

T1604

+



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

**PROPOFOLUN AĞRISIZ ENJEKSİYONUNDA
KETAMİNİN ANALJEZİK ETKİSİNİN LİDOKAİN,
MEPERİDİN VE TİOPENTAL İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İman Saadawi Taşbaş

T1604/1-1

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. Ertuğrul Ertok**

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

Antalya, 2004

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda tez çalışmalarım sırasında bana danışmanlık yapan tez hocam Sayın Prof.Dr. Ertuğrul Ertok'a, çalışmalarım sırasında yardımlarımı esirgemeyen Prof. Dr. Meliha Erman, Yrd.Doç.Dr. Neval Boztuđ'a ve Uzm. Dr. Zekiye Bigat'a, t¼m hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Ayrıca tez çalışmalarım süresince bana manevi destek olan eşim Özg¼r Taşbaş'a, kayınpederim Mithat Taşbaş'a, kayınvalidem Nafiye Taşbaş'a sonsuz teőekk¼rler.....

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Propofol	3
2.2. Ketamin	6
2.3. Tiyopental	10
2.4. Meperidin	13
2.5. Lidokain	17
3.YÖNTEM VE GEREÇLER	20
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇ	42
ÖZET	43
KAYNAKLAR	45

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

NMDA	N-Metil-D-Aspartat
GABA	Gamma Amino Bütirik Asid
ASA	American Society Of Anesthesiology
COX	Cyclo-Oxygenase
5HT	5 Hydroxy Tryptamine
MAK	Minimal Alveoler Konsantrasyon
K	Kappa
Δ	Delta
σ	Sigma
SKB	Sistolik Kan Basıncı
OKB	Ortalama Kan Basıncı
DKB	Diastolik Kan Basıncı
KH	Kalp Hızı
SPO ₂	Oksijen Satürasyonu
SD	Standart Deviasyon
NS	Anlamli Değil

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 4.1. Gruplarda ağrı görülme sıklığı	26
Şekil 4.2. Sistolik kan basıncı değişiklikleri	28
Şekil 4.3. Orta kan basıncı değişiklikleri	29
Şekil 4.4. Diastolik kan basıncı değişiklikleri	29
Şekil 4.5. Kalp hızı değişiklikleri	30

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 4.1. Demografik veriler	24
Tablo 4.2. İlaçların yan etkileri insidansı	25
Tablo 4.3. Propofol enjeksiyonu sırasında ağrı insidansı	26
Tablo 4.4. İndüksiyon öncesi, çalışma ilaçları verilirken ve propofol enjeksiyonu sonrası sistolik, orta, diastolik arter basıncı (SAP,OAP,DAP)	28
Tablo 4.5. İndüksiyon öncesi, çalışma ilacı verilirken ve propofol enjeksiyonu sonrası kalp hızı (HR)	39

1.GİRİŞ

Propofol hızlı etki ve hızlı derleme sağlaması nedeni ile geniş bir kullanım alanına sahip sedatif-hipnotik intravenöz bir anestezi ajanıdır (1). Yapısal olarak diğer hipnotik ajanlara benzemez, ancak bu ajanların çoğu ile additif ve sinerjistik bir etkiye sahiptir. Propofolün ilk gelişimi 1970 yıllarında başlamış olup, FDA onayından sonra 1989 yılında klinik kullanıma girmiştir.

O zamandan beri birçok vakada anestezi ajanı olarak propofol tercih edilmektedir. Bilinen özellikleri nedeni ile gününbirlik anestezi alanında kendine yer bulmuştur. Benzer şekilde post-operatif nörolojik durumun erken değerlendirilebilmesine imkan verdiği için popüler bir nöroanestezi ajanıdır (2). Propofol kardiyak anestezide, yoğun bakımda, acil serviste sedasyon gerektiren prosedürlerde ve son zamanlarda, endoskopi, oküler cerrahi ve dental prosedürlerde de önerilen bir sedatif ajan olmuştur (3).

Propofol, birçok avantaja sahiptir ve yan etki insidansı düşüktür. Propofol'ün pH ve osmolaritesi, kan pH ve osmolaritesine yakın olmasına karşın, en sık görülen yan etkisi, enjeksiyon sırasında görülen ağrıdır (4). Bu ağrının azaltılması için tanımlanan yöntemlerden yaygın olanı

lidokainle karıştırılmasıdır. Bununla birlikte ağrı tamamen ortadan kaldırılamamıştır (5-8).

Bu çalışma ketamin, lidokain, meperidin ve tiyopental kullanılarak analjezik etkinliği en fazla olan ajanı bulmak için planlanmıştır. Çalışmamız erişkinlerde propofolün enjeksiyon ağrısını azaltmak için ketaminin kullanıldığı ilk çalışmalardan biridir. Bu ajanlar daha önce farklı çalışmalarda propofol enjeksiyonuna bağlı ağrıyı önlemek için ayrı ayrı kullanılmıştır.

Çalışmamıza benzer şekilde daha önce yapılmış ve propofol enjeksiyonundan önce ketaminin verildiği sadece iki çalışma vardı. Bunlardan birincisi çocuklarda, ikincisi ise 100 kadında yapılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Propofol

Kimyasal olarak 2-6 di-izopropyl phenol olup, ilk kez 1977'de İngiltere'de kullanılmıştır.

Yağlı bir emülsiyonda hazırlandığından oda ısısında saklanmalı ve kullanılmadan önce çalkalanmalıdır.

Propofolun genel anestezi etkisi oluşturması gamma-aminobütirik asit (GABA) inhibisyonunu kolaylaştırması ile açıklanır (9).

Etkisi hızlı başlar. Kısa sürede karaciğerde inaktif glukronoid ve sülfatlara metabolize olur.

Organizmada birikmez, redistribüsyona neden olmaz. Yağda kolay çözüldüğü için etkisi çok çabuk başlar. Dağılım yarı süresi 2-8 dakikadır. Klirensi, hepatic kan akımından fazladır. Bu ekstrahepatik metabolizmasının da var olduğunu gösterir.

Bu yüksek klerens değeri (tiyopentalin 10 katı) devamlı infüzyon olarak verilisinden sonra da çabuk uyanmayı açıklar. Karaciğerdeki konjugasyonu sonunda inaktif metabolitleri oluşur. Orta dereceli sirozda bile metabolizasyon değişmez.

Metabolitlerin idrarla atılmasına rağmen kronik böbrek yetmezliğinde metabolizmasında değişiklik olmaz.

Yaşlı hastalarda propofolun klerensi, genç hastalara göre daha düşük olup, bu durum ileri yaşlarda kardiyak output ve hepatik kan akımının azalmasına bağlanmıştır (10).

Propofol, periferel vasküler rezistansta azalma yaparak ve myokard kontraktilitesini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek, anestezi indüksiyonundan sonra arteriyel kan basıncını düşürür (11,12).

Propofolden sonra gözlenen bradikardi, santral yolla sempatik aktiviteyi azaltıcı ve vagal aktiviteyi artırıcı etkisine bağlı olabilir (13). Bu etki anestezi indüksiyonunda antikolinergik ajan premedikasyonu ile önlenabilir.

Propofol indüksiyonu sonrası yaklaşık 30-60 saniye süren apne gelişebilir. Laringeal refleksleri deprese eder, laringospazm, öksürük, hıçkırık görülmez ve kullanılan airway iyi tolere edilir. Tidal volüm, dakika volüm ve fonksiyonel reziduel kapasitede anlamlı düşüşler görülür. Karbondioksite respiratuar yanıtlar azalır. Solunum sisteminde görülen bu etkiler opioid premedikasyonu ile artmaktadır.

Hepatik, renal veya hematolojik parametrelere olumsuz etkisi görülmemiştir.

SSS' de intrakraniyal basıncı düşürür. Ayrıca göz içi basıncını da düşürür. İntrakraniyal basıncı artmış hastalarda, arter basıncını destekleyici önlemler alınmazsa, sebebral perfüzyon basıncında kritik azalmaya neden olabilir. Fokal iskemiye karşı beyni korur (14). Antiemetik ve iyi bir antipruritiktir (15). Antikonvulzan değildir. İndüksiyonda nadiren kas seğirmesi, spontan hareketler, hıçkırık gibi etkiler izlenebilir. Propofolun histamin deşarjına neden olmadığı ve tiyopentalin aksine postoperatif dönemde az da olsa analjezik ve antiemetik etkisinin olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (16).

Premedikasyon ajanları, inhalasyon anestezikleri ve kas gevşeticileri gibi birlikte kullanıldığı ilaçlarda herhangi bir geçimsizliği gösterilememiştir (17).

Günümüzde, propofol indüksiyon ajanı olarak 2-2.5mg/kg dozda kullanılır ve genellikle indüksiyon zamanının 25-125 saniye olduğu öngörülmüştür, ayrıca anestezi idamesinde de 25-50mg'lık i.v bolus tarzında gerektiğe veya TİVA yönteminde infüzyon şeklinde kullanılmaktadır (18).

Propofol ile TİVA, özellikle gününbirlik cerrahilerde olmak üzere 3-15 mg / kg / saat dozunda kullanılmaktadır.

Propofol solüsyonunun bakterisid özelliğinin olmaması nedeni ile hazırlanan infüzyonların 8 saatten fazla bekletilmemesi gerekmektedir (19).

Propofolun en önemli dezavantajlarından biri, enjeksiyon yerinde ağrıdır. Enjeksiyon için geniş bir venin seçilmesi, enjeksiyon öncesi lidokain, opioid, metoklopramid gibi ajanların, enjeksiyon sırasında kısa süreli turnike kullanılarak veya turnikesiz verilmesi, soğutulmuş propofol kullanılması, yavaş infüzyon gibi yöntemlerle ağrı azaltılmaya çalışılmaktadır (20).

Hızlı uyanma veya sedasyonun uzamaması gibi üstünlüklerin yanı sıra anestezi idamesinde bireysel farklılıklar nedeniyle doz ihtiyacının ayarlanması bir dezavantaj oluşturabilir. Yan etkilerin azlığı, hastaların anestezi den hızlı uyanabilmeleri ve vücutta birikmemesi nedeniyle propofol gününbirlik anestezide tercih edilen bir ilaçtır (21).

2.2 Ketamin

Ketamin bir fensiklidin analogudur. İlk önce talamo-neokortikal, daha sonra retiküler ve limbik sistemde depresyon sağlayarak dissosiyatif anestezi oluşturur. Duyusal uyarılar hissedilir gibi görünse de bilinçli bir şekilde algılanamaz. Bununla birlikte postoperatif disfori gibi psikosomatik etkilere de sahiptir (22). Hasta kataleptik duruma benzer bir

halde belli bir vücut pozisyonunda kalır, hastada aneljezi ve amnezi sağlar (23). Refleksler ve spontan solunum neredeyse hiç etkilenmez. Ancak intravenöz yolla hızlı verilirse veya daha önceden opioidler verilmişse bazen apne ortaya çıkabilir (24).

Ketamin, minimal kardiyovasküler veya respiratuar depresyon yapan bir IV anestezi ajanıdır. Ketamin güçlü bir bronkodilatördür, astımlı hastalarda bu özelliğinden dolayı yararlanır. Ancak üst solunum yolları sekresyonlarını artırır (25).

Kontrendikasyonları ise, dekompanse kalp yetmezliği, aort stenozu, mitral stenoz, arteriyel hipertansiyon, hipertiroidi, feokromasitoma, yüksek intrakraniyal basınç, intrakraniyal tümör, perforate göz yaralanması, psikiyatrik hastalıklar, preeklampsi, eklampsidir (26).

Psikomimetik etkilerinden dolayı ketaminin tek başına uygulanması önerilmemektedir. Bunun yerine benzodiyazepinler ile kombinasyon şeklinde uygulanması tercih edilmektedir (27).

Corsen ve arkadaşları tarafından ilk kez 1966 da klinik olarak uygulanan ketamin bu grubun halen tek ve yaygın olarak kullanılan ilacıdır. Ketamin suda eriyen bir tuz olup, berrak, renksiz ve oda ısısında stabil bir solüsyon halindedir. Mililitresinde 10mg ve 50mg madde içeren solüsyonları mevcut olup pH sı 3.5-5.5 tir.

Ketaminin yağda çözünürlüğü yüksek olduğu için tiyopental gibi önce beyne ve kanlanması fazla dokulara gider. Subanestezik, yani 0.5mg/kg dan az dozlarda im olarak kullanılması, bilinç kaybı olmaksızın analjezi sağlar (28,29). Kısa ve ağırlı işlemlerde (kapalı redüksiyon, pansuman) tek başına veya diğer ajanlarla kombine edilebilir (30).

Ketaminin bir N-metil-D-aspartat-reseptör antagonisti olduğu gösterilmiştir(31,32,33). Spesifik ketamin reseptörlerinin var olduğu ve opioid reseptörleri ile etkileştiği varsayılmaktadır (34).

Ketamin fensiklidinin yapısal analogudur.1/10 kadar potent olmakla birlikte, fensiklidinin psikomimetik etkilerinin çoğuna sahiptir. Subterapötik dozlarda halusinasyojenik etkiye sahip olabilir. Bir izomerinin (R- ya karşılık S+) artmış anestezik potens ve azalmış psikomimetik yan etkilerinin olması stereospesifik reseptörlerin varlığını ifade eder (35).

Ketamin tiyopentale oranla yağda daha az çözünür ve proteine daha az bağlanır. Fizyolojik pH da eşit oranda iyonize olur. Arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisini artırır. Yüksek dozlarda, muhtemelen kalsiyum geçişinin inhibisyonuna bağlı olarak direkt miyokardiyal etki, sempatik blokaj veya katekolamin depolarının tükenmesine neden olmaktadır (36).

Diğer taraftan direkt uyarıcı etkileri akut hipovolemik şoktaki hastalar için sıklıkla yararlıdır (26).

Ketamin ile oluşan aşırı tükürük salgısı antikolinergik bir ajan ile premedikasyon yapılarak engellenebilir. Kardiyovasküler etkilerine benzer şekilde, serebral oksijen tüketimi, serebral kan akımı ve kafa içi basıncını artırır (37). Bu etkiler ilacın kafa içinde yer kaplayan lezyonlarda kullanımını kısıtlar. Analjezi amnezi ve bilinçsizlik sağladığından, nonvolatil ajanlar içerisinde tam bir anestetik olmaya en yakın olanıdır (38).

Finck ve arkadaşları; Ketaminin analjezik etkilerini μ veya δ opioid reseptörler üzerinden gerçekleştirildiğini düşünmektedir (39) Bununla birlikte Smith ve arkadaşları; bunlara ek olarak kappa reseptörlere bağlı agonist etkileri de ortaya koymuşlardır (40). Opioidlerin aksine ketaminin etkileri naloksan ile antagonize edilemez (41).

Opioidlerin tersine ketamin analjesinin elektrofizyolojik çalışmaları ağrı iletiminin lateral ve medial yolakları arasında (lateral yolaklar sensorial medial yolaklar efektif iletilerle ilgilidir) ayrışma yaptığını göstermiştir. Ketamin klinik olarak ağrı duyusunu azaltmadan ziyade, ağrıya aldırılmazlık sağlayarak etkisini gösterir (42).

Sonuç olarak ketamin analjeziyi lokal anestezi gibi davranarak gerçekleştirir (43).

2.3.Tiyopental

Barbitüratlar bilinç de dahil pek çok vital fonksiyonu kontrol eden, beyin sapında yerleşmiş retiküler aktive edici sistemi düzenleyen merkezlerden oluşan kompleks polisınaptik ağrıyı deprese eder. Klinik konsantrasyonlarda, aksonlardan çok, sinir sinaptik fonksiyonlarını etkilerler (44). Eksitator nörotransmitterlerin (örn.asetilkolin) iletimini baskılar ve inhibitör nörotransmitterlerin (örn. aminobütirik asit, GABA) iletimini kuvvetlendirirler (45).

Özel mekanizmalar transmitter salınımı (presınaptik) bozulması ve stereoselektif olarak reseptörlerle (postsınaptik) etkileşimi içerir.

Barbitüratlar barbitürik asit deriveleridir. 5 numaralı karbonun (C5) yerleşimi hipnotik potensi ve antikolvüzan etkiyi belirler. C₂'deki oksijenin (oksibarbitürat) bir sülfür atomuyla (tiyobarbitüratlar) yer değiştirmesi yağda çözünürlüğünü artırır (46). Sonuç olarak tiyopental, tiyomilal, pentobarbital ve sekobarbitale oranla daha yüksek potens, hızlı etki başlama ve daha kısa etki sürelerine sahiptirler.

Barbitüratların sodyum tuzları suda çözünür, fakat belirgin derecede alkali (%2.5 tiyopentalin pH>10) ve göreceli olarak stabil değildir (47). Önerilen daha yüksek konsantrasyonlarda enjeksiyon ile ağrı ve venöz tromboz insidansı kabul edilemeyecek kadar yüksektir.

Barbitüratların (tiyopental, tiyamilal ve metoheksital) etki süresi metabolizma veya eliminasyona değil yeniden dağılıma bağlıdır.

Örneğin tiyopental yüksek oranda proteine bağlanmasına rağmen (%80) yağdaki yüksek çözünürlüğü ve iyonize olmayan fraksiyonunun yüksek olması (%60) bu ilacın beyin tarafından 30 saniye içinde maksimum alınımını sağlar (48). Santral kompartman daralırsa, serum albümini düşük ise veya iyonize olmayan fraksiyon artarsa verilen belirli bir dozla daha yüksek beyin ve kalp konsantrasyonlarına ulaşır. Hastalar genellikle 30 saniyede bilinç kaybına uğrar ve 20 dakika içinde uyanırlar. Tiyopentalin indüksiyon dozu vücut ağırlığı ve yaşa bağlıdır (49).

Tiyopental başlangıçta hızlı dağılım göstermesine rağmen eliminasyon yarı ömrü 3-12 saat arasında değişir. Barbitüratların biyotransformasyonu suda çözünen metabolitleri hepatik oksidasyon ile inaktivasyonunu sağlar (50). Yağda çözünen barbitüratların uygulaması sonrasında, uyanmadan yeniden dağılım sorumlu iken methoheksital ile psikomotor fonksiyonların hızla geri dönmesi onun artmış metabolizmasına bağlıdır.

İntravenöz olarak uygulanan barbitüratların indüksiyon dozları kan basıncında düşüğe ve kalp hızında artışa neden olurlar (51). Medüller vazomotor merkezin depresyonu periferik venleri dilate ederek kanın periferik göllenmesine neden olur ve sağ atriuma venöz dönüşü azaltır. Taşikardi, muhtemelen santral vagolitik bir etkiye bağlıdır. Kalp debisi

sıklıkla kalp hızındaki bir yükselme ve kompensatuar baroreseptör refleksiyle artan miyokardiyal kontraktilite ile sağlanır. Rezistans damarların sempatik yolla uyarılan vazokonstriksiyonu ile periferik vasküller rezistans artırılabilir. Barbütüratların kardiyovasküler etkileri, volüm durumu, bazal otonomik tonus ve daha önceki kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak belirgin olarak farklılık gösterir (52). Pekçok hastada yavaş uygulama hızı ve preoperatif hidrasyon ile bu değişiklikler hafifletilebilir.

Medullar ventilatuar merkezin barbitüratlarla depresyonu hiperkapni ve hipoksiye ventilatuar yanıtı azaltır. Barbitürat sedasyonu genellikle üst solunum yolu obstrüksiyonuna yol açar, indüksiyonu sıklıkla apne izler (53).

Tiopental ile indüksiyonu takiben gelişen bronkospazm kolinerjik sinir uyarısı (atropin ön tedavisi ile önlenabilir), histamin salınımı veya direkt bronşiyal düz kasın uyarılmasına bağlı olabilir (54).

Barbitüratlar serebral damarları serebral kan akımı ve intrakranial basınçta azalmaya neden olacak şekilde daraltırlar.

2.4. Meperidin

Anestezinin her alanında, opioidler önemli bir rol oynamayı sürdürmektedir. Bu ilaçlar hızla vücudun tümüne dağılmakta ve ardından daha yavaş bir şekilde hepatik biyotransformasyonla inaktive edilmektedir. Plazma konsantrasyonu kesinlikle bilinse bile, bir hastada opioid duyarlılığının önceden tahmin edilmesi olanaksızdır. Opioidin bir hastadaki etkisi daha güçlü olacağı gibi, etki süresi de daha uzun olabilir.

Bütün nörofizyolojik fonksiyonları deprese ederler, farklı olarak SSS deki etkileri daha selektiftir. Genel depresyon yerine SSS ne afferent girişi kontrol ediyor olabilirler. Diğer anesteziiklerden farklılıkları, ağırlı uyarıların neden olduğu otonom, endokrin ve somatik yanıtları her zaman yeteri kadar suprese edememeleridir.

Hemodinamik etkileri, doza bağımlı ve morfin ile daha belirgin olmak üzere histamin salınması, sempatik tonusda azalma, vagal uyarı, miyokard depresyonu ve solunumdaki değişikliklerin net sonucu olarak ortaya çıkar (55). Genellikle hipotansiyon ve meperidin dışında bradikardi ile karakterizedir.

Dorsal kök gangliyonlarında (56), afferent sinirlerin merkez terminallerinde (57) ve sinir uçlarının duyuşal liflerinde bulunan opioid reseptörleri, endojen ve egzogen opioidlerle etkilenecek, nöronal hücrelerde transmisyonun inhibisyonuna neden olacaktır (58,59).

Opioidler aynı zamanda duysal sinir uçlarından eksitatör ve proinflamatuvar bileşiklerin salınmasını da inhibe edebilirler.

Yan etkileri, solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, toraks sertliği (santral etkiye bağlı bu kas sertliği yüksek dozların hızlı olarak intravenöz verilmelerinde izlenebilir ve kas gevşeticilerle antagonize edilir), bronkospazm, bulantı, kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu, miyozistir.

Opioidlerin kontrendike olduğu durumlar ise, gebelik ve laktasyon dönemidir, çünkü plasentayı geçebilir (60).

Opioidler santral sinir sisteminin her yerinde ve diğer dokularda yerleşmiş olan özel reseptörlere bağlanırlar. Dört tip opioid reseptörü bilinmektedir mü (μ , alttipler; μ -1 ve μ -2), kapa (κ), delta (δ) ve sigma(σ) Bir miktar sedasyon sağlamakla birlikte asıl etkileri analjezidir (61). Farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma affinitesine ve reseptörün aktivasyonuna bağlıdır.

Opioid-reseptör aktivasyonu, eksitatör nörotransmitterlerden (örn,asetilkolin, substans p) nosiseptif nöronlardan presinaptik salınım ve postsinaptik cevabı inhibe ederek gerçekleşir (62). Bu nöromodülasyon için sellüler mekanizma, potasyum ve kalsiyum iletimindeki değişiklikleri içerebilir. Ağrılı impulsların iletimi opioidlerin intratekal veya epidural uygulamasıyla spinal kordun dorsal boynuzu seviyesinde kesilebilir. Periakuaduktal gri cevherden nükleus rafe magnus yoluyla spinal kordun

dorsal boynuzuna inen bir inhibitör yolun modülasyon yolu da opioid analjezide rol oynuyor olabilir (63). Opioidler en güçlü etkilerini santral sinir sisteminde sağlamalarına rağmen somatik ve sempatik periferik sinirlerde de opioid reseptörleri izole edilmiştir.

Opioidlerin pek çoğunun biyotransformasyonu öncelikle karaciğerdedir. Yüksek hepatik ekstraksiyon oranları, bu ajanların klerenslerini karaciğer kan akımına bağlı kılar. Meperidin, nöbet aktivitesi olan normeperidine N-demetile edilir.

Meperidin intramusküler enjeksiyonu takiben hızlı ve tam olarak emilip 20-60 dakika sonra pik plazma düzeylerine erişirler. Tüm narkotiklerin dağılım yarı ömürleri oldukça hızlıdır (5-20 dakika) (64).

Meperidin biyotransformasyonu son ürünlerinin %10 dan azı bilier yolla atılırken diğer kısmı böbrek yoluyla atılır.

Normeperidinin santral sinir sistemi üzerinde naloksonla geri çevrilemeyen, miyoklonik aktivite ve nöbete yol açan eksitatör etkiye sahiptir.

Meperidin etkisinin iki mekanizması olabilir. Meperidinin primer klinik etkisi periferik opioid reseptörler yoluyla sağlanabilir (65). Meperidin yapısal açıdan kokain ve tetrakain benzerliği ile alakalı olarak lokal anestezi etkiye sahiptir (66). Ayrıca benzer moleküler ağırlıklar ve

santral olarak opioid reseptörleriyle etkileşimi ile alakalı pKa değerlerine sahiptir (67).

Opioidler genelde kardiyovasküler fonksiyonları ciddi oranda bozmazlar. Meperidin kalp hızını artırma eğilimindedir. (yapısal olarak atropine benzer) ve kardiyak kontraktileti deprese etmezler (68).

Meperidin bazı kişilerde arteriyel kan basıncı ve vasküler dirençte ciddi bir düşüşe neden olabilen histamin salınımını uyarabilirler. Yatkınlığı olan kişilerdeki histamin salınımı opioidlerin yavaş infüzyonu, yeterli intravasküler volüm veya H₁ ve H₂ histamin antagonistleri ile ön tedavi ile en aza indirgenebilir.

Opioidlerin serebral perfüzyon ve intrakranial basınca etkileri değişkendir. Genel olarak opioidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı, barbitüratlar veya benzodiazepinler kadar olmamakla birlikte azaltırlar (69).

Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin stimülasyonu yüksek bulantı ve kusma insidansından sorumludur.

Bir çalışmada, naloxan kullanımıyla meperidinin etkisinin azalmadığı ve periferik analjezik etkisinin opioid reseptörleri ile sağlanmadığı öngörülmüştür (70).

Opioidler içinde meperidin ve aynı yapıya sahip olan sameridinin düşük dozlarda subaraknoid aralığa uygulandığında lokal anestezi özellikleri vardır. Meperidin klinik kullanımı klasik opioid yan etkileri nedeni ile kısıtlanırken (bulantı, sedasyon ve kaşıntı), sameridin ile bu etkilerden bahsedilmemektedir. Titremenin azalmasında intravenöz meperidin (25mg) en etkili opioid olarak bulunmuştur.

2.5. Lidokain

En yaygın kullanılan lokal anestezi olup, oldukça stabil bir ilaçtır. Her türlü uygulamada etkindir. Etki süresi bir saat kadar olup, adrenalin eklendiğinde bu etki 2.5 saate kadar uzar. Penetrasyon gücü nedeni ile özellikle epidural anestezide popüler bir ilaçtır (71).

Metabolizması sonucu methemoglobin açığa çıkar.

Topikal kornea anestezisinde %4, infiltrasyon anestezisinde % 0.25-0.50, periferik sinir bloğu ve epidural anestezide %1.5-2, spinal anestezide %5 yoğunlukta kullanılır.

Lokal anesteziğin çoğu sodyum kanallarını inaktif halde iken bağlarlar, ve böylece daha sonra gelen membran depolarizasyonunu ve buna eşlik eden sodyum girişini önlerler (72).

Sodyum kanallarının içindeki özel reseptörler, muhtemelen lokal anesteziğin temel etki bölgesidir. Lokal anestezi fizyolojik pH'da

tersiyer amin grubunda genellikle pozitif iyon taşıyan zayıf bazik maddelerdir (73).

Vazokonstriktör etki, kısa etkili lokal anesteziklerde daha belirgindir. Örnek olarak lidokaine epinefrin eklenmesi anestezi süresini %50 oranında artırırken, etki süresi uzun, proteine bağlanma oranı yüksek olan bupivakaine epinefrin eklenmesinin önemli bir etkisi yoktur (74).

Amid tipi lokal anestezikler karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilirler. Karaciğer fonksiyonlarının yada karaciğer kan akımının azalması metabolik hızı yavaşlatarak hastanın sistemik toksisite riskini artırmaktadır. Metabolitler renal klirensle bağlı olarak böbreklerden değişmeden atılır (75).

Düşük konsantrasyonlarda lidokain bazı ventriküler disritmi tiplerinde etkin tedavi sağlamaktadır. Mutat intravenöz dozlarda miyokardiyal kontraktilite ve arteriyel kan basıncı genellikle etkilenmemektedir. Entübasyon ile ilişkili hipertansiyon, hastalarda işlemde 1-3 dakika önce intravenöz lidokain (1.5mg/kg) uygulanması ile baskılanabilir (76).

İntravenöz lidokain (1.5mg/kg) bazen entübasyonla birlikte olabilen refleks bronkonstriksiyonun bloke edilmesinde etkili olabilir. Buna karşın, reaktif hava yolu olan bazı hastalarda, aerosol olarak uygulanan lidokain bronkospazma neden olabilir (77).

İntravenöz lidokain (1.5 mg/kg) serebral kan akımını azaltır ve kafa içi kompliansı azalmış olan hastalarda, entübasyona bağlı kafa içi basıncının artışını azaltır. Lidokain ve prokain infüzyonu volatil anesteziklerin MAK'ını %40'a kadar azaltabilme yeteneklerinden dolayı genel anesteziye ek olarak kullanılabilirler (78).

Sürekli spinal anesteziyi takiben gelişen nörotoksisiteden (kauda ekuina sendromu) %5'lik lidokain ve %5'lik tetrakainin tekrarlanan dozları sorumlu olabilir. Bu durum ilacın kauda akına çevresinde göllenmesi sonucunda yüksek konsantrasyonlar ve kalıcı nöral hasar gelişmesine bağlı olabilir (79).

Lidokainin koagülasyonu azalttığı (trombozu engeller ve platelet agregasyonunu azaltır) ve tromboelastografi ile ölçülen tam kanın fibrinolizisini artırdığı gösterilmiştir. Simetidin ve propranolol hepatik kan akımını ve lidokain klirensini azaltırlar. Yüksek lidokain kan düzeyleri sistemik toksisite potansiyelini artırır (80).

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, Tıp Fakültesi Etik Komite yazılı onayları alınan 1-2 saat sürecek elektif diagnostik veya minör cerrahi girişimler için operasyon planlanan, ASA I, II sınıfından 125 hastada uyguladık. Çalışma çift kör randomize olarak yürütüldü İletişim problemleri olan, düzenli olarak analjezik kullanan akut veya kronik ağrı sendromundan yakınan sedatif ilaçların etkisinde olan, propofole sensitivitesi olan, hızlı indüksiyon ihtiyacı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalarla, çalışmaya alınmasından 12 saat öncesine kadar analjezik veya sedatif almamış olmaları ve amaliyathaneye ulaştıklarında premedikasyon almamış olması şartı arandı.

Hiçbir hasta operasyon odasında premedikasyon almadı. Lokal anestezi ile el sırtından en geniş vene 22G kanül yerleştirildi ve normal salin infuzyonu verilmeye başlandı. Anestezi indüksiyonundan önce, hastalara intravenöz anestetik alacakları ve bunun ön kolda ağrıya neden olabileceği söylendi. Hastalara ağrı şiddetini söylemeleri istendi.

Ağrı 4 puanlı skala ağrı ile değerlendirildi.

- 0 = Hiç ağrı yok,
- 1 = Hafif ağrı,
- 2 = İlimli orta derecede ağrı,
- 3 = Şiddetli ağrı.

Hastalar bilgilendirildikten sonra EKG, NIBP, pulse oksimetre ile monitorizasyon yapıldı ve IV sıvılar stoplandı. IV damar yolunun olduğu kol 15 sn süreyle venlerin yerçekimi ile drenajı için kaldırıldı.

Elle kolun üst kısmına venoz oklüzyon için bir turnike uygulandı. Çalışma ilacı randomize olarak isimsiz şırıngalara hazırlandı ve ilacı bilmeyen başka bir anestezi uzmanı tarafından verildi. Tüm çalışma ilaçları oda sıcaklığında tutuldu ve hazırladıktan sonraki 30 dakika içinde kullanıldı.

125 hasta 5 gruba ayrıldı:

Grup K (n=25) : Ketamin 0.4mg/kg alan hastalar.

Grup T (n=25) : Tiyopental 0.5mg/kg alan hastalar.

Grup M (n=25) : Meperidin 40mg alan hastalar.

Grup L (n=25) : Lidokain %2 60mg alan hastalar.

Grup S (n=25) : Salin 4ml alan hastalar.

Tüm çalışma ilaçları normal salin eklenerek 4 ml'ye tamamlandı. Tüm enjeksiyonlar 0.5ml/sn hızla verildi. Çalışma ilaçlarının verilmesinden 1dk sonra turnike gevşetildi, ardından 2,5mg/kg'dan propofol 0.5ml/sn hızla verildi.

Hastalara çalışma ilaçlarının verilmesi esnasında ve propofol ile induksiyon sırasında her 10 saniyede bir ağrının var olup olmadığı ve ağrının rahatsız ediyorsa 4 puanlı skala kullanarak ne kadar rahatsız ettiği soruldu.

- 0 = Ağrı yok
- 1 = Hafif ağrı (Ağrıyı sadece cevap olarak herhangi bir davranış biçimi olmadan bildirenler)
- 2 = İlimli ağrı (Spontan olarak ağrıyı bildirenler veya davranışsal olarak acı çeken, fasiyal, diş sıkma şeklinde tepki verenler)
- 3 = Şiddetli ağrı (Kuvvetli sesle cevap, dişini sıkarak, kolunu çekerek veya gözyaşı döker şekilde bildirenler)

Ağrının değerlendirilmesi ilaç gruplarını bilmeyen bağımsız ikinci bir anesteziist tarafından yapıldı. Kan basıncı, nabız preoperatif, çalışma ilacı verilmesi sırasında, propofol verilmesi sonrasında kaydedildi.

EKG, SPO₂, sürekli olarak monitörize edildi.

Enjeksiyon yerinin inspeksiyonu hemen operasyonda ve sonra değerlendirildi. Enjeksiyon yerinde ödem, döküntü, eritem veya kaşıntı varlığı yada yokluğu kaydedildi. Anestezi ekibinin 3 anesteziisti anestezinin sorumluluğunu aldı. Karışımlar hazırlandı ve enjeksiyonda oluşan ağrılar kaydedildi.

Anestezi indüksiyonunda ağrının değerlendirilmesinin ardından anesteziye propofol ile devam edildi. Trakeal entübasyon cisatrakuryum ile yapıldı ve anestezi idamesinde fentanil ile birlikte inhalasyon anesteziği kullanıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için SPSS istatistiksel software kullanıldı.

Gruplar arası demografik veriler ANOVA kullanılarak karşılaştırıldı.

5 gruptaki ağrı insidansı ve oranlarını ön tedavide kullanılan ilaçların yan etki insidanslarını karşılaştırmak için Chi kare testi kullanıldı.

Yaş, ağırlık, kalp hızı, kan basıncı ise Student t testi ile karşılaştırıldı.

$P < 0.05$ olduğunda sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Yaş, ağırlık, cinsiyet, ASA sınıfı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Demografik veriler

	Grup K (N=25)	Grup T (N=25)	Grup M (N=25)	Grup L (N=25)	Grup S (N=25)
Yaş (yıl)	39.9±13.6	40.1±14.1	47.7±20.1	46.2±26.7	43±13.8
Ağırlık (kg)	73.4±12.5	68.6±13.7	71.9±17.7	74.6±8.7	72.36±11
Cinsiyet E/K (n)	14/11	13/12	10/15	14/11	12/13
ASA grade I/II	21/4	19/6	22/3	18/7	22/3

Yaş ve kilo için verilen veriler ortalama±SD

Tiyopental grubunda : çalışma ilaçları ile enjeksiyon ağrısının insidansı %8 (2/25); meperidin grubunda %12 (3/25); fakat bu değişiklik istatistiksel anlamlılık taşımıyor.

Cilt eritemi ve/veya hale meperidin grubunda %60 oranda (15/25), tiyopental grubunda %8 (2/25) oranında gözlenmiştir. Meperidin uygulaması ile görülen cilt reaksiyonları diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Diğer çalışma ilaçları verilirken komplikasyon gözlenmedi

Tablo 4.2 İlaçların yan etkileri insidansı.

Grup	İlaç	Enjeksiyonda Ağrı		Cilt reaksiyonu	
		N	(%)	n	(%)
K (n=25)	Ketamin 0.4mg	0	(0)	0	(0)
T (n=25)	Tiyopental 0.5mg	2	(8)	2	(8)
M (n=25)	Meperidin 40mg	3	(12)	15	(60)*
L (n=25)	Lidokain 60mg	0	(0)	0	(0)
S (n=25)	Normal salin 4ml	0	(0)	0	(0)

*P<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Çalışma ilaçlarının verilmesinden sonra propofol enjeksiyon ağrı insidansı farklı gruplarda Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Gruplar arasındaki propofol enjeksiyon sırasındaki ağrı kıyaslandığında; Grup K'da 2 (%8), Grup T'de 8 (%32), Grup M'de 10 (%40), Grup L'de 9 (%36), Grup S'de 22 (%88) idi.

Gruplar arası karşılaştırmada; ağrı insidansı tüm gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (p<0.05) Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tiyopental 0.5 mg/kg, meperidin 40 mg, lidokain 60 mg verilmesi, IV propofol enjeksiyon ağrısını kontrol etmede eşit düzeyde etkili bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 4.3).

Kontrol grubu ve diğer gruplar arası karşılaştırmalarda ketamin 0.4 mg/kg propofol ağrısını anlamlı olarak azaltmıştır (p<0.05). Ciddi ağrı insidansı diğer gruplarla kıyaslandığında kontrol grubunda 12 (%48) daha fazla idi;

bu grup M'de 4 (%16) ve grup L'de 3 (%12) idi ($p < 0.05$). Grup K'da ciddi ağrı çeken hasta olmadı.

Tablo 4.3. Propofol enjeksiyonu sırasında ağrı insidansı

Ağrı	K Grubu		T Grubu		M Grubu		L Grubu		S Grubu	
	(n=25)	%	(n=25)	%	(n=25)	%	(n=25)	%	(n=25)	%
Yok	23*†	92	17*	68	15*	60	16*	64	3	12
Az	1	4	5	20	5	20	4	16	3	12
Orta	1	4	3	12	1	4	2	8	7	28
Ciddi	0	0	0	0	4	16	3	12	12	48
Total	2	8	8	32	10	40	9	36	22	88

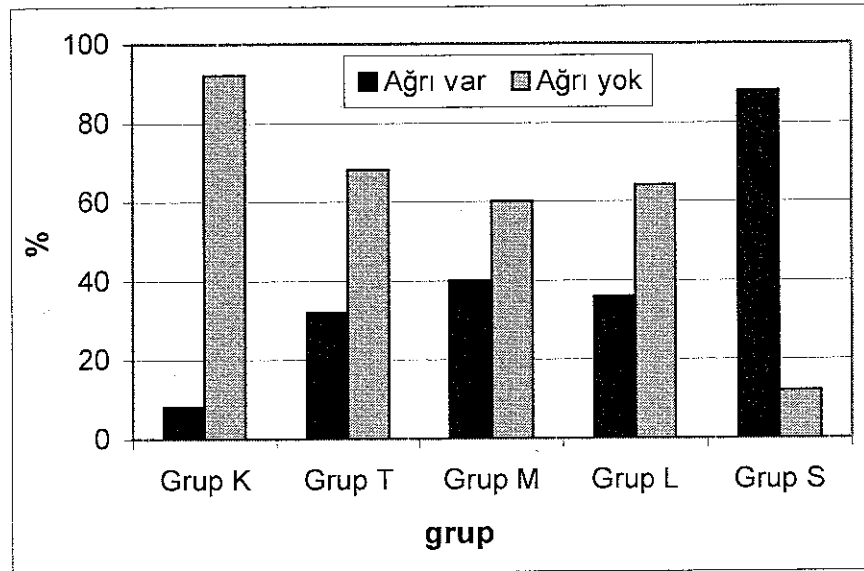
* $P < 0.05$ kontrol ve diğer çalışma grupları arası karşılaştırmada

† $P < 0.05$ ketamin ile tiyopental, meperidin ve lidokain grubu arasında anlamlı

K Grubu=ketamin grubu, T Grubu=tiyopental grubu, M Grubu=meperidin grubu,

L Grubu=lidokain grubu, S Grubu=salin grubu

Şekil 4.1: Gruplarda ağrı görülme sıklığı



İndüksiyon öncesi ve çalışma ilacı enjeksiyonu sırasında 5 grupta sistolik, diyastolik ve orta arter basınçları benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Propofol sonrası sistolik, diyastolik ve orta arter basınçları preoperatif seviyelerle karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Ancak, ketamin grubunda, diğer dört gruptakilerden daha yüksekti (110.2±10.3, 85.6±6.9, 73.3±12.9) ($p<0.05$). Sistolik, diyastolik ve orta arter basıncı açısından tiyopental (102.4±11.5, 76.5±10.5, 76.5±10.5), meperidin (103.8±14.5, 77.6±13.5, 66.3±12.1), lidokain (105.2±11.7, 75.8±8.3, 64.2±6.6) ve salin (101.6±15.4, 74.4±9.2, 65.3±10.3) grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 İndüksiyon öncesi, çalışma ilaçları verilirken ve propofol enjeksiyonu sonrası sistolik, orta, diastolik arter basıncı (SAP, OAP, DAP).

	K Grubu (n=25)	T Grubu (n=25)	M Grubu (n=25)	L Grubu (n=25)	S Grubu (n=25)
İndüksiyon öncesi					
SAB(mm Hg)	130.4±13.8	130.6±18.5	131.9±17.9	133.8±12.7	133.9±16.1
MAB(mm Hg)	97.12±14.3	92.1±18	95.76±13.9	98.4±10.6	99.9±13.3
DAB(mm Hg)	78.2±14.3	78.2±17.2	80.8±10.2	76.9±8.8	79.6±12.2
Çalışma ilacı enjeksiyonu sırasında					
SAB(mm Hg)	127.7±14.4	126.4±91.4	130.5±16.8	128.4±16.8	131.5±15.2
MAB(mm Hg)	96.5±15.5	92.6±17.7	96.4±12.6	90.7±15.8	96.3±12.86
DAB(mm Hg)	75.4±15.6	79.3±19.7	82.7±14.7	74.2±9.3	76.5±9.7
Propofol enjeksiyonu sonrası					
SAB(mm Hg)	110.2±10.3*†	102.4±11.5*	103.8±14.5*	105.2±11.7*	101.6±15.4*
MAB (mm Hg)	85.6±6.9*†	76.5±10.5*	77.6±13.5*	75.8±8.3*	74.4±9.2*
DAB(mm Hg)	73.3±12.9*†	62.4±9.5*	66.3±12.1*	64.2±6.6*	65.3±10.3*

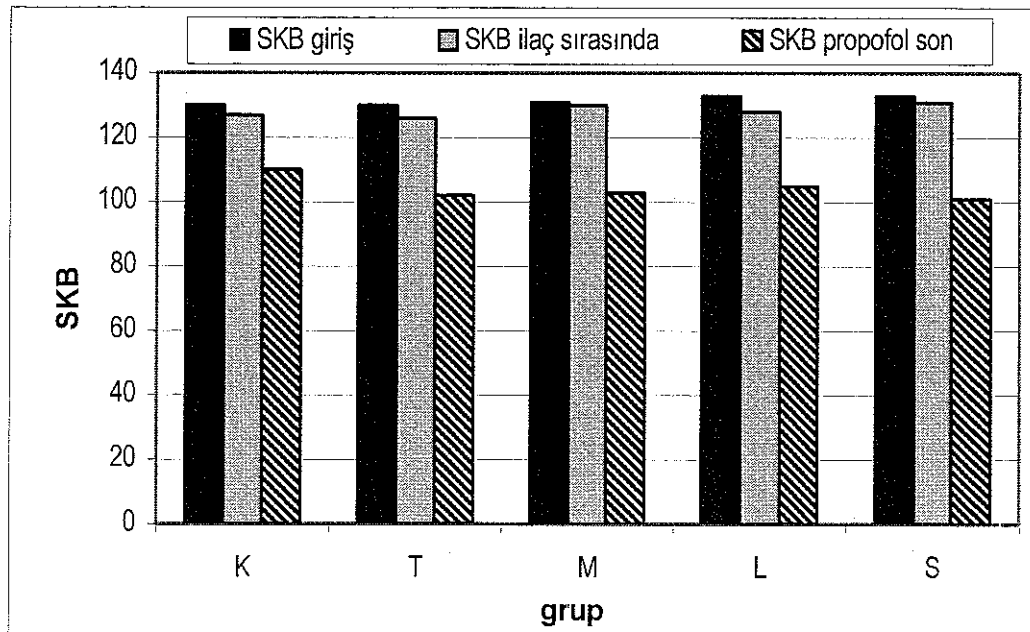
mean ±SD ,e göre değerler yazılmıştır

* p<0.05 İndüksiyon öncesi ve çalışma ilacı enjeksiyonu sırasında arası karşılaştırmada

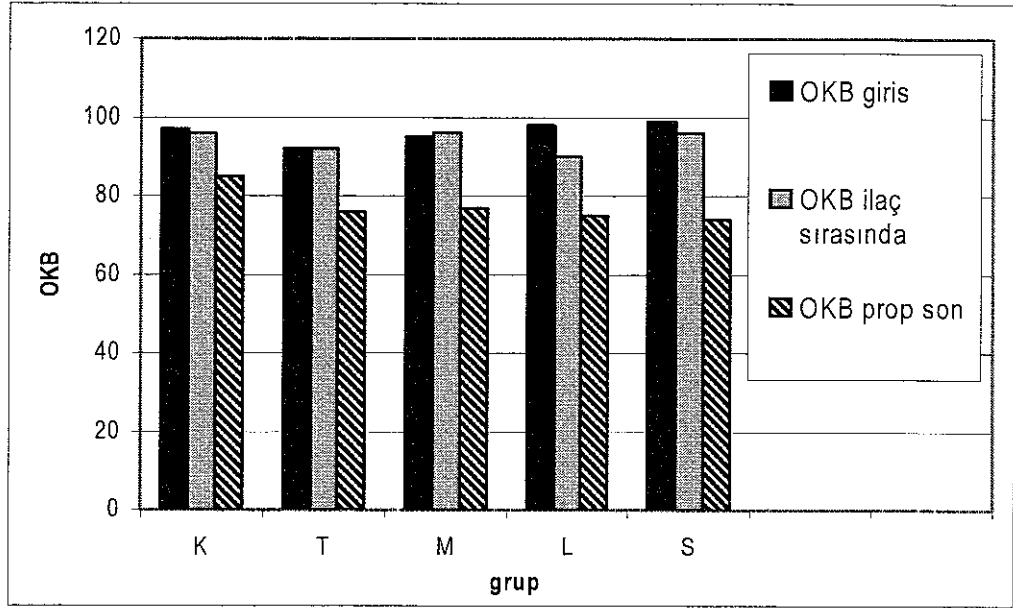
†P<0.05 ketamin ile tiyopental, meperidin ve lidokain grubu arasında anlamlı

K Grubu= ketamin grubu, T Grubu=tiyopental grubu, M Grubu=meperidin grubu, L Grubu=lidokain grubu, S Grubu=salin grubu

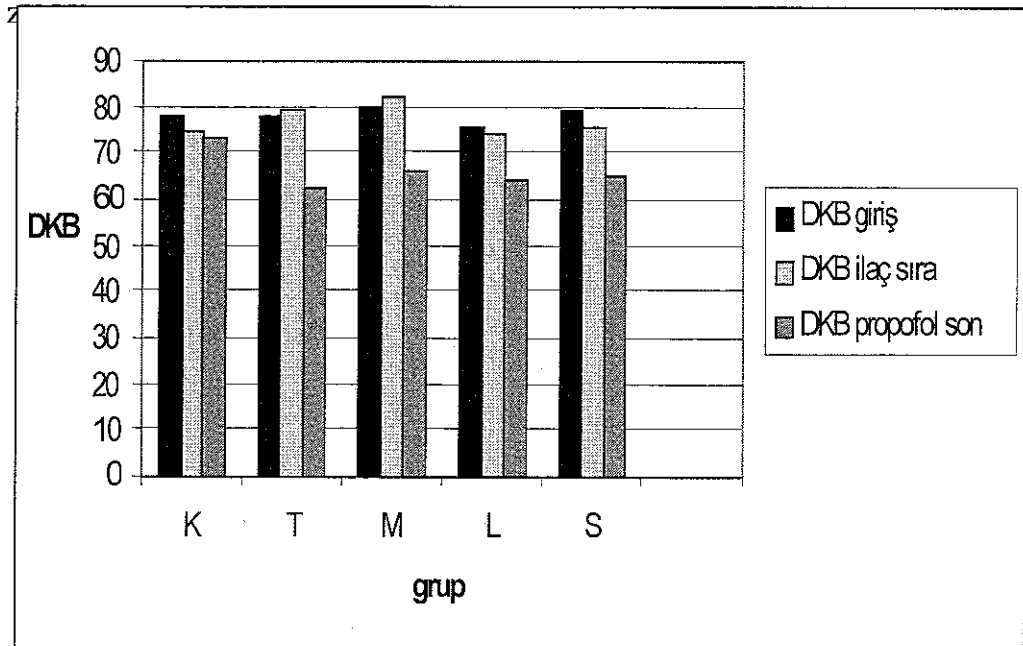
Şekil 4.2. Sistolik kan basıncı değişiklikleri.



Şekil 4.3. Orta kan basıncı değişiklikleri



Şekil 4.4. Diastolik kan basıncı değişiklikleri



Preoperatif çalışma ilaçlarının uygulaması sırasında veya propofol indüksiyonundan sonra, kalp hızı değişiklikleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar yoktu.

Propofol uygulamasından sonra diğer dört gruba kıyasla ketamin grubunda kalp hızı artışı olmadı.

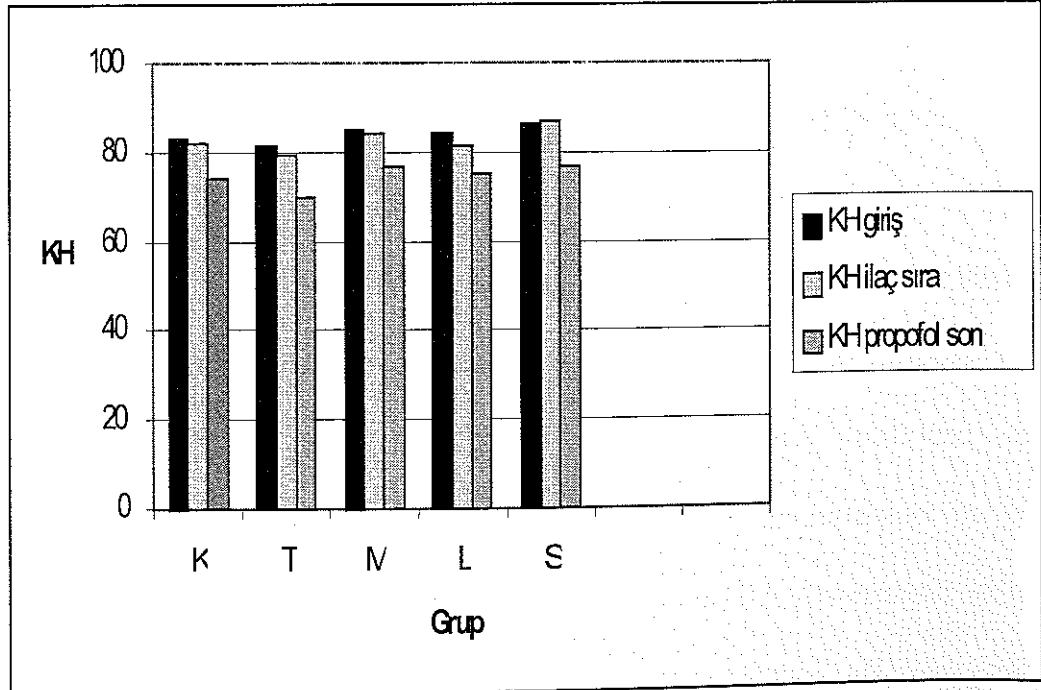
Tablo 4.5. İndüksiyon öncesi, çalışma ilacı verilirken ve propofol enjeksiyonu sonrası kalp hızı.(HR)

	K Grubu (n=25)	T Grubu (n=25)	M Grubu (n=25)	L Grubu (n=25)	S Grubu (n=25)
İndüksiyon öncesi					
HR (atım dk)	83.4±13.3	81.4±16.2	85.6±14.2	84.2±10.3	86.9±11.7
Çalışma ilacı enjeksiyonu sırasında					
HR (atım dk)	82.9±11.1	79.7±16.3	84.3±13.2	81.2±12.7	87.1±10.4
Propofol enjeksiyonu sonrası					
HR (atım dk)	74.9±11.1	70.8±12.7	77.6±13	75.1±11.4	77.4±14.9

mean ±SD olarak değerler belirlenmiştir

Tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmadı

Şekil 4.5. Kalp hızı değişiklikleri



5. TARTIŞMA

Propofol sık olarak kullandığımız bir IV anestetik ajandır (81). Mükemmel bir indüksiyon ve derlenme profiline sahip olmasına rağmen (hızlı ve yumuşak etki oluşumu, postoperatif bulantı ve kusma insidansında azalma), kullanımında enjeksiyon esnasında ağrı, trigliserid seviyelerinde artış, mikrobial kontaminasyon gibi bazı sakıncaları vardır (82-85). Ayrıca, periferel vasküler rezistansta azalma yaparak, myokard kontraktilitesini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek, anestezi indüksiyonundan sonra arteriyel kan basıncını düşürür (11,12).

Propofol enjeksiyonu ile hastaların %30-%90'ında ağrı oluşur (86). Ağrı sadece propofolün ven duvarı üzerindeki direkt irritan etkisinden değil, aynı zamanda sahip olduğu indirekt etkiden de kaynaklanır. Propofolün lipid çözücüsü, ilacın, enjekte edildiği lokal vende değişikliğe sebep olan bradikinin üretimine yol açar, plasma kallikrein-kinin sistemini aktive eder (87). Lokal vendeki bu değişim, propofolün sulu fazı ile damar serbest sinir sonlanmaları arasındaki irtibatı artırabilir. Bu da propofol ile indüklenen ağrının artmasına neden olur. Bu Iwama tarafından da bildirilmiştir (88). Iwama bir kallikrein inhibitörü olan nafamost ile ön tedavinin propofolün enjeksiyon ağrısını engellediğini göstermiştir (89). Dahası Klement ve Arndt media ve intima arasındaki afferent sinir

sonlanmalarının bu pathway (yolak) için bir algıç sensor olduğunu ileri sürmüştür (90).

Hang ve arkadaşları, propofolün enjeksiyon ağrısının cyclo -oxygenase (COX) yolağı aracılığı ile oluştuğunu ve bununda prostanooidlerin salınımına bağlı olduğunu ileri sürmektedirler (91,92). Onlar IV oklüzyon olsun olmasın, IV ketorolak uygulamasının, propofolün oluşturduğu ağrının şiddeti ve insidansı üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Sonuçta, IV 15-30 mg ketorolak ile yapılan ön tedavinin propofol enjeksiyon ağrısını azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca IV oklüzyon yaptıkları olgularda, 10 mg ketorolak ile ön tedavi, ağrıda aynı oranda azalma sağlamıştır.

Değişik otörler, propofol enjeksiyonuna bağlı ağrının insidans ve şiddetini azaltmak için farklı nonfarmakolojik ve farmakolojik ajanlar denediler.

Stokes ve arkadaşları yaptıkları çalışmada propofolü %5 dextrozla 5 mg/ml'ye sulandırmışlar ve dilüe propofolün daha az ağrıya sebep olduğunu göstermişlerdir (93).

Grauers ve arkadaşları propofolün bolus infüzyon hızının, ilaçla oluşturulan lokal ağrıyı etkilemediğini buldular. Bu yüzden enjeksiyon yerinde propofolle indüklenen ağrının şiddetini azaltmada, IV enjeksiyon

hızının ayarlanması klinik alanda yararlı bir uygulama olarak görülmemektedir (94)

Scott ve arkadaşları farklı çaplardaki venlerde propofol enjeksiyonu uyguladıkları çalışmada geniş çaplı vende enjeksiyon ile daha az ağrı oluştuğunu bildirmişlerdir (88). Yapılan bir diğer çalışmada ise araştırmacılar iki fikir ortaya koymuşlardır. Birincisi; enjeksiyonda ağrı insidansı ile kateter çapı arasında ilişkinin herhangi bir kanıtı olmadığı, bu yüzden kateter çapının bir önemi'nin olmadığı, ikincisi ise enjeksiyon ağrısı ile ven çapı arasında ilişki olmadığıdır (95).

Davies ve arkadaşları; enjeksiyon ağrısını azaltmak için bir grup hastada lidokain / propofol, diğer grupta non farmakolojik bir alternatif olan mikrobiyolojik filtreleri kullanmışlardır (96). Ciddi ağrı insidansı lidokain grubunda %16.6, diğer grupta %24 olarak bulunmuştur. Mikrobiyolojik filtre kullanılan grupta ağrı insidansının daha fazla olmasına karşın, bakteriyel kontaminasyon riskinin azaldığı da düşünülmelidir.

Son zamanlarda yapılan farklı çalışmalarla propofolün, özellikle enjeksiyon ağrısı olmak üzere yan etkilerini en aza indirmek için formüller bulundu (97-99).

Ampofol, propofolün yeni bir düşük emülsiyon formu olup, %1 propofol, %50'den az soya yağı ve yumurta lesitini içerir. Son zamanlarda piyasaya

sürülen diprivan, %1propofol, %10 soya yağı ve %1.2 yumurta lesitini içermektedir.

Song ve arkadaşlarının yaptığı randomize çiftkörü çalışmada Ampofol ve Diprivan karşılaştırılmıştır (100). Bu çalışma sonucunda, iki ilacın etki süresinin başlaması, indüksiyon hızı ve anestetik ekdoz ihtiyacı arasında anlamlı farklılıklar bulunmadığı gösterilmiştir. Buna karşın enjeksiyon sırasında diprivan grubundaki hastaların % 9'u ampofol grubundaki hastaların %39'u ağrı duymuşlardır (101) Propofol emülsiyondaki soya yağı ve yumurta lesitinin indüksiyonda daha fazla ağrıya neden olduğu görülmüştür.

Propofol'ün orta zincirli (MCT) formülü ile yapılan çalışmalarda, uzun zincirli (LCT) formülüne oranla daha az enjeksiyon ağrısı görülmüştür (102). Akson ve arkadaşları; hem MCT/LCT, hem de yalnızca LCT'li propofol verilmesinden önce hastalara lidokain verilmesinin ağrıyı azalttığını ortaya koymuşlardır. Bununla birlikte MCT/LCT'li hastalarda önceden verilen lidokainin ilacın etkisini artırdığı gösterilmiştir (102).

Bir NMDA reseptör antagonisti olan magnezyumun analjezik etkisi vardır. Magnezyum doğal fizyolojik kalsiyum kanal blokörü olarak bilinir. Aynı zamanda nitroz oksit gibi orta derecede vazodilatör etkiye de sahiptir. Memi ve arkadaşları; propofolden 20 saniye önce verilen 2.48 mmol magnezyumun enjeksiyon ağrısını giderdiğini göstermişlerdir

(103). Aynı zamanda ağrıyı azaltmada metoklopropamid de kullanılmıştır. Metoklopropamid prokainin kimyasal yapısına benzer bir analogu olup, zayıf lokal anestezi özellikler sergilemektedir (104).

Ye ve arkadaşları; beyindeki nöronlarda spesifik Na kanal blokörü ve 5HT antagonisti olan ondansetronun, propofolün enjeksiyon ağrısını azalttığını göstermişlerdir (105,106).

Propofol enjeksiyonu sırasında ağrının önlenmesi için fentanil, alfentanil, tramadol ve meperidin gibi opioidlerle çalışmalar yapılmıştır. Fletcher ve arkadaşları; ağrının insidansı ve şiddetini azaltmada propofol verilmesinden önceki 15 saniyede verilen 1mg IV alfentanilin etkili olduğunu bulmuşlardır (107).

Buna karşın Wrench ve arkadaşları; propofol öncesi alfentanil kullanarak, 1 dakika turnike uygulamışlar ve plasebo ile çalışma grubu arasında bir fark saptayamamışlardır (108).

Bir çalışmada Wong ve Cheong 50mg tramadol ve 50mg lidokainin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında propofol enjeksiyonu sonrası ağrıyı azatlığını göstermişlerdir. Tramadol ağrıyı azaltmada lidokain kadar etkili bulunmuştur (109).

Pank (110) ve Mok (111) ayrı ayrı yaptıkları araştırmalarda, 40 mg meperidin ve 60 mg lidokainin etkinliğini incelemişler ve benzer bulmuşlardır.

Biz de çalışmamızda 40 mg meperidin ile %60, 60 mg lidokain ile %64 hastada başarı elde ettik. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu sonuçlar Pank ve Mok'un çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir.

Mok ve arkadaşları ağrı insidansının yanı sıra meperidinin, olguların çoğunda, allerjik reaksiyonlara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Biz de özellikle meperidin grubunda %60, tiyopental grubunda %8 olguda cilt eritemi oluştuğunu saptadık. Meperidin grubunun değerleri, tiyopental tiyopental ve diğer gruplara göre anlamlı idi ($p < 0.05$). Bununla beraber tüm cilt reaksiyonları 1 saat içerisinde kayboldu.

Tiyopental propofole bağlı ağrının önlenmesinde araştırılan bir diğer ajandır. Tiyopentalin propofole bağlı enjeksiyon ağrısını azaltmada hangi mekanizmanın etkili olduğu açık değildir. Bununla birlikte tiyopentalin alkalen özelliği veya lipid çözünürlüğü gibi fiziksel özellikleri, propofole bağlı ağrıdan sorumlu olan serbest sıvı konsantrasyonunu etkileyebilir (112).

Tiyopental, venöz dilatasyona ve ağrının artmasında venöz hiperpermeabilite ile sonuçlanmasına neden olan bradikinin

serbestleşmesini engelleyebilir. Tiyopentalin sub anestezik dozlarda verilmesi ağrının yüzdesini azaltabilir (113).

Tobias ve arkadaşları; iki farklı propofol solüsyonunun verilmesine bağlı ağrının insidansı ve şiddetini karşılaştırmışlardır. Birinci solüsyon olarak propofol ve tiyopentalin %50 karışımı ikinci solüsyon olarak ta lidokain ve propofolün karışımını uygulamışlar ve iki karışımın verilmesi ile belirli bir farklılık göstermemişlerdir. Tiyopental propofol karışımı alan 100 hastanın 72 sinde, lidokain propofol karışımı alan 100 hastanın ise 70'inde ağrı oluşmadığı gösterilmiştir. Kanüllerin boyutuna dayanan farklılık belirtilmemiştir (114). Bizim sonuçlarımız da lidokain ve tiyopental grupları ile karşılaştırıldığında, hem lidokain (25 hastadan 16'sının ağrısı yoktu), hem de tiyopental grubunda (25 hastadan 17'sinin ağrısı yoktu) benzer sonuçlar elde edildi.

Her iki ilaç propofol ağrısını azaltmada eşit şekilde etkiliydi ($p>0.05$). Bu Angarwal ve arkadaşlarının yaptığı ve lidokain grubuyla karşılaştırıldığında 0.5mg/kg tiyopentalin'in, propofole bağlı ağrıyı azaltmada daha etkili olduğunu buldukları çalışmayla zıttır ($p<0.05$). Bununla birlikte, bildirilerinde tüm çalışma ilaçları normal salin ile 2ml volüme tamamlanmıştır. (115).

Bizim çalışmamızda ise tüm ön tedavi ilaçları normal salinle 4ml'ye tamamlandı.

Lidokainle propofol enjeksiyon ağrısını önlemede kullanılan birçok metod vardır. Bunlar, propofolün lidokainle karıştırılarak verilmesi, (116,117) Propofolden önce lidokain verilmesi, (118,119) turnike kullanılarak lidokain verilmesi gibi(110).

Lidokain özellikle turnike ile kullanıldığında enjeksiyon ağrısını azaltmada başarılı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Manger ve Holak, turnike 50 mmHg şişirildikten sonra verilen lidokainin hemen hemen enjeksiyon ağrısını tamamen ortadan kaldırdığını bulmuşlardır (120).

Propofol enjeksiyonuna bağlı ağrının önlenmesi konusunda yapılan çalışmalarda 6000'den daha fazla hasta gözden geçirildikten sonra propofol enjeksiyonundan önce turnike kullanılarak verilen 0.5mg/kg lidokainin 100 hastanın yaklaşık 60'ında ağrıyı ortadan kaldırdığı bulunmuştur (7).

Bizim çalışmamızda, lidokain grubunda 25 hastanın 16'sında (%64), ağrı gözlenmedi.

Daha önceki çalışmalar küçük doz ketaminin propofolün yol açtığı sedasyonu ve analjezik etkileri tamamladığı şeklindedir. Diğer bir deyişle, propofol ve ketamin kombinasyonu daha iyi sedasyon sağlamak, ve daha az toksisiteye yol açmaktadır (121,122). Bu kombinasyon tek başına

propofol kullanımına oranla daha yüksek bir analjezi sağlamakla beraber, spontan ventilasyona ve hızlı derlenmeye de imkan sağlamaktadır (123).

Mortero ve arkadaşları; 9.8mg/ml propofol ve düşük doz (0.98mg/ml) ketamin kombinasyonun etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak bu kombinasyonun propofolün yol açtığı hipotansiyonu düzelttiği, pozitif mood etkiler sağladığı ve kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gözlenmiştir (124).

Her iki ilacın kombinasyonu, hastaların postoperatif analjesini de sağlayarak analjezik gereksinimini azaltmaktadır.

Ketaminin propofole bağlı ağrıyı azalttığını bildiren iki çalışma mevcuttur (125,126).

Tan ve arkadaşları çalışmalarında 100 kadın olguda ketamini uygulamışlar ve etkili olduğu sonucuna varmışlar (125). Ancak bu çalışmada, turnike kullanılmamış ve propofolden önce sadece 10 mg ketamin kullanılmıştır.

Barbi ve arkadaşları da 0.5 mg/kg ketamini pediatrik hastalarda kullanmışlar ve ketaminin ağrıyı önlediği sonucuna varmışlardır (126).

Biz çalışmamızda propofol enjeksiyonundan önce verilen 0.4mg/kg ketamin, 60mg lidokain, 0.5mg/kg tiyopental ve 40mg meperidinin ağrıyı azalttığını gösterdik.

Ancak, çalışmamızda ketamin grubundaki hastaların 23'ünde (%92'si) propofol ağrısı olmadığını, bu oranların tiyopental, lidokain meperidin ve salin grubunda sırası ile 17 (%68), 16 (%64) 15 (%60) ve 3 (%12) olduğunu saptadık. Bu sonuçlara göre, 0.4mg/kg ketaminin propofol enjeksiyonundan önce verilmesi, en etkin yöntemdir. Bizim sonuçlarımız, Tan ve arkadaşlarının ve Barbi ve arkadaşlarının yaptığı önceki çalışmalarıyla uyumludur.

Propofol, periferel vasküler rezistansta azalma yaparak ve myokard kontraktilesini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek, anestezi indüksiyonundan sonra arteriyel kan basıncını düşürür (11,12).

Bizim sonuçlarımız, preoperatif seviyelere kıyasla propofol verildikten sonra gruptaki arteriyel kan basıncında anlamlı bir düşme gösterdi.

Ancak, propofolden önce ketamin kullanımı diğer gruplara kıyasla, arteriyel kan basıncında daha düşük düzeyde azalma sağladı.

Bu etki, ketaminin sempatik stimülasyon özelliğine bağlı, miyokardiyak kontraktilete ve vasküler rezistansı attırarak, dolayısıyla da arteriyel kan basıncında artışla açıklanabilir (127).

Bizim bulgularımız, Furya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerdi. Onlar propofolden 1 dakika önce 0.5mg/kg ketamin IV kullanmışlar ve anestezi indüksiyonu sırasındaki kan basıncı değişikliklerini azalttığını göstermişlerdir (128). Ancak onlar ketamin ve propofolün injeksiyon ağrısı etkilerini incelememişlerdir.

6. SONUÇ

Ketamin ile 25 hastanın 23'ünde hiç ağrı olmaması, sadece 1 hastanın hafif, 1 hastanın ise orta şiddette ağrı tarif etmesi, gruplar içinde en başarılı olanın ketamin grubu olduğunu göstermektedir.

Ek olarak bu çalışmada ketamin kullanılmasının bir yararını daha tesbit ettik. Şöyle ki; tüm diğer gruplarda, indüksiyondan sonra propofole bağlı olarak ortaya çıkan hipotansiyon ketamin grubunda daha az görüldü.

Diğer gruplarda propofol injeksiyonuna bağlı ağrı insidansındaki düşüş %60 civarında idi ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Fakat meperidin ve tiyopental gruplarında, bu ilaçların uygulanmaları sırasında, bazı hastalarda görülen lokal allerjik reaksiyonlar ve ağrı, bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu bakımdan bu üç grup içinde lidokainli grup daha üstün gözükmektedir.

Sonuçta, propofole bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesi için öncelikle ketamini ikinci seçenek olarak ta lidokaini tavsiye ediyoruz.

ÖZET

Propofol, hızlı etki başlaması ve hızlı derlenme sağlaması özellikleri nedeni ile geniş bir kullanım alanına sahip, popüler bir sedatif-hipnotik anestezi ajanıdır. En çok şikayet edilen yönü; enjeksiyon sırasında ağrıya neden olmasıdır. Bu ağrıyı azaltmak için çeşitli metotlar tanımlanmışsa da tam olarak başarılı olunamamıştır.

Çalışmamızı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, Tıp Fakültesi Etik Komite yazılı onayları alınan 1-2 saat sürecek elektif diagnostik veya minör cerrahi girişimler için operasyon planlanan ASA I, II sınıfından 125 hastada uyguladık

Bu randomize plasebo kontrollü, çift kör çalışmada; propofolün enjeksiyon ağrısının en aza indirilmesinde, ketamin, meperidin, tiyopental ve lidokainin IV uygulamasının analjezik etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. ASA I ve II grubundan 125 hasta, rasgele 5 ayrı gruba ayrıldı. Propofol enjeksiyonundan önce Grup K'ya 0.4mg/kg ketamin, Grup T'ye 0.5mg/kg tiopental, grup M'ye 4mg meperidin, grup L'e 60mg lidokain, grup S'de 4ml salin uygulandı. Tüm solüsyonlar 4ml olarak hazırlandı, ilaçların verileceği damar yolunu bulunduğu ekstremitenin proksimaline turnike bağlandı ve 1 dakika tutuldu.

Turnikenin serbest bırakılmasının ardından propofol intravenöz olarak yavaşça uygulandı. Ağrı 4 puanlı bir skala ile değerlendirildi. Tüm tedavi gruplarında placebo grubuna kıyasla daha az ağrı görüldü ($p < 0.05$). Bununla birlikte propofol enjeksiyonuna bağlı ağrının azaltılmasında, etkili ilacın ketamin olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

KAYNAKLAR

1. Bryson HM. Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995;50(3):513-559.
2. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994;81(4):1005-1403.
3. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Suter PM: The non hypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 1994;80:642-55.
4. Eriksson M, Engleson S, Niklasson F, Hartvig P. Effects of lignocaine and pH on propofol-induced pain. *Br J Anaesth* 1997;78:502-6.
5. Helbo-Hansen S, Westergaard V, Krogh BL, Svendsen HP. The reduction of pain on injection of propofol: the effect of addition of lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:502-4.
6. Gehan G, Karoubi P, Quinet F, et al. Optimal doses of lignocaine for preventing pain on injection of propofol. *Br J Anaesth* 1991;66:324-6.
7. King SY, Davis FM, Wells JE, et al. Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. *Anesth Analg* 1992;74:246-9.
8. Johnson RA, Harper NJN, Chadwick S, Vohra A. Pain on injection of propofol. Methods of alleviation. *Anaesthesia* 1990;45:439-42.
9. Esener Z, Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, İstanbul 1991:68-84.
10. Kirvela M, Olkkola KI, Rosenberg PH et al. Pharmacokinetics of propofol and pharmacodynamic changes during induction of anesthesia. *Br J Anesth* 1989;63:667-670.
11. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992;76:725-733.

12. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brein TJ, Colinco MD, Muzi M. Mechanism whereby propofol mediates peripheral vasodilatation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology* 1997;86:64-72.
13. Jones RD, Visram AR, Chan NM. A comparison of three induction agents in pediatric anesthesia, cardiovascular effect and recovery. *Anesthesia Intensive Care* 1994;22(5):545
14. Moss, Price DJ. Effects of propofol on brain retraction pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anesth* 1990;65:823-25.
15. Guna Wardence RD, White DC. Propofol and emesis. *Anaesthesia* 1988; 43(suppl):65-67.
16. Valtonen M, Iisaloo E, Kanto J et al. Comparison between propofol and thiopentone for induction of anesthesia in children. *Anaesthesia* 1988;43:696.
17. Nightingale P, Petts NV, Healy TEJ et al. Induction of anesthesia with propofol or thiopentone and interactions with suxamethonium, atrakurium and vecuronium. *Postgrad Med J* 1985;61(suppl):31.
18. Willaert J, Diprivan infusion in total intravenous anaesthesia with oxygen -air, VII. European Congress of Anaesthesiology 1987;pp 39-42.
19. Thomas DV. Propofol supports bacterial growth. *Br J Anaesth* 1991;66:247.
20. Grounds RMö Morgan M, Lumley J. Some studies on the properties of the intravenous anaesthetic, propofol (Diprivan). *Postgrad Med J* 1985;61:90.
21. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989;71:260-77.
22. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in human: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuro-endocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199-214.

23. Weiskopf RB, Nau C, Strichartz GR. Drug chirality in anesthesia. *Anesthesiology* 2002;97:497-502.
24. Gehling M, Tryba M. New aspects of ketamine in postoperative pain management. *Acute pain* 1998;1:22-34.
25. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;56:119-36.
26. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ: Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980;52: 231-9
27. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, et al. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology* 1998;88:82-8.
28. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, et al. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1124-1132
29. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, et al Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999;89:98-103.
30. Granry JC, Dube L, Turrouques F, Conreaux F. Ketamine-New uses of an old drug. *Curro Opin Anaesth* 2000;13:299-302.
31. Sang CN. NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain:experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:21-25.
32. Oye I. Ketamine analgesia, NMDA receptors and gates of perception. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:747-748.
33. Hirota K, Lambert DG: ketamine: its mechanism (s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996;77:441-4.
34. FU ES, Migue R, and Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1086-1090.

35. Henthorn TK, Krejcie IC, Niemann CU, Enders-Klein C. Ketamine distribution pharmacokinetics are not stereoselective. *Anesthesiology* 1999;91:A346.
36. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, et al. Postoperative: The effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:1161-1165.
37. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111-125.
38. Idvall J. Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth* 1979;51:1167.
39. Finck AD, Ngai SH. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982;56:291-7.
40. Smith DJ, Bouchal RL, Desanctis CA, Monroe PJ, Amedro JB, et al. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology* 1987;26:1253-60.
41. Smith DJ, Perrotti JM, Mansell AL, Monroe PJ. Ketamine analgesia is not related to an opiate action in the periaqueductal gray region of rat brain. *Pain* 1985;21:253-65.
42. Friedberg BL. The effect of a dissociative dose of ketamine on the Bispectral Index (BIS) during propofol hypnosis. *J Clin Anesthesia* 1999;11:4-7.
43. Mikkelsen S, Ilkjaer S, Brennum J, et al. The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. *Anesthesiology* 1999;90:1539-1545.
44. Short TG, Galletly DC, Plummer JL. Hypnotic and anesthetic action of thiopental and midazolam alone or in combination. *Br J Anaesth* 1991;66:13.
45. Tanelian DL, Kosek P, Mody I et al. The role of the GABA receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 1993;87:757.

46. Dundee JW, Wyant GM. Intravenous anesthesia, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988.
47. Bischoff KB, Dedrick RL. Thiopental pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 1987;57:1346.
48. Crankshaw DP, Edwards NE, Blackman GL et al. Evaluation of infusion regimens for thiopentone as a primary anesthetic agent. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:543.
49. Avram MJ, Sanghvi R, Henthorn TK et al. Determinants of thiopental induction doses requirements. *Anesth Analg* 1993;76:10.
50. Nor NB, Fox MA, Metcalfe JR et al. The taste of intravenous thiopentone. *Anaesth Intensive Care* 1996;24:483.
51. Hung OR, Varvel JR, Shafer SL et al. Thiopental pharmacodynamics. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1992;77:237.
52. Stone JG, Young WL, Marans ZS, et al. Cardiac performance preserved despite thiopental loading. *Anesthesiology* 1993;79:36.
53. Flaishon R, Windsor A, Sigl J et al. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1997;86:613.
54. Sprung J, Schoenwald PK, Schwartz LB. Cardiovascular collapse resulting from thiopental-induced histamine release. *Anesthesiology* 1997;86:1006.
55. Flake JW, Flake WE, Bloor BC, et al. Histamine release by four narcotics : A double blind study in humans. *Anesth Analg* 1987;66:723-30.
56. Lamotte C, Pert CB, Synder SH. Opiate receptor binding in primate spinal cord; distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res* 1976;112:407-12.
57. Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RF, Iversen LL. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibers. *Nature* 1980;284:351-3.

58. Stein C , Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, et al. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5935-9.
59. Russell NJ, Schaible HG, Schmidt RF. Opiates inhibit the discharge fine afferent units from inflamed knee joint of the cat. *Neurosci Lett* 1987;76:107-12.
60. Duthie DJR, Nimmo WS. Adverse effects of opioid analgesic drugs. *Br J Anaesth* 1987;59:61-77.
61. Stein C: peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993;76:182-191.
62. Bovill JG. The opioids in intravenous anesthesia. In: *Intravenous Anaesthesia*, Dundee JW, Wyant GM (ed), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, pp206-247.
63. Bovill JG, Sebel PS, Stanley TH. Opioid analgesics in anesthesia. *Anesthesiology* 1984;61:731.
64. Bailey PL, Stanley TH. Pharmacology of intravenous narcotic anesthetics. *Anesthesia*, Miller RD(ed), Churchill Livingstone, New York, 1986, pp 745-797.
65. Stein C, Millan M, Shippenberg TS, et al. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation: evidence for involvement of mu, delta, and kappa receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;248:1269-75.
66. Armstrong PJ, Morton CPI, Nimmo AF. Pethidine has a local anesthetic action on peripheral nerves in vivo. *Anesthesia* 1993;48:382-6.
67. Power I, Hons BSC, Brown DT, Wildsmith JAW. The effect of fentanyl, meperidine and diamorphine on nerve conduction in vitro. *Reg Anesth* 1991;16:204-8.
68. Stoelting Robert K, Miller Ronald D. *Basics of Anesthesia* 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone INC:1994.

69. Stoelting Robert K. Pharmacology and physiology in Anesthesia Practice. 2nd ed. Philadelphia, pA:JB Lippincott Company;1991.
70. Alyafi WA, Rangasami J. Reduction of propofol pain: fentanyl vs lidocaine. Middle East J Anesthesiol 1996;13:613-9.
71. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. In:General Anaesthesia. Nunn et al(eds). Butterworth&Co Ltd, London 1989, pp 1036-1048.
72. Strichartz G. Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics. Anesthesiology 1976;45:421.
73. Englesson S. The influence of acid-base changes on central venous system toxicity of local anesthetic agents. Acta Anaesth Scand 1977;18:79.
74. Bowdle IA. Pharmacologic Basic and Practical applications. WB Saunders and Company, 1994.
75. Savarese JJ, Covino BG. Basic and clinical pharmacology of local anesthetic drugs. In: Anesthesia, Miller RD (ed), Churchill Livingstone, NY, 1986, pp 985-1013.
76. Blair MR. Cardiovascular pharmacology of local anesthetics. Br J Anesth 1975;47:247.
77. Tetzlaff JE. Clinical Pharmacology of local Anesthetics. Butterworth Heinemann, 2000.
78. Esener Z. Anestezi Mekanizmalar Türkiye Klinikleri, 19988;8:303.
79. Covino BG. General consideration , toxicity, and complications of local anesthesia. In: Anaesthesia. Nimmo WS, Smith G(eds), Blackwell Sci pub, Oxford 1989, pp 1011-1033.
80. Geddes IC. Pharmacology and toxicity of local anaesthetics. In: General Anaesthesia, 4th ed, VI, Gray IC et al (eds), Butterworths, London 1980, pp 339-363.
81. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: an update on its clinical use. Anesthesiology 1994;8:1005-430.

82. Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, et al. Propofol in an emulsion of long- and medium- chain triglycerides: the effect on pain. *Anesth Analg* 2001;93:382-4.
83. Redhead HM, Jones CB, Bobey DG. Pharmaceutical and antimicrobial differences between propofol products. *Am J Health Syst Pharm* 200;57:1174,1176-7.
84. Sklar GE. Propofol and postoperative infections. *Ann Pharmacother* 1997;31:1521-3.
85. El-Ebiary M, Torres A, Ramirez J, et al. Lipid deposition during the long -term infusion of propofol. *Crit Care Med* 1995;23:1928-30
86. Flethcher JE, Seavell CR, Bowen DJ. Pre-treatment with alfentanil reduces pain caused by propofol. *Br J Anaesth* 1994;72:342-4.
87. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melcack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain:review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-85.
88. Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988;43:492-4
89. Jwama H, Nakane M, Ohmori S, et al. Nafamosta mesilate, a kallikrein inhibitor, prevents pain on injection with propofol. *Br J Anaesth* 1998;;81:963-4.
90. Klement W, Arndt JO. Pain on intravenous injection of some anesthetic agents is evolved by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991;66:189-5.
91. Huang Y, Buerkle H, Lee I, et al. Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1021-1024.
92. Pallapies D, Salinger A, Meyer Zum Gottesberge A, Aktins DJ,Rohleder G, Nagyivanyi P, et al. Effects of lysine cloixinate and ketorolac tromethamine on prostanoid release from various rat organ incubated ex vivo. *Life Sci* 1995;57:83-89.

93. Stokes DN, Robson N, and Hutton P. Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae. *Br J Anaesth* 1989;62:202-203.
94. Grauers J, Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systemic review. *Anesth Analg* 2000;90:963-969.
95. McChylloch MJ, Lees NW. Assessment and modification of pain on induction with propofol (Diprivan). *Anaesthesia* 1985;40:1117-1120.
96. Davies AF, Vadodaria B, Hopwood B, Dexter I, and Conn D. Efficacy of microfiltration in decreasing propofol induced pain. *Anaesthesia* 2002;57(6):557-63.
97. Zancher AN, Nornow MH, Evans G. Drug contamination from opening glass ampules. *Anesthesiology* 1991;75:893-895.
98. Shao X, Li H, White PF, et al. Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to diprivan for induction of anesthesia? *Anesth Analg* 2000;91:871-5.
99. Theilen HJ, Adam S, Albrecht MD, Ragaller M. Propofol in a medium- and long-chain triglyceride emulsion: Pharmacological characteristics and potential beneficial effects. *Anesth Analg* 2002;95:923-9.
100. Zhang Y, Lou Z, Ding J, Zohu R. Comparison of microbial growth retardation of propofol formulations. Ampofol versus Diprivan with and without EDETA (abstract). *Anesthesiology* 2003;99:A57.
101. Song D, Hamza M, White PF, et al. The Pharmacodynamic effects of a lower-lipid emulsion of propofol: A comparison with the standard propofol emulsion. *Anesth Analg* 2004;98:687-91.
102. Akson Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2002;97:1401-8.

103. Memi D, Turan A, Karamanlioglu B, et al. The use of Magnesium Sulfate to prevent pain on injection of propofol. *Anesth Analg* 2002;95:606-608
104. Basar H, Sayin M, Ketene A, Okten F. Propofol ve etomidate enjeksiyon agrisini lignokain ve metoklopramide ile onlenmesi. *Turk Anesth Rean* 1995;23:87-90.
105. Ye Jh, Mui WC, Ren j, et al. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesth Analg* 1997;85:116-21.
106. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: A Randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg* 1999;89:197
107. Fletcher JE, Seavell Cr, Bowen DJ. Pretreatment with alfentanil reduces pain caused by propofol. *J Anaesth* 1994;72:342-4.
108. Wrench I, Girling K, Hobbs G. Alfentanil-mediated analgesia during propofol injection: no evidence for peripheral action. *Br J Anaesth* 1996;77:162-4.
109. Wong WH, Cheong KF. Role of tramadol in reducing pain on propofol injection. *Singapore Med J* 2001; 42(5):193-195.
110. Pang WW, Mok MS, Hauang S, Hwang MH. The analgesic effect of fentanyl, morphine, meperidine, and lidocaine in the peripheral veins: a comparative study. *Anesth Analg* 1998;86:382-6.
111. Mok MS, Pang WW, Hwang MH. The analgesic effect of tramadol, metoclopramide, meperidine, and lidocaine in ameliorating propofol injection pain: a comparative study. *Journal of anesthesiology* 1999;15(1):37-42.
112. Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and on diluent. *Br J Anaesth* 1991;67:281-4.
113. Aanker- Moller E, Spangsborg N, Arendt-Nielsen L, et al. Subhypnotic dose of thiopentone and propofol caused analgesia to experimentally induced acute pain. *Br J Anaesth* 1991;66:185-8.

114. Tobias JD, Murphy L, Sobel B. Pain on the injection of propofol: A thiopental/propofol mixture versus a lidocaine/propofol mixture. *Anesth Prog* 1999;46:10-20
115. Angarwal A, Ansari MF, Gupta D, et al. Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection. *Anesth Analg* 2004;98:683-6.
116. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children: pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:152-155.
117. Yokota S, Komatsu I, Komura Y, et al. Pretreatment with topical 60% lidocaine tape reduces pain on injection of propofol. *Anesth Analg* 1997;85:672-674.
118. Lyons B, Lohan D, Flynn C, McCarrol M. Modification of pain on injection of propofol: a comparison of pethidine and lignocaine. *Anaesthesia* 1996;51:394-395.
119. Gajraj NM, Nathanson MH. Preventing pain during injection of propofol: the optimal dose of lidocaine. *J Clin Anesth* 1996;8:575-577.
120. Mangar D, Holak EJ. Tourniquet at 50 mmHg followed by intravenous lidocaine diminishes hand pain associated with propofol injection. *Anesth Analg* 1992;74:250-252.
121. Frey K, Sukhani R, Pawlowski J, et al. Propofol versus propofol ketamine sedation for retrobulbar nerve block: comparison of sedation quality, intraocular pressure changes, and recovery profiles. *Anesth Analg* 1999;89:317-21.
122. Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, et al. The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000;90:858-62.
123. Sakai k, Cho S, Fukusaki M, et al. The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO₂ response. *Anesth Analg* 2000;90:377-382.

124. Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, et al. The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: Respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg* 2001;92:1465-9.
125. Tan CH, Onsiang MK, Kua SW. The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women. *Anesthesia* 1998;53:302-5.
126. Barbi E, Marchetti F, Gerarduzzi T, et al. Pretreatment with intravenous ketamine reduces propofol injection pain. *Pediatric anesthesia* 2003;13(9):764-769.
127. Hui TW, Short IG, Hong W, Suen T, Gin T, Plummer J. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology* 1995;82:641-648.
128. Furya A, Matsukawa I, Ozaki M, et al. Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol. *Eur. J Anaesthesiol.* 2001;18:88-92.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ