyon Öncesi			İndüksiyon Sonrası			Entübasyon Sonrası		
	Kan basıncı (mmHg)		Nabız	Kan basıncı (mmHg)		Nabız	Kan basıncı (mmHg)		Nabız
	Sistolik	Diastolik		Sistolik	Diastolik		Sistolik	Diastolik	
<b>Tiyopental</b>	124.8 ± 14	80.5 ± 9.5	85 ± 10.3	115.5 ± 17	76.8 ± 10.2	97 ± 10.8 **	147 ± 16.4 **	87.8 ± 9.4 *	107.1 ± 9.9**
<b>Etomidat</b>	117.5 ± 11.6	78.3 ± 8	89.9 ± 10.2	119.3 ± 13.3	78.3 ± 8	91.5 ± 10.7	151.1 ± 12.1 **	86.3 ± 7 **	109.3 ± 7.8**
<b>Propofol</b>	124.5 ± 10.9	77 ± 6.6	89.8 ± 7.3	92.5 ± 12.5**	64.5 ± 9.3**	93.7 ± 8.3	130.3 ± 13.2	78.3 ± 7.1	101.7 ± 7.6**

\* $p < 0.05$ , \*\* $< 0.01$  kontrol değerlerine göre Student's t testi

Tiopental grubunda indüksiyon öncesi değerlere göre Na düzeyinde 1. ve 3. dakikalardaki oluşan düşme anlamlı bulunmadı. ( $p>0.05$ ) Ancak 5. dakikada oluşan düşme anlamlı idi. ( $p<0.01$ ) Serum K ve Ca düzeylerinde indüksiyon öncesi değerlere göre 1.,3. ve 5. dakikalardaki oluşan düşme istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo III)

TABLO III.: Tiopental gurubunda Na, K, Ca değerleri (Ort.±S.D.)

	Kontrol	1.Dakika	3. Dakika	5. Dakika
Na	139.3 ± 3.9	136.1 ± 3.2 *	137.5 ± 3.3	135.8 ± 3.1 *
K	4.5 ± 0.5	4.4 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5
Ca	9 ± 0.7	8.6 ± 0.9	8.8 ± 0.7	8.8 ± 0.7

\* $P<0.01$ , Kontrol değerlerine göre Student's t testi

Etomidat grubunda indüksiyon öncesi değerlere göre serum Na düzeyinde 3. dakikadaki düşme 1. ve 5. dakikalardakine göre daha fazla idi ancak bu düşüş istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. ( $p>0.05$ ) Serum K düzeyinde ise 1. dakikada kontrol değerlerine göre değişiklik gözlenmedi 3. ve 5. dakikalardaki düşüş ise istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. ( $p>0.05$ ) Serum Ca düzeyinin ise 1. , 3. ve 5. dakikalarda normal değerlerini koruduğu gözlemlendi. (Tablo IV)

TABLO IV.: Etomidat gurubunda Na, K, Ca değerleri (Ort.±S.D.)

	Kontrol	1.Dakika	3. Dakika	5. Dakika
Na	139.8 ± 4.1	139.5 ± 4.3	137.3 ± 3.8	138.7 ± 4.4
K	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.3	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.3
Ca	9.4 ± 0.5	9.5 ± 0.4	9.4 ± 0.4	9.4 ± 0.4

Propofol grubunda serum Na düzeyinde indüksiyon öncesi değerlere göre 1. ve 3. dakikalarda önemli bir değişiklik meydana gelmediği 5. dakikada oluşan düşüşün ise anlamlı olmadığı görüldü. ( $p>0.05$ ) Serum K ve Ca düzeylerinin ise 1.,3. ve 5. dakikalarda normal değerlerini koruduğu gözlemlendi. (Tablo V)

TABLO V.: Propofol grubunda Na, K, Ca değerleri (Ort. $\pm$ S.D.)

	Kontrol	1.Dakika	3. Dakika	5. Dakika
Na	138.5 $\pm$ 3.1	139.3 $\pm$ 3	138.1 $\pm$ 2.6	137.2 $\pm$ 2.8
K	4.4 $\pm$ 0.5	4.5 $\pm$ 0.4	4.4 $\pm$ 0.4	4.4 $\pm$ 0.5
Ca	9.2 $\pm$ 0.5	9.1 $\pm$ 0.5	9.2 $\pm$ 0.5	9.2 $\pm$ 0.5

Her üç grupta da disritmi, öksürük, hıçkırık ve bronkospazm görülmedi. Tiopental grubunda bir, etomidat grubunda 4 ve propofol grubunda 10 hasta enjeksiyon yerinde ağrıdan yakındı. Bu irritasyon hastaların hiçbirinde enflamasyon veya tromboflebite neden olmamıştır. Etomidat ve propofol gruplarındaki hastalarda allerjik belirtiler gözlenmedi. Tiopental grubunda ise bir hastada vücudun üst kısmında döküntü görüldü ve hiçbir tedaviye gerek kalmadan spontan kayboldu. İstemsiz hareketler ise tiopental grubunda iki, etomidat grubunda 9 ve propofol grubunda bir hastada görüldü.

TABLO VI.: İstenmeyen etkilerin guruplara göre dağılımı

İstenmeyen etkiler	Tiyopental		Etomidat		Propofol	
	Vaka Sayısı	Görülme Sıklığı	Vaka Sayısı	Görülme Sıklığı	Vaka Sayısı	Görülme Sıklığı
Disritmi	-	-	-	-	-	-
Enj. Yer. Ağrı	1	%5	4	%20	10	%50
İstemsiz Har.	2	%10	9	%45	1	%5
Öksürük	-	-	-	-	-	-
Hıçkırık	-	-	-	-	-	-
Apne	8	%40	3	%15	11	%55
Bronkospazm	-	-	-	-	-	-
Allerjik belirti	1	%5	-	-	-	-
Uyanmada Ajitasyon	1	%5	2	%10	-	-
Postop. bulantı	2	%10	4	%20	-	-
Postop. Kusma	2	%10	4	%20	-	-

Tiopental grubunda 8, etomidat grubunda üç ve propofol grubunda 11 hastada apne gelişti. Apne gelişen hastalarda solunum maske ile desteklendi. Tiopental grubunda bir hastada ve etomidat grubunda iki hastada uyanmada ajitasyon görüldü. Propofol grubunda gözlenmedi. Tiopental grubunda iki etomidat grubunda 4 hastada bulantı ve kusma görülmesine rağmen propofol grubunda gözlenmedi.



## TARTIŞMA

İdeal bir intravenöz anestezi ajanının hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlaması; vital fonksiyonlar üzerine etkisinin minimal olması; hipersensitivite, enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, kusma gibi etkilerinin olmaması; stabil bir solüsyon halinde olması; tercihan sudaki solüsyonunun bulunması; inaktif metabolitlere yıkılması beklenir (33, 40, 45, 72, 132). Ancak henüz bu kriterlere sahip ideal bir intravenöz anestezi ajanı yoktur.

Tiopental, uzun süreden beri intravenöz anestezi ajanı olarak popülaritesini korumaktadır (40). Tiopental miyokard üzerine olan direkt depresif etkiden dolayı anestezi indüksiyonunda kan basıncında geçici düşme, kalp hızında artış meydana getirmekte (19, 33, 37, 42, 45, 49, 50, 98, 103, 110), indüksiyonu takiben yapılan laringoskopi ve trakeal entübasyona kardiovasküler cevabı önleyememekte, hipotansiyonu takiben taşikardi ve hipertansiyon meydana gelmektedir (19, 36, 66, 91, 103, 124, 130, 134).

Laringoskopi ve trakeal entübasyonda görülen en sık kardiovasküler cevap, nabız hızında ve arteriyel kan basıncında olan artıştır (20, 40). Laringoskopi ve tra-



keal entübasyona verilen kardiovasküler cevap, bu işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının sempatik ve sempato adrenal aktivitede yaptığı refleks bir artış sonucu ortaya çıkmaktadır (40). Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için lidokain (40, 122), alfa ve beta adrenerjik blokerler (10), alfentanil (103, 116), fentanil (1, 52, 66, 76, 79, 123), sufentanil (80) ve nalbuphin (79) gibi ilaçlar verilmesi gibi önlemler alınabilir.

Harris ve arkadaşları (66), anestezi indüksiyonunda propofol verildikten sonra arteriyel kan basıncında belirgin düşme meydana geldiğini, laringoskopi ve trakeal entübasyondan sonra ise kontrol değerlerinin üzerine çıkmadığını, tiopental ve etomidat ile ise indüksiyondan sonra arteriyel kan basıncında belirgin değişiklik olmadığını ancak laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrası belirgin artış meydana geldiğini bildirmişler. Tiopental ve etomidatın laringoskopi ve trakeal entübasyona kardiovasküler cevabı önlemediğini buna karşın propofolun kardiovasküler cevabı azalttığını fakat tam olarak önlemediğini ileri sürmüşlerdir.

Williams ve arkadaşları (134), koroner bypass yapılacak kardiak hastalarda yaptıkları çalışmada, anestezi indüksiyonunda tiopentalin ortalama arteriyel kan basıncını çok az, propofolun ise daha fazla miktarlarda düşürdüğünü, etomidatın ise değiştirmediklerini bildirmişler. Propofol'unda diğer intravenöz anestezik ajanlar kadar anestezi indüksiyonunda güvenilir olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Boysen ve arkadaşları (9), trakeal entübasyon gerektirmeyen kısa süreli jinekolojik girişimlerde, arteriyel kan basıncında tiopental ve etomidat ile belirgin değişiklik meydana gelmediğini, propofol ile ise belirgin düşüş meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Tiopental ve propofol ile yapılan çalışmalarda, anestezi indüksiyonunda tiopentalin arteriyel kan basıncında az bir düşüş meydana getirmesine karşın propofol ile bu düşüşün çok daha fazla olduğu bildirilmiştir (8, 19, 26, 38, 42, 49, 50, 60, 61, 75, 91, 105, 109, 110, 124, 130, 131).

Yapılan çalışmalarda tiopentalin indüksiyon sonrası arteriyel kan basıncında hafif bir düşme meydana getirdiği, etomidat ile değişmediği, laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrası her iki ajan ile de arteriyel kan basıncında belirgin artış meydana geldiği bildirilmiştir (1, 52, 103). Brüssel ve arkadaşları (13), anestezi indüksiyonunda propofolun arteriyel kan basıncını belirgin olarak azalttığını ancak etomidat ile değişmediğini bildirmişlerdir. Gillies ve Lees (54), tarafından yapılan çalışmada da indüksiyonda etomidat ile arteriyel kan basıncında hafif bir düşme gözlemlendiğini, buna karşın propofol ile belirgin düşüş meydana geldiği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda tiopental ile indüksiyon sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında az miktarda düşüş gözlemlendi. Etomidat ile belirgin değişiklik gözlemlenmedi. Ancak propofol ile hem sistolik hem de diastolik kan basıncında belirgin düşüş gözlemlendi. Entübasyon sonrası ise tiopental ve etomidat grubunda indüksiyon öncesi ve sonrası değerlere göre sistolik ve diastolik kan basıncında belirgin artış meydana gelirken, propofol grubunda ise indüksiyon öncesi kontrol değerlere göre hafif artış gözlemlendi. İndüksiyon öncesi kontrol değerlerine göre indüksiyon ve entübasyon sonrası arteriyel kan basıncı bulgularımız diğer çalışmacıların bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Harris ve arkadaşları (66), tiopental ve propofol verilen hastalarda indüksiyondan sonra nabız hızında hafif artış meydana geldiği, etomidat ile değişmediğini, laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrası her üç ajan ile nabız hızında belirgin artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Nauta ve arkadaşları (103), tiopental ile indüksiyon sonrası nabız hızının arttığını, etomidat ile değişmediğini, laringoskopi ve entübasyon sonrası her ikisinde de belirgin artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Yapılan iki ayrı çalışmada, tiopental ile indüksiyon sonrası nabız hızının arttığını, etomidat ile değişiklik meydana gelmediğini ve her ikisi ile de entübasyon sonrası belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (1, 52). Perry ve arkadaşları (110), anestezi indüksiyonunda tiopental ve propofol ile nabız hızında artış oldu-

ğunu bildirmişlerdir. Lippmann ve arkadaşları (91), indüksiyon sonrası dönemde tiopental ile nabız hızının arttığını propofol ile değişmediğini bildirmişlerdir. Kash-tan ve arkadaşları (75), tiopental ve propofol ile nabız hızının arttığını ancak propofol ile meydana gelen artışın tiopentale göre daha az olduğunu bildirmişlerdir. Nightingale ve arkadaşları ise (105), tiopental ile propofol arasında nabız hızlarında belirgin farklılık gözlemediklerini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, tiopental uyguladığımız grupta indüksiyon sonrası nabız hızında indüksiyon öncesi değerlere göre belirgin farklılık gözlenirken, propofol ve etomidat gruplarında farklılık gözlenmedi. Laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrası ise her üç grupta da kontrol ve indüksiyon sonrası değerlere göre belirgin artış gözlemedi.

Trakya ve arkadaşları (125), anestezi indüksiyonunda tiopental ve etomidatın serum Na, K ve Ca değerleri üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, tiopentalin serum K ve Ca değerlerinde 3. dakikadan 5. dakikaya kadar süren bir düşme, serum Na değerlerinde ise 1. ve 5. dakikalarda düşme tespit etmişlerdir. Etomidat uyguladıkları hastalarda ise K değerlerinde kontrol değerlerine göre 3. dakikada başlayıp 5. dakikaya kadar devam eden düşüş, Na düzeylerinde ise 3. dakikada düşüş gözlemişler ve Ca düzeylerinin ise normal düzeylerini koruduğunu bildirmişlerdir. Dundee (35) ve Karamahmetoğlu (74) çalışmalarında, tiopental ile serum K düzeyinde düşüş tespit etmişler. Tutan ve arkadaşları (126), serum K düzeyinde tiopental ile değişiklik görmediklerini bildirmişlerdir. Dundee ve arkadaşları (35) tiopental ile serum Ca düzeyinde herhangi bir değişiklik tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Doenike ve arkadaşları (29) yaptıkları çalışmada, etomidat ile serum K düzeyinde düşme tespit etmişler ancak Na ve Ca değerlerinde ise herhangi bir değişiklik gözlemediklerini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, tiopental ile serum Na değerlerinde 1. ve 3. dakikalarda hafif düşme gözlenirken 5 dakikada belirgin düşüş görüldü. Serum K ve Ca düzeylerinde gözlenen düşüş ise anlamlı değildi. Etomidat grubunda ise, serum Na değerlerinde 3. dakikada görülen düşüş 1. ve 5. dakikalardaki düşüşe göre daha fazla idi ancak gözlenen bu düşüşler istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Serum K değerlerinde ise 1. ve 5. dakikalarda hafif düşüş görülürken, serum Ca değerleri değişmemekte idi. Propofol uygulanan grupta ise serum Na değerlerinde 5. dakikada hafif azalma görüldü, K ve Ca değerlerinin induksiyon öncesi kontrol değerlerini koruduğu görüldü.

Tiopental uygulananını takiben bir hastada (% 5), etomidat ile 4 hastada (% 20) ve propofol ile 10 hastada (% 50) enjeksiyon yerinde ağrı gözledik. Diğer araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda tiopental verilmesini takiben % 0-28 oranında enjeksiyon yerinde ağrı gözlemediği bildirilmiştir (19, 42, 52, 103, 124). Etomidat ile enjeksiyon yerinde ağrı görülme insidansı ise % 4-44 oranında bildirilmiştir (9, 43, 52, 103). Propofol ile ise enjeksiyon ağrısı insidansının % 20-67 gibi daha yüksek oranlarda rastlanıldığı bildirilmiştir (9, 19, 26, 47, 49, 51, 69, 77, 82, 116, 117, 124, 128, 131). Saarnivaara ve arkadaşları (116), propofol verilmeden önce alfentanil kullanılmasının propofole bağlı enjeksiyon ağrısını azalttığını bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar propofol ve etomidata bağlı enjeksiyon ağrısının ilaçların büyük venlere uygulanması ve lidokain kullanılması ile azaltılabileceğini bildirmişlerdir (51, 77, 118). Giese ve arkadaşları (52), etomidat verilmeden önce verilen fentanilin etomidata bağlı görülen enjeksiyon ağrısını azalttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, enjeksiyon ağrısını önleyici tedbir olarak ilaçları büyük venlere (antekübital) tatbik etmemize rağmen etomidat ve propofol enjeksiyonunda yüksek insidansda ağrı yakınması tespit ettik. Bu irritasyon hastalarımızın hiçbirinde enflamasyon veya tromboflebite neden olmamıştır.

Boysen ve arkadaşları (9), tiopental, etomidat ve propofol arasında indüksiyonda apne insidansında farklılık gözlemediklerini bildirmişlerdir. Fahy ve arkadaşları (42), propofol ile % 76, tiopental ile % 63 oranında apne geliştiğini bildirmişlerdir. Giese ve arkadaşları (52), apne insidansını tiopental ile % 87, etomidat ile % 49 oranında tespit etmişlerdir. Bir grup araştırmacı da propofol ile tiopentalden daha yüksek insidansda apne geliştiğini bildirmişlerdir (37, 110, 123). Bizim çalışmamızda, tiopental uyguladığımız hastalarda % 40, etomidat verilenlerde % 15 ve propofol grubu hastalarda % 55 oranında apne gözledik. İndüksiyonda apne gelişme insidansı premedikasyonda kullanılan ilaçlar, ilacın dozu ve verilmiş hızı ile orantılı olduğunu vurgulamışlardır (40, 45, 57, 66, 123, 125). Bizim apne insidansımızın diğer araştırmacılarınkinden daha düşük oranlarda olması hastalarımıza herhangi bir farmakolojik premedikasyon uygulamamıza bağlı olabilir.

Anestezi indüksiyonunda görülen istemsiz kas hareketleri beyin sapı ve derin beyin yapılarının aktivitesi sonucu oluşmaktadır (45, 53, 57). İstemsiz hareketler tiopental grubunda iki hastada, etomidat grubunda 9 hastada ve propofol grubunda bir hastada gözlemlendi. Boysen ve arkadaşları (9), etomidat ile tiopental ve propofole göre istemsiz kas hareketlerinin daha yüksek insidansda görüldüğünü bildirmişlerdir. Edelist (37) ve Apfelbaum (4) yaptıkları çalışmalarda propofol ile tiopentale göre istemsiz kas hareketlerini daha yüksek oranlarda bulduklarını bildirmişlerdir. Fahy ve arkadaşları da (42) aynı yönde sonuçlar bildirmişlerdir. Gillies ve Lees (54), etomidat ile propofole göre daha yüksek oranlarda istemsiz kas hareketleri görüldüğünü bildirmişlerdir. De Grood (24) ise etomidat ile % 27 oranında istemsiz kas hareketi görülmesine rağmen propofol ile hiç görülmediğini bildirmiştir. Giese ve arkadaşları (52) yaptıkları çalışmada, tiopental ile % 0, etomidat ile % 51 oranında istemsiz kas hareketleri gördüklerini ve indüksiyonda birlikte fentanil kullanımı ile azaldığını bildirmişlerdir. Parker (108) indüksiyondan önce opiat premedikasyonun istemsiz kas hareketleri görülme insidansını azalttığını bildirmiştir.

Etomidat ve propofol uyguladığımız hastalarda allerjik belirti görülmezken, tiopental uyguladığımız grupta sadece bir hastada vücudun üst kısmında eritematöz döküntüler gözlemlendi. Bu döküntüler herhangi bir tedaviyi gerektirmeksizin kendiliğinden kayboldu. Dundee ve arkadaşları (35) , tiopental uyguladıkları hastalarda histamin salınımına bağlı olarak, plazma histamin düzeyinde belirgin artış gözlediklerini ve çoğu kez allerjik cilt belirtilerinde bu bulguya eşlik ettiklerini bildirmişlerdir. Etomidat ve propofolun histamin salınımına neden olmadığı çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (45, 40, 89, 105, 119). Her üç grup hastada da öksürük, hıçkırık ve bronkospazm gözlenmedi. Tiopentalin hava yolu irritabilitesini arttırmakta ve hazırlayıcı bir neden varlığında, laringeal refleksi inhibe etmemesi nedeniyle bronkospazma yol açabilmektedir (20, 24, 71, 72, 82, 93, 95, 135). Etomidat ise histamin salınımına yol açmamakta, normal veya reaktif solunum sistemi hastalığı olanlarda bronkospazma neden olmamaktadır (45). Propofol ise laringeal ve faringeal refleksi diğer intravenöz ajanlara göre daha fazla deprese etmekte öksürük, hıçkırık ve bronkospazma neden olmamaktadır (24, 32, 40, 60, 71, 120).

Uyanma döneminde tiopental grubunda bir hastada, etomidat grubunda iki hastada ajitasyon gözlemlendi. Propofol grubunda ise hiç bir hastada uyanmada ajitasyon görülmedi. Trakya ve arkadaşlarının (125) yaptıkları çalışmada elde ettikleri bulgular bizim bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Hastalarımızın 24 saat sonraki kontrollerinde tiopental grubunda iki (% 10) ve etomidat grubunda 4 (% 20) hastada bulantı, kusma geliştiği gözlemlendi. Propofol grubunda ise hiç bir hastada bulantı, kusma gözlenmedi. Nauta ve arkadaşları (103), postoperatif bulantı kusma insidansını etomidat ile % 35, tiopental ile % 15 oranında bulduklarını bildirmişlerdir. Sung ve arkadaşları (124) ise propofol ile % 5 ve tiopental ile % 7 , Edelist (37) ise propofol ile % 3 ve tiopental ile % 7 oranında bulantı, kusma görüldüğünü bildirmişlerdir. Dunn ve Morison (36) propofol ile %28, tiopental ile %44 gibi daha yüksek oranlarda görüldüğünü bildirmişlerdir.

Etomidatın daha çok ilk 6 saatte olmak üzere postoperatif bulantı, kusma insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir.(40) Propofolun ise diğer intravenöz ajanlara göre postoperatif bulantı, kusma insidansının çok daha düşük olduğu (36, 124, 133) ve antiemetik etkinliğinin de olduğu ileri sürülmektedir (45).

Hastalarımızın hiçbirinde indüksiyondan sonra ve entübasyon sonrası disritmi gözlenmedi. Nauta ve arkadaşları (103) etomidat ve tiopental ile % 5 oranında aritmi gördüklerini bildirmişlerdir.Hipoksi ve hiperkapni olmadıkça aritmi genellikle görülmemektedir (40, 93, 135). Ayrıca hastalarımızın hepsinde ASA I-II grubunda olması da aritmi görülmemesinde rol oynayabilir.



## SONUÇLAR

Anestezi indüksiyonunda tiopental, etomidat ve propofolun indüksiyonda ve trakeal entübasyonda meydana getirdiği hemodinamik değişiklikler ve serum Na, K, Ca değerleri üzerine olan etkilerinin ve istenmeyen etkilerini araştırmak için yaptığımız çalışmada aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir:

Tiopental verilen hastalarda indüksiyon öncesi kontrol değerlere göre indüksiyon sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında azalma görülürken, etomidat verilen hastalarda değişiklik gözlenmedi. Bu iki grupta indüksiyon öncesi değerlere göre indüksiyon sonrası kan basıncı değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Propofol grubunda ise indüksiyon öncesi değerlere göre indüksiyon sonrası hem sistolik hem de diastolik basınçlarda belirgin düşüş gözlemlendi. Her üç grupta da entübasyondan sonra indüksiyon sonrası değerlere göre kan basıncında belirgin artış görüldü. Tiopental ve etomidat gruplarında entübasyon sonrası kan basıncı artışı indüksiyon öncesi değerlere göre belirgin olarak farklı idi. Propofol grubunda ise entübasyon sonrası meydana gelen artış ile kontrol değerleri arasında belirgin farklılık görülmedi.



Tiopental grubunda indüksiyon sonrası nabız hızında indüksiyon öncesi değerlere göre belirgin artış görüldü. Etomidat ve propofol gruplarında belirgin fark gözlenmedi. Her üç grupta da entübasyon sonrası nabız hızında meydana gelen artış indüksiyon öncesi ve sonrası değerlere göre belirgin olarak farklı idi.

Tiopental grubunda indüksiyon öncesi değerlere göre serum Na düzeylerinde 1. ve 3. dakikada az miktarda, 5. dakikada ise belirgin düşüş gözlemlendi. Serum K ve Ca değerlerinde 1., 3. ve 5. dakikalarda meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Etomidat grubunda ise serum Na düzeylerinde 3. dakikada 1. ve 5. dakikalardakine göre daha fazla idi ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Serum K düzeyi ise 1. dakikada değişmezken 3. ve 5. dakikalarda hafif azalma gözlemlendi, bu azalma anlamlı bulunmadı. Serum Ca düzeylerinin ise normal değerlerini koruduğu gözlemlendi. Propofol grubunda, serum Na düzeyleri 1. ve 3. dakikalarda değişmezken 5. dakikada meydana gelen düşüş anlamlı bulunmadı. Serum K ve Ca düzeylerinin ise indüksiyon öncesi değerlerini koruduğu gözlemlendi.

İstenmeyen etkiler değerlendirildiğinde, her üç grupta da disritmi, öksürük, hıçkırık ve bronkospazm görülmedi. Tiopental uygulanan gruptakilere göre etomidat grubunda ve daha fazla olmak üzere propofol grubunda enjeksiyon yerinde ağrı şikayeti görüldü. Etomidat ve propofol gruplarında allerjik reaksiyon görülmezken, tiopental grubunda bir hastada allerjik cilt döküntüleri görülmüştür. Propofol ve tiopental gruplarında istemsiz hareketler az oranda görülürken, etomidat grubunda belirgin olarak fazla görüldü. Etomidat grubunda apne düşük insidansda görülürken tiopental ve propofol gruplarında daha yüksek oranlarda görülmüştür. Propofol grubunda uyanmada ajitasyon görülmezken, tiopental grubunda bir etomidat grubunda iki hastada uyanmada ajitasyon gözlemlendi. Propofol grubu hastalarda postoperatif bulantı, kusma görülmezken, etomidat grubunda tiopental grubuna göre daha yüksek insidansda bulantı kusma görüldü.

Tiopental anestezi indüksiyonunda yaygın olarak kullanılmasının yanısıra indüksiyonda hemodinamik stabiliteyi tam olarak sağlayamamakta, kardiovasküler cevabı önleyememekte, allerjik reaksiyona neden olmakta, postoperatif bulantı, kusmaya, indüksiyonda yüksek insidansda apneye neden olmakta ve serum Na, K, Ca düzeylerinde klinik önemi olmayan düşüğe neden olmaktadır. Etomidat ise indüksiyonda hemodinamik stabilite sağlamasına rağmen, entübasyon sonrası meydana gelen kardiovasküler önleyememekte, yüksek oranda istemsiz kas hareketi, bulantı, kusma, enjeksiyon yerinde ağrıya neden olmakta, ayrıca düşük insidansda apneye neden olmaktadır. Propofol ise indüksiyonda arteriyel kan basıncında belirgin düşüğe neden olmakta, entübasyona kardiovasküler cevabı tam olarak önleyemekte, yüksek oranda apneye ve enjeksiyon yerinde ağrıya neden olmaktadır. Hem etomidat hem de propofol serum Na, K ve Ca düzeylerinde önemli bir değişikliğe neden olmamaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçları değerlendirdiğimizde etomidat ve propofol, anestezi indüksiyonunda tiopentale alternatif ajanlar olarak rahatlıkla kullanılabilceği sonucuna vardık.

## ÖZET

Çalışmamız değişik cerrahi işlem uygulanacak 23 kadın, 37 erkek toplam 60 hastada tiopental, etomidat ve propofolun anestezi indüksiyonunda kardiovasküler değişiklikler ve istenmeyen etkileri ile serum Na, K ve Ca düzeyine etkilerini araştırmak amacıyla planlandı. Üç gruba ayrılan hastalarda 1. gruba 6 mg/kg tiopental, 0.3 mg/kg etomidat ve 2.5 mg/kg propofol intravenöz olarak uygulandı. Bu uygulama sonrasında hastalar kardiovasküler değişiklikler ve enjeksiyon yerinde ağrı, allerjik belirtiler, apne, bronkospazm, öksürük, hıçkırık, istemsiz kas hareketi, uyanmada ajitasyon, bulantı, kusma gibi istenmeyen etkiler yönünden gözlemlendi.

İndüksiyonda propofol ile sistolik ve diastolik basınçlarda belirgin düşüş gözlenirken, tiopental ile çok az düşüş meydana geldiği fakat etomidat ile değişmediği görüldü. Entübasyondan sonra arteriyel basınçlarda tiopental ve etomidat ile belirgin artış görülürken, propofol ile çok az artış meydana geldiği gözlemlendi. İndüksiyonda nabız hızı tiopental ile artarken, etomidat ve propofol ile değişmemektedir. Entübasyon sonrası her üç grupta da artış meydana gelmektedir.

Apne, tiopental (%40) ve propofol (%55) ile sık görülürken, etomidat (%15) ile daha az görülmüştür. Enjeksiyon yerinde ağrı, tiopental (%5) ve etomidat (%20) gruplarında az görülürken, propofol (%50) grubunda daha çok görülmüştür. İstemsiz kas hareketleri, etomidat (%45) ile sık görülürken, propofol (%5) ve tiopental (%10) ile daha az oranda görüldü. Tiopental grubunda sadece bir hastada allerjik reaksiyon görüldü. Tiopental grubunda iki ve etomidat grubunda 4 hastada postoperatif bulantı, kusma görüldü. Her üç grupta da disritmi, öksürük, hıçkırık ve bronkospüzm görülmedi. İlaçların serum Na, K ve Ca konsantrasyonları üzerine belirgin etkileri görülmedi.

Çalışma sonucu, anestezi indüksiyonunda etomidat ve propofolun güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı.



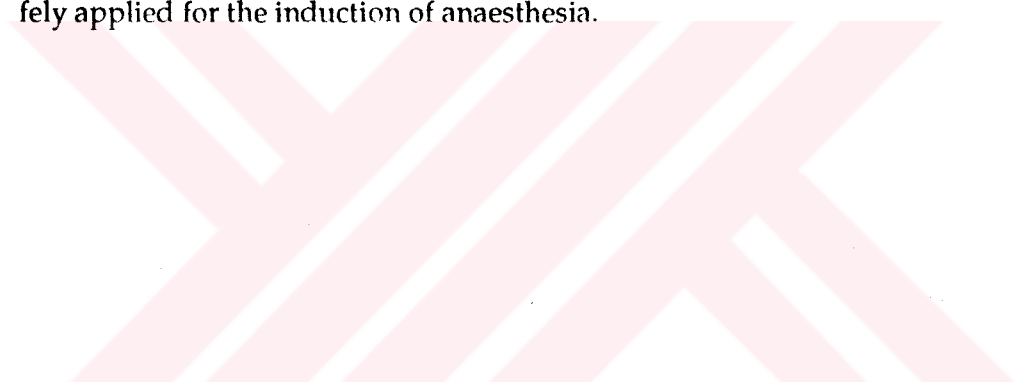
### SUMMARY

This study was performed in 23 female and 37 male totally 60 patients. Intravenous thiopental (6 mg/kg), etomidate (0.3 mg/kg) and propofol (2.5 mg/kg) were respectively administered during anaesthesia induction to each group of 20 patients. Following this application, the patients were observed from the point of view of cardiovascular changes and undesirable effects, such as pain at the site of injection, allergic reaction, apnea, bronchospasm, coughing, hiccups, involuntary muscular movements, agitation, nausea and vomiting. The effects of the drugs on blood Na, K and Ca concentrations have been studied by analysis of blood samples at 1st, 3rd and 5th minutes.

Systolic and diastolic arterial pressure was significantly decreased with propofol and little decreased with thiopental, but unchanged with etomidate at the induction period. Significant increases in arterial pressure followed intubation in patients with thiopental and etomidate, but little increase with propofol. Heart rate was increased at induction with thiopental but unchanged with etomidate and propofol. After intubation heart rate was increased in all groups.

Apnea occurred during induction frequently with thiopental (%40) and propofol (%55), but infrequently with etomidate (%15). Pain on injection was infrequent with thiopental (%5) and etomidate (20) groups except propofol (50). Involuntary muscular movements occurred frequently with etomidate (%45), but infrequently with propofol (%5) and thiopental (%10). Allergic reaction was occurred only one patient with thiopental group. Agitation was occurred only one patient with thiopental and two patients with etomidate. Nausea and vomiting occurred two patients with thiopental and four patients with etomidate. Disrytmias, coughing, hiccups and bronchospasm did not occurred in all groups. The effects of the drugs on blood Na, K and Ca concentrations were insignificant.

The result of this study demonstrated that, etomidate and propofol can be safely applied for the induction of anaesthesia.



## KAYNAKLAR

1. Acalovschi I, Szilagy E, Fleseru M, Schigo I: The effect of fentanyl as an adjuvant to etomidate and thiopental on the hemodynamic response to the induction of anesthesia and endotracheal intubation. *Rev Chir* 38: 387-396, 1989.
2. Adam HK, Kay B, Douglas EJ: Blood disopropofol levels in anaesthetised patients. *Anaesthesia* 37: 536-540, 1982.
3. Anker-Moller E, Spangsberg N, Arendt-Nielsen L, et al: Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. *Br J Anaesth* 66: 185-188, 1991.
4. Apfelbaum JL: The use of propofol in procedures of one hour and less. *Semin Anesth* VII: 21-25, 1988.
5. Aun CST, Short SM, Leung DHY, Oh TE: Induction dose-response of propofol in unpremedicated children. *Br J Anaesth* 68: 64-67, 1992.
6. Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BJM: Pharmacokinetics of propofol during and after long term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br J Anaesth* 68: 486-491, 1992.

7. Boer F, Bovill JC, Ros P and Van Ommen H: Effect of thiopentone etomidate and propofol on systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 67: 69-72, 1991.
8. Boittieux P, Morelle G, Krivosic-Horber R: Anesthesia for arthroscopy of the knee: propofol versus thiopental and halothane. *Ann Fr Anesth Reanim* 6: 324-326, 1987.
9. Boysen K, Sanchez R, Krintel JJ, et al: Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 33: 689-692, 1989.
10. Braestrup C, Nielsen M: Neurotransmitters and CNS disease. *The Lancet* 6: 1030-1034, 1982.
11. Briggs LP, Dundee JW, Bahar M, Clarke RSJ: Comparison of the effect of diisopropyl phenol (ICI 35868) and thiopentone on response to somatic pain. *Br J Anaesth* 54: 307-311, 1982.
12. Briggs LP, White M: The effects of premedication on anaesthesia with propofol. *Postgrad Med J* 61: 35-37, 1985.
13. Brüssel T, Theissen JLT: Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anaesth Analg* 69: 35-40, 1989.
14. Calla S, Gupta A, Sen N, Garg IP: Comparison of the effects of etomidate and thiopentone on intraocular pressure. *Br J Anaesth* 59: 437-439, 1987.
15. Cavazzuti M, Porro CA, Barbieri A, Galetti A: Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 66: 490-495, 1991.



16. Celleno, Capogna G, Tomassetti M, et al : Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarian section. *Br J Anaesth* 62: 649-654, 1989.
17. Coates DP: Propofol infusion anesthesia. *Semin Anesth* VII: 73-80, 1988.
18. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M: Hemodynamic effects of infusion of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anaesth Analg* 66: 64-70, 1987.
19. Coley S, Mobley KA, Fell BD: Haemodynamic changes after induction of anaesthesia and tracheal intubation following propofol or thiopentone in patients of ASA grade I and III. *Br J Anaesth* 63: 423-428, 1989.
20. Collins VJ: Intravenous anesthesia. In Collins VJ (ed): *Principles of Anesthesiology*. Lea and Febiger, Philadelphia. 1976, pp 433-474.
21. Colvin MP, Savege TM, Newland PE, et al: Cardiorespiratory changes following induction of anaesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. *Br J Anaesth* 51: 551-556, 1979.
22. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, et al: Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anaesth Analg* 66: 1115-1120, 1987.
23. Cundy JM, Arunasalam K: Use of an emulsion formulation of propofol in intravenous anaesthesia for termination of pregnancy. A comparison with methohexitone. *Postgrad Med J* 61: 129-131, 1985.
24. De Grood PMRM, Mitsukuri S, Van Egmond J, et al: Comparison of etomidate and propofol for anesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia* 42: 366-372, 1987.
25. De Grood PMRM, Ruys AHC, Van Egmond J, et al: Propofol emulsion for total intravenous anaesthesia. *Postgrad Med J* 61: 65-69, 1985.

26. Deramoudt V, Gaudon M, Malledant Y, et al: Effects of propofol on intraocular pressure in surgery of strabismus in children. *Ann Fr Anesth Reanim* 9: 1-5, 1990.
27. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, et al: Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 55: 855-859, 1983.
28. Diago MC, Amado JA, Otero M, Cordovilla-Lopez JJ: Anti-adrenal action of a subanaesthetic dose of etomidate. *Anaesthesia* 43: 644-645, 1988.
29. Doenicke A, Lorenz W, Belge R, Bezechy H: Histamin release after intravenous application of shortacting hypnotics. Althesine and propanid. *Br J Anaesth* 45: 1097-1101, 1973.
30. 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* 61: 15-20, 1985.
31. Du Gres B: Hemodynamics effects of propofol. *Ann Fr Anesth Reanim* 6: 233-236, 1987.
32. Dundee JW: Pharmacology of intravenous anaesthetics. In Nunn JF, Utting JE, Brown BR (eds): *General Anaesthesia*. Butterworth, London, 1989, pp 115-134.
33. Dundee JW: Intravenous anaesthesia and the need for new agents. *Postgrad Med J* 61: 3-6, 1985.
34. Dundee JW, Robinson FP, McCollum JSC, Patterson CC: Sensitivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia* 41: 482-485, 1986.
35. Dundee JW, Wyant GW: *Intravenous Anaesthesia*. Churchill Livingstone (ed): Edinburg, 1974, pp 298-342.

36. Dunn GL, Morison DH: Propofol and thiopental as induction agents in dental outpatients. *Semin Anesth* VII: 26-28, 1988.
37. Edelist G: A comparison of propofol and thiopental for brief outpatient anesthesia. *Semin Anesth* VII: 81-84, 1988.
38. Edelist G: A comparison of propofol and thiopentone as induction agents in outpatient surgery. *Can J Anaesth* 34: 110-116, 1987.
39. Ensimk FB, Schwabe K, Bittrich B, et al: A comparison of the anesthesia using a bolus application of propofol, methohexital or etomidate as hypnotics and alfentanil analgesia. *Anaesthesist* 38: 32-340, 1989.
40. Esener Z: *Klinik anestezi*. Logos Yayıncılık, İstanbul: 1991, pp 67-86, 177-192.
41. Fahmy NR, Alkhouli HM, Sunder N, et al: Propofol: a new intravenous induction agent. A comparison with thiopental. *Anesthesiol* 69: A363, 1985.
42. Fahy LT, Mourik GA and Utting JE: A comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol. *Anesthesia* 40: 939-944, 1985.
43. Famewo CE, Magbagbeola JAO, Ogunnaike IA: Plasma potassium, sodium and blood sugar following etomidate and suxamethonium. *Anaesthesia* 34: 278-282, 1979.
44. Forbes AM, Dally FG: Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation normotensive man. *Br J Anaesth* 42: 618-625, 1976.
45. Fragen RJ, Avram MJ: Barbiturates. In Miller RD (ed): *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, Newyork 1990, pp 225-242.
46. Fragen RJ, Avram MJ, Henthorn TK: A pharmacokinetically designed etomidate infusion regimen for hypnosis. *Anaesth Analg* 62: 654-660, 1983.

47. Fragen RJ, Shanks CA: Anesthetic induction characteristics of propofol emulsion. *Semin Anesth* VII: 103-107, 1988.
48. Fragen RJ, Weiss HW, Molteni A: Adrenocortical effects of propofol, etomidate and thiopental. *Semin Anesth* VII, 108-111, 1988.
49. Gale GD, Thain LMF, Stefaniu R: A comparison of propofol with thiopental for short anesthetics in gynecological outpatients. *Semin Anesth* VII: 29-43, 1988.
50. Gauthier M, Hemmings GT, Bevan DR: A comparison of propofol and thiopental for induction of anesthesia. *Semin Anesth* VII: 44-46, 1988.
51. Gehan G, Karoubi P, Quinet F, et al: Optimal dose of lignocaine for preventing pain on injection of propofol. *Br J Anaesth* 66: 324-326, 1991.
52. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, et al: Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anaesth Analg* 64: 871-876, 1985.
53. Giese JL, Stanley TH: Etomidate: a new intravenous anesthetic induction agent. *Pharmacotherapy* 3: 251-258, 1983.
54. Gillies GWA, Lees NW: The effects of speed of injection on induction with propofol. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 44: 386-388, 1989.
55. Gillies GWA, Lees NW: The effect of speed of injection on induction with propofol. *Anaesthesia* 44: 618-625, 1989.
56. Gin T, Gregory MA, Oh TE: The haemodynamics effects of propofol and thiopentone for induction of caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 18: 175-179, 1990.
57. Glass PS, Leiman BC, Reves JG: Etomidate: What is its present role in anesthesia. *Semin Anesth* VII : 143-151, 1988.

58. Glen JB, Hunter SC, Blackburn TP, Wood P: Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol. *Postgrad Med J* 61: 7-14, 1985.
59. Gold GE, Eskesen V, Eriksen H, Lyon BB: Changes in CMRO<sub>2</sub>, EEG and concentration of etomidate in serum and brain tissue during craniotomy with continuous etomidate supplemented with N<sub>2</sub>O and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 30: 159-163, 1986.
60. Gold MI: Induction of anesthesia with propofol, thiopental and methohexital. *Semin Anesth* VII: 68-72, 1988.
61. Gold MI, Abraham EC, Herrington C: A controlled investigation of propofol, thiopentone and methohexital. *Can J Anaesth* 34: 478-483, 1987.
62. Goodman NW, Kestin IG: Sighs and their effect on the breathing of patients anaesthetized with infusions of propofol. *Br J Anaesth* 68: 48-53, 1992.
63. Grant IS, MacKenzie N: Recovery following propofol anaesthesia- a review of three different anaesthetic techniques. *Postgrad Med J* 61: 133-137, 1985.
64. Grounds RM, Morgan M, Lumley J: Some studies on the properties of the intravenous anaesthetic, propofol-a review. *Postgrad Med J* 61: 90-95, 1985.
65. Hannallah RS, Baker SB, Casey W, et al: Propofol: effective dose and induction characteristics in unpremedicated children. *Anesthesiol* 74: 217-219, 1991.
66. Harris CE, Murray AM, Anderson JM, et al: Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 43: 32-36, 1988.
67. Hartung HJ: Intracranial pressure in patients with craniocerebral trauma after administration of propofol and thiopental. *Anaesthesist* 36: 285-287, 1987.

68. Hebron BS, Edbrooke DL, Newby DM, Mather SJ: Pharmacokinetics of etomidate associated with prolonged i. v. infusion. *Br J Anaesth* 55: 281-287, 1983.
69. Henriksson BA, Carlsson P, Hallen B, et al: Propofol vs thiopentone as anaesthetics agents for short operative procedures. *Acta Anaesthesiol Scand* 31: 63-66, 1987.
70. Hickey S, Cameron AE, Asbury AJ, Murray GD: Timing of peak pressor response following endotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 36: 21-24, 1992.
71. Hovorka J, Honkawara P, Torttila K: Tracheal intubation after induction of anaesthesia with thiopentone or propofol without muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 35: 326-328, 1991.
72. Jones RM: Inhalational and intravenous anaesthetic agents. In Nimmo WS, Smith G (ed): *Anaesthesia*, Blackell Scientific Publications, London, 1989, pp 34-59.
73. Joshi C, Bruce DL: Tiopental and succinylcholine action on intraocular pressure. *Anaesth Analg* 54: 471-474, 1975.
74. Karamehmetoğlu M: Değişik anestezi ajanlarla suksametonyumun serum potasyum düzeyine etkisi. *Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni* 8: 3-8, 1976.
75. Kasthan H, Edelist G, Mallon J, Kapala D: Comparative evaluation of propofol and thiopentone for total intravenous anaesthesia. *Can J Anaesth* 37: 170-176, 1990.
76. Kautto U-M: Attenuation of the circulatory response to laryngoscopy and intubation by fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 26: 217-221, 1982.
77. Kay B: The use of propofol for relatively short surgical procedures. *Semin Anesth* VII: 57-61, 1988.

78. Kay B: Recovery from propofol. *Semin Anesth* VII: 127-120, 1988.
79. Kay B, Healy TEJ, Bolder PM: Blocking the circulatory responses to tracheal intubation. *Anaesthesia* 40: 960-963, 1985.
80. Kay B, Nolan D, Mayall R, Healy TEJ: The effect of sufentanil on the cardiovascular responses to tracheal intubation. *Anaesthesia* 42: 382-386, 1987.
81. Kecik Y, Tüzüner F, Bulucu P: İndüksiyonda tiopenton ve propofolun intraoküler basınca etkileri. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 17: 241-243, 1989.
82. Kestin IG, Dorje P: Anaesthesia for evacuation of retained products of conception. *Br J Anaesth* 59: 364-368, 1987.
83. King SY, Davis FM, Wells JE, et al: Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. *Anaesth Analg* 74: 246-249, 1992.
84. Kirvela M, Olkkola KT, Rosenberg PH, et al: Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in ureamic patients. *Br J Anaesth* 68: 178-182, 1992.
85. Kling D, Laubenthal H, Borner U, et al: Comparative haemodynamic study of anesthesia induction with propofol, thiopental, methohexital, etomidate and midazolam in patients with coronary disease. *Anaesthesiol* 36: 541-547, 1987.
86. Korttila K, Nuotto E, Lichtor L, et al: Recovery and psychomotor effects after brief anesthesia with propofol and thiopental. *Anaesth Analg* 68 (abst): S1-S321, 1989.
87. Lanier WL. Weglinski MR: Intracranial pressure. In Cucchiara RF, Michenfelder JD (ed): *Clinical Neuroanaesthesia*. Mayo Foundation, Rochester, 1990, pp 77-116.

88. Larsen LE, Gupta A, Ledin T, et al: Psychomotor recovery following propofol or isoflurane anaesthesia for day-case surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 36: 276-282, 1992.
89. Laxenaire MC, Khameh L, Heravi Z, et al: Non-specific histamine liberation and propofol. *Ann Fr Anesth Reanim* 6: 230-232, 1987.
90. Lees NW, McCulloch, Mair WB: Propofol for induction and maintenance of anaesthesia. *Postgrad Med J* 61: 88-89, 1985.
91. Lippmann M, Paicius RM, Gingerich S, et al: A controlled study of the hemodynamic effects of propofol versus thiopental during anesthesia induction. *Semin Anesth* VII: 116-122, 1988.
92. MacKenzie N, Grant IS: Propofol for continuous intravenous anaesthesia. A comparison with methohexitone. *Postgrad Med J* 61: 70-77, 1985.
93. Marshall BE, Longnecker DE: General Anesthetics. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (ed). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Pergamon Press Inc, New York, 1990, pp 285-310.
94. McConachie I, Keaveny JP, Healy TEJ, et al: Effect of anaesthesia on the QT interval. *Br J Anaesth* 63: 558-560, 1989.
95. McKeating K, Bali IM, Dundee JW: The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia* 43: 638-640, 1988.
96. McLeod B, Boheimer N: Propofol infusion as main agent for day case surgery. *Postgrad Med J* 61: 105-107, 1985.
97. Meissner PN, Harrison GG, Hift RJ: Propofol as an i. v. anaesthetic induction agent in variegate porphyria. *Br J Anaesth* 66: 60-65, 1991.



98. Mirakhur RK, Shepperd WFI, Darrah WC: Propofol or thiopentone; effects of intraocular pressure associated with induction of anaesthesia and tracheal intubation (facilitated with suxamethonium). *Br J Anaesth* 59: 431-436, 1987.
99. Mirakhur RK, Shepherd WFI: Intraocular pressure changes with propofol comparison with thiopentone. *Postgrad Med J* 61: 41-44, 1985.
100. Mirakhur RK, Shepherd WFI: Intraocular pressure changes with propofol: Comparison with thiopentone. *Postgrad Med J* 61: 41-44, 1985.
101. Moore J, Bill KM, Flynn RJ, et al: A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 44: 753-757, 1989.
102. Moore RA, Allen MC, Wood PJ, Sear JW: Peri-operative endocrine effects of etomidate. *Anaesthesia* 40: 124-130, 1985.
103. Nauta J, Stanley TH, de Lange S, et al: Anaesthetic induction with thiopental, midazolam and etomidate. *Can Anaesth Soc J* 30: 55-60, 1983.
104. Nightingale JJ, Lewis IH: Recovery from day-case anaesthesia: Comparison of total i. v. anaesthesia using propofol with an inhalational technique. *Br J Anaesth* 68: 356-359, 1992.
105. Nightingale P, Petts NV, Healy TEJ, et al: Induction of anaesthesia with propofol or thiopentone and interactions with suxamethonium, atracurium and vecuronium. *Postgrad Med J* 61: 31-34, 1985.
106. Nimmo WS, Miller M: Pharmacology of etomidate. *New Pharmacologic Vistas in Anesthesia* 7: 83-95, 1983.
107. Park WK, Lynch C: Propofol and thiopental depression of myocardial contractility. *Anaesth Analg* 74: 395-405, 1992..

108. Parker CJR: Respiratory disturbance during recovery from etomidate anaesthesia. *Anaesthesia* 43: 16-17, 1988.
109. Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS: A comparison of the haemodynamic effects of propofol and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 61: 23-27, 1985.
110. Perry SM, Bullington J, Davis L, et al: A comparison of propofol and thiopental for the induction and recovery of anesthesia. *Semin Anesth* VII: 91-93, 1988.
111. Ravussin P, Berger-Bayer M, Nydegger M, Freeman J: Thiopentone-isoflurane vs propofol in neuroanaesthesia for intracranial surgery. *Anesthesiol* 69: A577, 1988.
112. Robertson EN, Fragen RJ, Booij LHDJ, et al: Some effects of diisopropyl phenol (ICI 35 868) on the pharmacodynamics of atracurium and vecuronium in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 55: 723-727, 1983.
113. Robinson FP, Dundee JW, Halliday NJ: Age effects the induction dose of propofol. *Postgrad Med J* 61: 157-159, 1985.
114. Russell WJ, Morris RG, Frewin DB, Drew SE: Changes in plasma catecholamine concentrations during endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 53: 837-839, 1982.
115. Saarnivaara L, Lindgren L: Prolongation of QT interval during induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 27: 126-130, 1983.
116. Saarnivara L, Klemoli U-M: Injection pain, intubating conditions and cardiovascular changes following induction of anaesthesia with propofol alone or combination with alfentanil. *Acta Anaesthesiol Scand* 35: 19-23, 1991.

117. Sampson IH, Lefkowitz M, Cohen M, et al: A comparison of propofol with methohexital for continuous anesthesia. *Semin Anesth* VII: 47-51, 1988.
118. Scott RPF, Saunders DA, Norman J: Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 43: 492-494, 1988.
119. Sebel PS, Lowdon JD: Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiol* 71: 260-277, 1989.
120. Sial R: OrgNC45 and intraocular pressure during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 25: 219-224, 1982.
121. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, et al: A review of the safety and tolerance of propofol. *Postgrad Med J* 61: 152-156, 1985.
122. Stoelting RK: Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesthesiol* 47: 381-384, 1977.
123. Streisand JB, Stanley TH: The respiratory effects of propofol with and without fentanyl. *Semin Anesth* VII: 123-126, 1988.
124. Sung Y-F, Weinstein MS, Biddle MR: Comparison of propofol and thiopental as intravenous induction agents: cardiovascular effects, respiratory change, recovery and postoperative venous sequelae. *Semin Anesth* VII: 52-56, 1988.
125. Trakya A, Pamukçu Z, Erman M ve ark: Anestezi indüksiyonunda etomidat ve tiopentonun karşılıklı değerlendirilmesi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 16: 296-300, 1988.
126. Tutan A, Moral AR, Elar Z, ve ark: Etomidat ve tiopentalin serum potasyum ve kreatin fosfokinaz düzeyine etkilerinin karşılıklı incelenmesi. *Ege Ü Tıp Fak Dergisi* 50: 925-929, 1985.
127. Uppington J, Kay NH, Sear JW: Propofol as a supplement to nitrous oxide-oxygen for the maintenance of anaesthesia. *Postgrad Med J* 61: 80-83, 1985.

128. Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P: Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarian section. *Anaesthesia* 44: 758-762, 1989.

129. Vinik HR: Exponential infusion of propofol, a randomized comparison with methohexital/isoflurane for induction and maintenance of anesthesia. *Semin Anesth* VII: 94-98, 1988.

130. Vohra A, Thomas AN, Harper NJN and Pollard BJ: Non-invasive measurement of cardiac out put during induction of anaesthesia and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 67: 64-68, 1991.

131. Weightman WM, Zacharias M: Comparison of propofol and thiopentone anaesthesia (with special reference to recovery characteristics): *Anaesth Intensive Care* 15: 389-393, 1987.

132. White PF: Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anaesth Analg* 68: 161-171, 1989.

133. White PF: Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth* VII : 4-20, 1988.

134. Williams JP, McArthur JD, Walker WE, et al: A comparison of the hemodynamics of propofol, thiopental and etomidate for induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. *Semin Anesth* VII: 112-115, 1988.

135. Wylie WD, Churchill-Davidson HC: Sedatif ve hipnotik ilaçlar. Akyön G (çev): *Anestezi Uygulaması*. Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı, Ankara, 1984, pp 1154-1212.

136. Yaneckar B, Dekegal T, Dionys J, et al: Changes in intraocular pressure associated with the administration of propofol. *Br J Anaesth* 59: 1514-1521, 1987.

**Jüri Başkanı**  
**UYGUNDUR**  
Adı Soyadı (İmza)

**Jüri Üyesi**  
**UYGUNDUR**  
Adı Soyadı (İmza)

**Jüri Üyesi**  
**UYGUNDUR**  
Adı Soyadı (İmza)

**Jüri Üyesi**  
**UYGUNDUR**  
Adı Soyadı (İmza)

**Jüri Üyesi**  
**UYGUNDUR**  
Adı Soyadı (İmza)

**T. C.**  
**Yüksek**  
**Doküman**