

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

SEZARYEN İNDÜKSİYONUNDA KULLANILAN
PROPOFOL, TİOPENTON ve ETOMİDAT'IN
BEBEK APGAR'I ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

T857/1-1

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nadire TÜRK

TEZ DANIŞMANI : Doç.Dr. Ayten TRAKYA

* Kaynakça Gösterilerek Tezinden Faydalanılabilir *

ANTALYA, 1994

ÖZÜMÜZÜ DEĞERLENDİRİYORUZ

857

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim
süresince , eğitimime emeği geçen tüm hocalarımaya
teşekkür ederim.

Dr.Nadire TÜRK

1994, Antalya

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u> :
GİRİŞ	1 - 3
GENEL BİLGİLER	4 - 26
YÖNTEM VE GEREÇLER	27 - 32
BULGULAR	33 - 43
TARTIŞMA	44 - 52
SONUÇ	52 - 53
ÖZET	54
KAYNAKLAR	55 - 69

GİRİŞ

Cerrahi anestezide öncelikle düşünülmesi gerekenler hastanın güvenliğini ve rahatını sağlamaktır. Obstetrik anestezi ve analjezide ise bunlara ek olarak fötusun güvenliğini ve konforunu sağlamak zorunluluğu da söz konusudur (45).

Sezaryen girişimi (c/s) sıklığının artması, özellikle acil girişimlerde asit aspirasyon sendromu tehlikesi, anne ve yenidoğanın ayrı ayrı düşünülmesi gereği bu girişimin anestezisine birtakım özellikler kazandırmaktadır (46). Gebeliğin neden olduğu fizyolojik bazen patolojik değişiklikler ilaçlara verilen yanıtta farklılıklara yol açabilmektedir. Çoğu kere hastanın anestezi için önceden hazırlanamaması, midenin dolu olabilmesi hatta gastrik içeriğin postoperatif dönemde bile aspire edilebilme olasılığı nedeniyle hızlı bir induksiyon ve çabuk ayılma sağlayan türde ajanlara gereksinim vardır. Hastaların psikolojik durumu ile ilgili olarak santral sinir sisteminde (SSS) depresyon veya sempatik blokaj etkisi ile uterus tonusunda değişimler, aorta-kaval bası, anne ile ilgili diğer özelliklerdir. Sıkıntılı solunum sendromu olasılığının C/S girişimi ile doğan bebeklerde daha fazla olması, anestezi maddelerinin annedeki etkilerinin yansımalarıyla dolaylı olarak, bu maddelerin plasenta yoluyla geçerek yenidoğanda doğrudan yaptıkları etkileri, yine annenin kardiyorespiratuar ve metabolik durumundaki değişikliklerin fötusa yansımaları ve intrauterin resüsitasyonun olanıksızlığı gibi sebepler obstetrik anestezide ajan seçiminin önemini artırmaktadır (12, 45, 46).

C/S olgularının kendi içinde taşıdığı özellikler, günümüzde sıkça başvurulması, bir takım genel anestezi problemlerini de beraberinde getirir. Bu tür anestezi sorunlarına engel olmak amacıyla fötusa minimal etkili, annede güvenli ve rahat induksiyon sağlayan anestezi ajan arayışları günümüzde de sürmektedir. Genel olarak ideal bir intravenöz (IV) induksiyon ajanında aranan özellikler şöyle sıralanabilir ;

1-Hazır solüsyon halinde olmalı

2-Vende iritasyon, ağrı ve tromboz yapmamalı

3-Vücutta oldukça hızlı metabolize edilerek etkisi çabuk geçmeli, ve vücutta birikmemeli ayrıca metabolitlerinin de yan etkisi olmamalı

4-İlacın etkisi sabit olmalı, kişiden kişiye değişmemeli

5-Santral sinir sisteminde (SSS) hipnoz etkisi yanında, özellikle solunum ve dolaşım sistemleriyle diğer organlar üzerinde hiçbir kalıcı zararlı etkisi olmamalı,

6-İnfüzyon yoluyla kullanıma da uygun olmalıdır (141).

C/S girişimlerinde hala sıkça kullanılan tiopenton barbitürik asidin sodyum tuzudur (45). Tiopenton' un anestezi dozunun verilmesini izleyen 10-20 sn. içinde bilinç kaybolur (45, 77). Eliminasyonu yavaştır, kümülasyona ve redistürbisyona neden olur. Deri döküntüleri, ürtiker, anjionörotik ödem, bronkospazm, laringospazm, hatta kardiovasküler kollaps meydana getirebilecek allerjik etkileri olduğu bilinmektedir (16, 45, 77). Tiopenton doza bağımlı olarak direk myokard depresan etkisi ile arteryel kan basıncı, atım volümü ve kalp debisinde düşüğe, kalp atım hızında artışa neden olur (45, 77, 165). Antikonvülzif etkisi de olan tiopenton, kafa içi ve göz içi basıncını düşürür, solunum depresyonu yapar (45, 77, 78, 98, 120). Analjezik etkisi yoktur aksine subanestezi dozlarında verildiğinde veya büyük dozlardan sonraki ayılma döneminde ağrıya duyarlılığı artırdığı iddia edilmektedir (74, 77). Uterus kontraksiyonlarını etkilemez, ancak plasentadan geçişi nedeniyle fötusta depresyona neden olabilir (45, 46, 74). Büyük dozlarda uygulandığında karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını deprese ettiği, plazma potasyum düzeyini düşürdüğü, az miktarda histamin salınımına neden olduğu bildirilmektedir (45, 152). Yanlışlıkla damar dışına verildiğinde şiddetli ağrı ve doku nekrozuna, intra arteryel enjeksiyonu ise arteryel tıkanıklığa ve ekstremitelere gangrenine kadar giden istenmeyen progresif hasarlanmaya neden olur (45, 111)

Non-barbitürat yapıda, kimyasal olarak, bir imidazol türevi olan etomidat diğer hipnotiklerden oldukça farklılık gösterir (45, 145). Çabuk etkili, etki süresi kısa, histamin salınımına neden olmayan, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemindeki olumlu etkileri ile benimsenen ve taşıdığı bu özellikler nedeniyle gelecek için ümit veren bir ajan olmuştur (45, 114, 150, 151, 165). Anesteziden

açılma çabuk, sakin ve rahattır. Taşıdığı niteliklerle ayaktan gelen olgularda tercih sebebidir (114). Birçok olumlu etkisi ile ideale yakın bulunan etomidat'ın da bazı yan etkileri vardır. İstemsiz kas hareketleri (myokloni), enjeksiyon yerinde ağrı en önemlileri olup nedenleri halen tartışılmaktadır (7, 45, 114, 145, 150, 151). Adrenokortikal fonksiyonları deprese eden etomidat tiopenton'a benzer mekanizma ile serebral kan akımını ve intrakranyal basıncı düşürür (45, 98, 145). Karaciğerde esteratik yolla parçalanır, kardiyovasküler depresan etkisi ve yağda eririliği azdır, bu özellikleri nedeniyle plasental geçişin de daha az olacağı ve yeni doğanı daha az etkileyeceği düşüncesi ile C/S girişimlerinde indüksiyon ajanı olarak kullanılmaktadır (46).

Propofol (2,6-disopropyl phenol) değişik yapıda yeni bir İV indüksiyon ajanı olarak ideale yakın özellikler taşımaktadır. Solüsyon halinde olması ve bu şekilde bozulmadan uzun süre saklanabilmesi kullanımında büyük kolaylık sağlamaktadır. Yağlı emülsiyon kıvamının verilmiş hızını sınırlaması bir emniyet faktörü olarak kabul edilebilir. Ufak venlere verildiğinde yanmaya neden olsa da tromboz yapmamaktadır. Vücutta süratle metabolize edilir, etkisi kısa sürede kaybolur. Bu nedenle de organizmada birikmez ve redistürbisyona neden olmaz. İntravenöz bolus tarzında verilebilmesi hızlı indüksiyona olanak sağlar. Histamin salınımına yol açmadığı, kortizol sentezini etkilemediği, bulantı ve kusma insidansının düşük olduğu kanıtlanmıştır. Uterus kontraksiyonunu etkilemediği, annenin uyanma kalitesinin tiopenton'a göre üstün olduğu, plasenta ve anne sütüne geçtiği bildirilmektedir. (1, 4, 11, 28, 37, 43, 44, 45, 50, 54, 60, 73, 84, 87, 111, 130, 141, 142, 144, 154, 155, 157)

Son yıllarda ülkemizde sezaryen uygulamasının artması ve bu operasyonlar için seçilen anestezi tekniğinin, kullanılan ajanların, anne ve bebek yönünden önem taşıması nedeniyle bu alanda yeni kullanıma giren intravenöz indüksiyon ajanı propofol'u C/S olgularında kullanarak elde ettiğimiz bulgularımızı aynı amaçla kullandığımız etomidat ve tiopenton ile karşılaştırmalı olarak araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Sezaryen girişimlerinde kullanılan anestezi ajanlarının farmakokinetiğini değerlendirmek için gebelikte oluşan bazı fizyolojik değişikliklerin iyi bilinmesi gerekmektedir.

GEBELİKTEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Gebeliğin erken döneminden başlayarak hiperventilasyon gelişir ve 38. haftada solunum sayısı 30 /dk'ya ulaşır. Böbrekler bikarbonat atılımını artırarak alkaloz gelişimini önler ve pH normal sınırlarda tutulur. Tidal volum artar, fonksiyonel rezidüel kapasite, yatar durumda daha çok olmak üzere azalır. Üçüncü trimestirde uterus, plasenta ve fötusun metabolik gereksinimleri nedeniyle oksijen tüketimi artar. Doğum eylemi sırasında ventilasyon çok artar ve bu PCO₂ nin daha fazla düşmesine neden olur, hiperventilasyon ve ıknma için harcanan kas gücü de oksijen açığına yol açar. PCO₂ değeri doğumdan ancak 5 hafta sonra normale döner. Solunum yolları mukozasında kapiller genişleme sonucu nazofarenks, orofarenks, larenks, ve trakea mukozasında ödem gelişir, bu nedenle aspirasyon, laringoskopi, ve entübasyon girişimleri sırasında kolaylıkla yaralanma olabilir (14, 24, 45).

Gebelikte kan volumünde, kalp dakika atım hacminde, normalin %30' una varan artış meydana gelir. Kalp hızında dakikada 10-15 atım kadar artış olur. Kardiak output artarken, periferik vasküler direnç azalır, venöz dönüş ise büyümüş uterus tarafından engellenir. Sistolik ve diastolik basınç düşer (14, 24, 45). Her uterus kontraksiyonu sistemik dolaşıma 500 ml kan pompalar. Bu da santral venöz basınçta normale göre 4 - 6 cmH₂O basıncı kadar artışa neden olur (45).

Gebeliğin geç döneminde, hasta sırt üstü yatarken vena kava ve abdominal aorta baskı altında kalır. Baygınlık hissi, terleme, bulantı, solukluk, huzursuzluk, hipotansiyon, bradikardi ile kendini gösteren "gebeliğin sırt üstü hipotansif sendromu" ortaya çıkar. Bu durum süratle düzeltilmezse serebral hipoksiye bağlı konvülsiyon gelişebilir. Bölgesel veya genel anestezi altındaki hastanın sol tarafa döndürülmesi aortakaval basının etkilerini azaltır (14, 24, 45).

Gebelikte plazma volümünün 1500 ml kadar artması ve fötusun anne demirini kullanması nedeniyle annede anemiye eğilim vardır. Anemi, hastada antepartum ve doğum sırasında oluşabilecek kanama nedeniyle önemlidir (45). Bir anne adayını normal koşullarda seyreden sezaryen girişimlerinde oluşan 500-1000 ml kanamayı tolare edebilir (14, 45).

Fibrinojen, plazminojen, ve trombosit sayısı gebelik boyunca artar. Bu, uterin kanama olasılığına karşı koruyucu bir işlev yapmasına rağmen, trombotik komplikasyon olasılığını da artırabilir (14, 45).

Gebelikte total protein artar ancak, plazma volümündeki artışa bağlı olarak plazma konsantrasyonları düşük bulunur. Albumin konsantrasyonu yaklaşık 35 gr/l'te kadar düşer. Bu düşüş osmotik basınçta azalma yaratarak ödemlere neden olur. Artan total sirkülasyon volümünde, pek çok ilacın proteinlere bağlanma kapasitesi de artar ki bu, kanda serbest ilaç konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Bütün bu bulgulara ve iddialara rağmen, gebelerde ilaçların farmakokinetiği çok iyi bilinmemektedir (14, 45, 111). Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda gebelikte albumin konsantrasyonunun azalması, serbest yağ asitlerinin artması ve diğer endojen maddelerin etkisiyle ilaçların proteinlere bağlanmasının azalabileceği bildirilmiştir (56, 58).

Sırt üstü pozisyonda böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır, kaval bası nedeniyle vertebral venöz sistem dolgunlaşır, subaraknoid ve epidural aralık kapasitesi daralır (14, 45).

Eylem sırasında stres ve anksiyetenin neden olduğu katekolamin artışı uterin kaslarda gevşeme ve damarlarda daralma oluşturarak, fötal kalp hızında değişikliğe ve eylemin uzamasına neden olur. Sindirim sisteminde gözlenen yavaşlama oral yoldan alınan ilaçların daha çok absorpsiyonuna yol açar; ilaçların karaciğerde metabolizma hızları ise yavaşlayabilir (45). Gebelikte her ne kadar karaciğer kan akımının değişmediği düşünülmekte ise de, genel anestezi hepatik kan akımını azaltarak, akıma bağlı ilaçların klirensini etkileyebilir (56). Ayrıca gebelikte karaciğer enzimlerinin hem inhibe olduğu hem de indüklendiği bildirilmiştir (56, 58).

Gebelikte, eylem sırasında ve sonrasında anneye verilen ilaçlardan fötusun zarar görmesi olasılığı, ilaçların plasental geçişlerine önem kazandırır. İlacın difüzyon hızı; iyonize olabilme ve lipidlerde eriyebilme kapasitesi, yoğunluk farkı gradyanı (zarın heriki tarafında mevcut ilacın yoğunluk farkı), molekül ağırlığı, plasenta zarının kalınlık ve yüzeyi ve fetal kan akımı tarafından etkilenmektedir. Oksitosik uygulaması, hipotansiyon, umbilikal kord basısı ve aortakaval bası plasental kan akımını azaltarak ilaçların geçişini azaltır. Plasental membranla temasta olan ilaç yoğunluğu ne kadar fazla ise geçiş de o kadar fazla olur. Bu da ilacın enjeksiyon hızına ve proteine bağlanmayan serbest kısmının miktarına bağlıdır. Anestezide kullanılan ilaçların hemen hepsi proteine bağlandığından, hastanın protein düzeyi önemlidir. Proteine bağlanmayan kısım plasentayı geçebileceğinden, bupivakain gibi proteine yüksek oranda bağlanan ilaçların geçişi zordur. Lipidlerde kolaylıkla eriyen, iyonize olmayan ilaçlar hızla plasentadan geçer. Buna karşın, iyonizasyon dereceleri düşük olduğu halde lipidlerde iyi erimeyen ilaçların plasentadan geçişleri zayıftır. Anestezide kullanılan ilaçların çoğu plasenta zarından hızla geçer ve anneye verilen doza bağlı olarak, birkaç dakika içinde anne ile fötüs kanı arasında denge oluşabilir (14, 45).

İlacın plasenta bariyerini geçmesi daha çok plasentanın fonksiyonuna bağlıdır. Plasenta fonksiyonu bozuk ise ilaçların anne dolaşımından fötüs dolaşımına geçişi, normalden daha yavaş olur. Anestetik ilaçların fötüsa geçişini en aza indiren böyle bir mekanizmayı memnunlukla karşılamak gerekir (24).

İlacın molekül ağırlığı ne kadar büyükse geçiş o kadar az olur. Yüksek oranda iyonize olan ilaç plasentayı güçlükle geçer. Bu nedenle yüksek oranda iyonize olabilen ve lipidde erime kapasiteleri düşük kas gevşetici ilaçlar plasentayı çok yavaş geçer ve normal dozlarda fetal dolaşıma giren ilacın miktarı önemsenmeyecek düzeydedir (14, 24, 31, 45).

Proteine (özellikle albumine) %85-90 oranında bağlanan tiopenton'un, anneye yapılan enjeksiyondan sonraki saniyeler içerisinde plasenta bariyerini geçtiği artık kesin olarak bilinmektedir (24, 45, 79). Başlangıçta yapılan çalışmalar ilk 5-7

dakikada tiopenton'un az bir miktarının yenidoğana geçtiğini ve anne ile fötüs kanı arasında dengenin ancak 10-12 dk. sonra sağlandığını düşündürmekteydi. Bu bulgu klinisyenlerde sanki doğum 8 dakika içinde gerçekleştirilirse "anneye uygulanan tiopenton'un bebeği etkilemeyeceği" gibi yanlış bir kanının yerleşmesine neden oldu. Sonradan yapılan araştırmalar ilacın plasentayı birkaç saniyede geçtiğini, enjeksiyondan 1/2-2 dakika sonra umbilikal ven kanında en yüksek yoğunluğa ulaştığını ve kademeli olarak düştüğünü göstermiştir (14, 24, 39, 45, 74, 79, 90, 147). Yeni yapılan çalışmalar ise İV tiopenton uygulamasını izleyen dönemde tiopenton yoğunluğunun fötüsün beyin ve medulla spinalisinde düşük, karaciğer ve cilt altı yağ dokusunda ise yüksek olduğunu, böylece karaciğerin ve ilacın dilüsyon etkisinin beyne varan tiopenton yoğunluğunu azaltmadaki etkinliğini göstermiştir (14, 36, 102).

Yeni bir indüksiyon ajanı olan propofol için plasental bariyer olmadığı ve plasentayı geçtiği kanıtlanmıştır (27, 32, 33, 54, 58, 65). Propofol'ün gebelikte proteinlere bağlanması ile ilgili yeterli bilgi yoktur ancak thiopenton'un gebelikte proteinlere bağlanmasının değişmediği bilinmektedir (56). Sezaryen uygulanan hastalarda propofol'ün klirensi gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Hepatik kan akımı gebelikte değişmez, ancak propofol klirensinin gebelerde artmış olması eliminasyonda ekstrahepatik mekanizmaların varlığını bir kez daha kanıtlar (54, 56, 58). Klirens artışını açıklayan diğer bir görüş ise propofol'ün bebek ve plasenta ile birlikte anneden ayrılmasıdır (54, 56). Ayrıca gebelikte artmış kardiyak output'un ilacın metabolizmasını hızlandığı düşünülmektedir (54). Propofol'ün tiopenton gibi yeni doğanda eliminasyonu anneninkinden yavaştır. Bunun nedeni yenidoğanda glukuronidasyon aktivitesinin zayıf olmasıdır. Sülfasyon aktivitesi ise yetişkinlerdeki gibidir (14, 54, 56, 58).

İnhalasyon anestezikleri plasenta zarından hızla geçer. Bu hızlı geçiş, inhalasyon anesteziklerinin yağlarda oldukça iyi erimesine ve çoğunlukla molekül ağırlıklarının düşük olmasına bağlıdır. İnhalasyon ajanları, anestezik yoğunluklarda verildiğinde neonatal depresyonun derecesi, anneye verilen anestezinin süresi ve

derinliği ile doğru orantılı olarak artar. Azot protoksit'in de f3tal dokular tarafından alınımı hızlıdır ve umbilikal arter/ven yoğunluk oranı anestezi s3resine bağlı olarak giderek artar (14).

Çok duyarlı olmamakla birlikte yeni doğanın çok y3nl3 değerlendirilmesine olanak sağlayan APGAR skorlama sistemi (appearance, pulse, grimace, activity, respiration) yaygın olarak kullanılmaktadır. (Tablo.I) Asfiksini olup olmadığını anlamak için 1.dakikadaki APGAR puanı değerlendirilir. 3l3m3 belirmek veya n3rolojik hasarı saptamak için 5.dakikadaki puan daha değerlidir (46, 158).

TABLO: I : APGAR DEğerLENDİRİLMESİ

Belirti	0	1	2
kalp atım hızı	yok	100'3n altı	100'3n 3st3
solunum çabası	yok	yavaş, d3zensiz	iyi, ağlıyor
kas tonusu	gevşek	hafif fleksiyon	aktif hareket
katetere yanıt	yanırsız	y3z buruşturma	3ks3r3k, aksırma
renk	mavi, soluk	v3cut pembe, etraf mavi	tam pembe

Yorum : 8 -10 puan yenidoğanın iyi durumda olduğunu g3sterir.

7- 4 puan yenidoğanın tehlikede olduğunu g3sterir.

4'3n altında puan yenidoğanın durumunun çok ağır olduğunu g3sterir.

OBSTETRİK VE GENEL ANESTEZİ

Sezaryen girişimi başta olmak 3zere, forseps uygulanması, epizyotomi, internal versiyon, makat gelişi, plasentanın çıkarılması, uterus inversiyonunun d3zeltilmesi gibi obstetrik m3dahalelerde anestezi gerekebilir (45). İngiltere'de ekstradural anestezi uygulanımı başladıktan sonra regional anestezi oldukça pop3larite kazanmasına rağmen, genel anestezi de g3n3m3zde hala en sık tercih edilen tekniklerden biri olmayı s3rd3rmektedir. Planlı operasyonlarda olduğu kadar, acil girişimlerde de genel anestezi tercih nedenidir. Bu nedenle b3t3n anestezistlerin bu girişimlerdeki uygulamaya ait 3zellikleri bilmesi gerekmektedir.

Obstetrik anestezi tekniğinin temel uygulaması Hodges tarafından şu şekilde sıralandırılmıştır :

1-Intravenöz indüksiyon.

2-Hızlı indüksiyon.

3-Kas gevşetici olarak süksinil kolin tercih edilmesi, ki günümüzde bu tercih yeni kullanıma giren kas gevşetici ajanlar ile çeşitlilik kazanmıştır.

4-Akciğer ventilasyonu.

5-Anestezinin hafif bir şekilde nöromüsküler blokerler ile birlikte idamesi (111).

Bu metodun fötüs üzerine minimal etkisi olduğu gösterimiştir.

Mois (1974), obstetrik uygulamalar için ideal anestezi gereksinimini şu üç başlık altında toplamıştır:

1-Maternal gereksinimler.

2-Föetal gereksinimler.

3-Cerrahın gereksinimleri (111).

MATERNAL GEREKSİNİMLER

Obstetrik anestezi mortalitesinin başta gelen nedeni mide içeriğinin aspirasyonudur. (24, 45, 111). Annenin mide içeriğinin volum ve asidite açısından riskli olduğu düşünülerek gerekli önlemler alınmalıdır. Uterusun karın boşluğunda büyük yer kaplaması, ağrı, korku, anksiyete, ve progesteronun düz kas relaksasyon etkisi ve kullanılan narkotikler gastrik boşalmada gecikmeye neden olan faktörlerdir. Ayrıca yakın zamanda yemek yemiş bir hastaya acilen anestezi vermek de gerekebilir. Bu nedenlerle obstetrik hastalar aspirasyon pnömonisi riski taşırlar, ki bu doğum sırasında anneye ilişkin ölümlerin başta gelen risklerinden birisidir. Travay uzamış ise yüksek doz opioid yerine gastrik boşalımı etkilemeyen regional anestezi yönteminin tercih edilmesi uygun olabilir (45, 111).

Genel anestezi öncesi gastrik içeriğin boşaltılması için nazogastrik sonda uygulaması başarılı sonuçlar vermemiştir. Gebeliğin son haftalarında intragastrik basınç gebelik öncesinin iki katına kadar çıktığından, anestezi indüksiyonunun baş aşağı veya litotomi pozisyonunda yapılmaması önerilmektedir (111).

Son yıllarda uygulanan yöntemlerden birisi de intra gastrik pH'ın düşürülmesidir. Hangi annenin genel anestezi alacağı önceden bilinemediğinden, travaydaki bütün annelere uygulanması önerilmektedir (111). Diğer taraftan magnezyum trisilikat veya sodyum sitrat gibi antiasitlerin doğum eylemi süresince iki saatte bir verilmesinin, hem bu maddelerin kendilerinin mide içeriğini arttırarak aspirasyon riski yaratmaları, hem de mide sıvısı ile iyi karışmamaları gibi sakıncaları vardır. Simetidin ve ranitidin gibi H2 reseptör blokerlerinin de intragastrik pH'ı yükseltmek amacıyla kullanılabilceği savunulmaktadır (45, 111).

Intravenöz indüksiyon ajanı ile anesteziye başlandığında, pasif regürjitasyon sorun yaratabilir. Tehlikeli dönem, bilinç kaybı ile endotrakeal tüpün yerleştirilmesi arasında kalan zamandır. Regürjite olmuş materyalin farinks içine girmesini engelleyen standart metod krikoid bası yapılmasıdır (111).

Ayrıca gebe olanlarda entübasyon gebe olmayanlara göre daha zordur. Nedenleri ise şöyle sıralanabilir;

- 1-Genel olarak dişleri tamdır.
- 2-Büyük göğüsler laringoskopiye ve krikoid basınç uygulamasını zorlaştırır.
- 3-İndüksiyon ajanı minimal dozlarda kullanılır ve süratli entübasyon yapmak gerekir.
- 4-Büyümüş uterus nedeniyle torasik yükselme vardır.
- 5-Krikoid basısı sonucu larinks yerinden oynar ve distorsiyon oluşur.
- 6-Özellikle preeklampatik olgularda laringeal ödem olasılığı vardır (111).

Endotrakeal entübasyon yapılamadığı durumlarda anesteziyi maske ile sürdürme veya krikoid membrandan girilen bir kanül ile jet ventilasyon ve trakeostomi gibi arzu edilmeyen zorunlu girişimler uygulanabilir. Gebe olan hastalarda oksijen kullanımı arttığından gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında hipoksik gaz inhalasyonu, daha hızlı bir hipoksemiye neden olur. Bu nedenle indüksiyondan önce üç dakika veya bu kadar süre yoksa 30sn içinde 4 vital kapasite solunumu ile preoksijenizasyon yapılmalıdır (45, 111).

Ketamin dışında İV anestezi ajanları doza ve veriliş hızına bağlı olarak çoğunlukla hipotansiyona neden olmaktadır. Ancak obstetrikte kullanılan dozlarda

oluşan hipotansiyon çok belirgin değildir. Anestezinin çok yüzeysel uygulanması dolaşımdaki katekolaminlerin artmasına ve uteroplasental kan akımının azalmasına neden olmaktadır (111). Aortakaval basının da ani hipotansiyona neden olabileceği göz önüne alınarak gerekli önlemler alınmalıdır (45).

Obstetrik anestezi uygulamasında en önemli beklentilerden biri, annenin yeterli derinlikte anestezi düzeyine sahipken, bebeğin anestezide kullanılan bu depresan ilaçlardan en az düzeyde etkilenmesidir. Önceleri, çabalar ilaçların bebekte neden olduğu depresyonu en aza indirmekte yoğunlaşmakta idi. Bu amaçla anneye uygulanan çok yüzeysel anestezi sırasında, annenin ağrıya tepkisini azaltmak için kas gevşetici ilaçların yüksek dozda uygulanması, annede "farkında olma-awareness" sorununu gündeme getirmiştir. Oysa annede bilinç kaybı yapacak kadar anestezi verilmesi, onun uyanık veya olayların farkında olmasının doğurduğu stresten daha zararlı değildir. Anestezi idamesinde, anestezi yoğunluğu mutlaka bilinci kaldıracak düzeyde olmalıdır. Cerrahi işlem sırasında bu hastaların olayların farkında olmaları, yaşamlarının ilerki dönemlerinde onları kabuslar ve uyku bozuklukları şeklinde yıllarca etkileyebilir (45, 74, 111).

Bütün potent inhalasyon ajanları doza bağımlı olarak myometrial depresyona ve atonilere zemin hazırlayarak hemoraji riskini artırırlar. Düşük doz kullanımları bu riski azaltmaktadır (111).

Hastaların çoğunda sedatif veya analjezik türünden bir premedikasyon uygulanımından sakınılır. Nadiren bir zorunluluk varsa küçük dozlarda diazepam (2-5 mg İ.M) veya midazolam (1-3 mg İ.M.) verilebilir. Bazı araştırmacılar olası bradikardiye karşı atropin verilmesini önermektedirler. Ancak atropin fötusa geçerek kalp hızını artırabilir. Bu nedenle bir antikolinerjik vermek gerekiyorsa, plasentayı daha az geçen glikopirolat tercih edilmelidir (45).

NEONATAL GEREKSİNİMLER

Sezaryende uygulanan tüm anestezi tekniklerinin amacı yenidoğan depresyonunun önlenmesidir. Yenidoğan depresyonu, asfiksiye veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen uteroplasental kan akımının etkilenmesi ile oluşur (111).

Sezaryende anestezi indüksiyonu için anne ve bebek açısından bir kontrendikasyon yoksa ketamin dahil bütün İV anestezi ajanları kullanılabilir. Aslında bütün bu ilaçlar plasentayı geçebilmektedirler, ancak C/S'da kullanılan dozlarda fötüs üzerine etkileri önemsenmeyecek düzeydedir. En sık olarak tiopenton kullanılır. Propofol henüz obstetrik anestezide rutin olarak kullanıma girmemiştir (111).

Fötüs ve yenidoğanın anesteziden mümkün olduğunca az etkilenmesi için, anestezi indüksiyonu ile doğum arasında geçen süre kısa olmalıdır. Bu nedenle indüksiyon, cerrahın ve hemşirenin hazırlığı, hastanın örtülmesi işleminden sonra gerçekleştirilmelidir. İndüksiyonun başlaması ile doğum arasındaki süre 10dk'yı geçtiğinde fötüs dokuları azot protoksit'e doyar, bunun sonucunda yenidoğanda ilk dakikalarda hafif de olsa bir depresyon gelişir. Eğer bu süre içinde yeterli oksijenizasyon yapılmazsa difüzyon hipoksisi oluşabilir (14, 45).

Anestezi altında aşırı hiperventilasyon ve hipokapniden kaçınılmalıdır. İspire edilen havanın % 100 oksijen olması fötüsa bir yarar sağlamaz, aksine PCO₂ değerinin 20mmHg' nın altına düşmesi uterus kan akımını azaltarak fötal hipoksi ve asidoza neden olabilir (14, 45, 111). Bu nedenle pek çok araştırmacı % 50 NO₂ + % 50 oksijen kullanımını önermektedir (32, 33, 56, 111).

CERRAHİN GEREKSİNİMLERİ

Operasyon süresince hastalar artifisyel solunum ile ventile edilmeli ve bebek çıkımında tam gevşemiş olmalıdır, çünkü plasenta ayırımı sırasında uterusun gevşemiş olması cerraha büyük kolaylık sağlar (111).

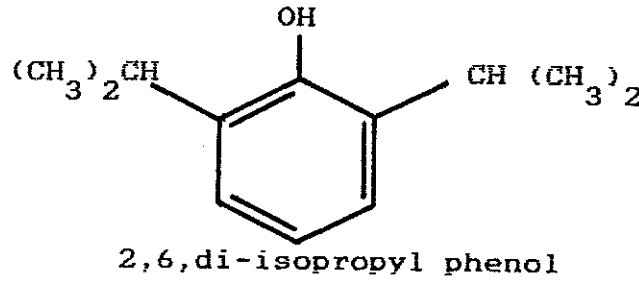
Özetlemek gerekirse obstetrikte uygulanan genel anestezi şunları içermelidir;

- 1-Antiasit tedavisi.
- 2- Sol lateral pozisyon.
- 3-İntravenöz infüzyona başlanması.
- 4-Doksan saniyeden az olmayan preoksijenizasyon.
- 5-Krikoid basısının uygulanması.

- 6-Intravenöz anesteziyle indüksiyon ve gerekirse antikolinergik, tercihen glikoprolat.
- 7-Kas gevşetici ajanların uygulanması.
- 8-Kaflı endotrakeal tüp.
- 9-%50 NO₂ + %50 oksijen + %0.5 halotan veya %0.6 enfloran.
- 10-Vekuronyum veya atracrium gibi kısa etkili bir ajan ile nöromusküler bloğun idamesi.
- 11-Hiperventilasyonun engellenmesi.
- 12-Bebeğin çıkımından sonra opioid analjezisi.
- 13-Uyanış esnasında lateral pozisyonda ekstübasyon (111).

PROPOFOL (ICI 35868 DIPRIVAN)

Propofol kimyasal olarak barbitüratlara, steroidlere, ve de imidazol grubuna benzemeyen yeni bir IV anesteziiktir. Kimyasal adı 2,6 diisopropyl phenol olup ilk kez 1977 de kullanılmıştır.



Başlangıçta Cremophor EL'in (polyoxyethylated castor oil) %16 lık solüsyonu içinde %1 oranında formüle edildiğinde alerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon yerinde ağrıya neden olduğundan bu solüsyon türü kullanımdan kaldırılmıştır (94, 95). 1983 yılında %10 soya yağı %2,25 gliserol ve %1,2 purifiye yumurta fosfolipidleri içindeki %1'lik emülsiyonu hazırlanmıştır (41, 45, 135, 142, 146). Hayvanlardaki çalışmalar bu yeni solüsyonun cremophor formülü ile benzer anestezi özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (113). Nötral pH da olan bu solüsyonun enjeksiyonu kolaydır. Dondurulmadan oda ısısında saklanması ve kullanılmadan önce iyi çalkalanması

önerilmektedir. Etkisinin hızlı başladığı, kısa sürede karaciğerde inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olduğu, metabolitlerin %88'inin idrarla, %2'den az bir kısmının feçesle atıldığı, %0.3 lük kısmının ise değişmeden kaldığı bildirilmektedir (37, 135).

Propofol'ün anestezi aktivitesi maymunların, domuzların, kedilerin, tavşanların, değişik doku örneklerinde araştırılmış ve çabuk etki gösterdiği, ayılmanın süratli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca histamin salınımına yol açmadığı, bronkomotor tonus, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma zamanını etkilemediği hayvan deneyleri ile kanıtlanmıştır. Premedikasyon ilaçları, inhalasyon anestezikleri, nöromusküler gevşeticiler ile arasında olumsuz bir etkileşim gözlenmemiştir. Fare ve sıçanlarda emülsiyon formülasyonunun cremophor formülüne göre daha az potent olduğu saptanmıştır. Domuzlarda tiopenton'a benzer şekilde ortalama arter basıncını düşürdüğü bildirilmiştir. Sıçanlarda ise EEG değişikliklerine neden olması yanında anestezi dozlarında serebral aktivite üzerindeki depresyonun süratle geriye döndüğü, oral yolla anestezi uygulama denemelerinden ise bir sonuç alınmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (135).

İndüksiyon dozu 2-2,5 mg/kg olup 25 - 50 mg'lık dozlar halinde tekrarlanabilir. %1'lik solüsyonunu, cerrahinin tipine ve birlikte kullanıldığı ilaca bağlı olarak 3-15 mg/kg/saat hızda infüze edilebilir. Sadece %5 dekstroz ile 1/5 oranında dilüe edilebilir. Ancak bu solüsyon 8 saatten fazla bekletilmemelidir. TİVA için ilk 20-30 dk'lık sürede 9 mg/kg/saat, bundan sonraki süreçte 6 mg/kg/saat'lik bir infüzyon hızı önerilir (25, 45).

Propofol'ün tiopenton'a göre potensinin 1/1,604 olup, 2.5 mg/kg propofol dozunun 4mg/kg'lık tiopenton dozu ile eşdeğerde olduğu, bu eşdeğer dozdaki tiopenton'a oranla daha büyük ölçüde kardiovasküler depresan etki gösterdiği araştırmacılar tarafından kanıtlanmıştır (1, 11, 21, 47, 66, 73, 91, 96, 108, 112, 120, 125, 132).

Farmakokinetik olarak ideale yakın özellikler taşıyan bir İV indüksiyon ajanı olan propofol İV enjeksiyon sonrasında kısa bir distürbisyon (2.5 dk) ve hızlı bir eliminasyon fazına (55 dk) sahiptir (4). İndüksiyon zamanı 22 ila 125 sn arasında bulunmuştur (135). Tek bir İV propofol enjeksiyonunu takiben kan konsantrasyonunda süratli bir düşüş gözlenmiştir (18, 25, 84, 135). Total vücut klirensi ise karaciğer kan miktarının

kapasitesini aşar, bu da propofol'ün kandan klirensine ekstrahepatik mekanizmaların işe karıştığını gösteren bir kanıttır (18, 56, 76, 135).

Yaşlı hastalarda propofol'ün klirensi genç hastalara göre belirgin olarak daha düşüktür ve ilaca karşı belirgin bir duyarlılık vardır. Bu farmakokinetik değişiklik yaşlılarda kardiyak out-put'un ve hepatik kan akımının azalmasına bağlanmaktadır. Bu nedenle yaşlılarda, hipotansif veya hipovolemik hastalarda çok yavaş ve düşük dozlarda verilmelidir (26, 71, 100, 101, 135).

Propofol'ün karaciğer üzerindeki etkilerinin araştırıldığı az sayıdaki çalışmada herhangi bir hepatotoksik bulgu elde edilememiştir (124). Servin ve ark. tarafından sirozlu hastalara uygulanan propofol infüzyonu ile farmakokinetik parametlerde belirgin bir değişiklik saptanmamış, ancak sağlıklı bireylere göre derlenmenin daha yavaş olduğu gözlenmiştir (135, 137, 140, 149).

Propofol'ün farmakokinetiği, genellikle renal yetmezliği olan hastalarda normal kişilerdekine benzerlik gösterir (105, 135, 140). Töropatik indeksi tiopenton'a oranla daha geniştir (132).

Propofol kardiyovasküler sistemi deprese eder (1). Sistemik vasküler rezistansta (SVR) olduğu kadar kardiyak out-put'ta da azalmaya zemin hazırlayarak sistemik arteriyel basıncı düşürür (2, 3, 119). Kardiyovasküler sistemi iki yolla etkiler. Birinci dönemde sistemik vasküler rezistansta taşikardiyle birlikte seyreden belirgin bir azalma, kardiyak out-put'ta bir artış ve arteriyel basınçta ise düşmeye neden olur. İkinci dönemde, SVR'nin normale doğru yükselmesi, kalp hızının ve kardiyak out-put'un azalmasını, arteriyel basınçtaki düşme takip eder (47). Pek çok araştırmacıya göre kan basıncındaki düşüşün birincil nedeni SVR deki düşme ve buna bağlı olarak gelişen vazodilatasyondur. Stroke volum ve kardiyak out-put'daki azalma ise kan basıncındaki düşmeyi açıklamaya yeterli değildir (15, 61, 135).

Propofol'ün sanki bir Ca^{++} kanal antagonistiymiş gibi bir etki göstererek, oluşturduğu vazodilatasyonla hipotansiyona neden olabileceği iddia edilmektedir (23).

Kan basıncını düşürmesine rağmen barorefleks reseptörlerini etkileyerek kalp atım hızında (KAH) bir değişiklik oluşturmaz, veya azalmaya neden olur (13, 15, 47, 92, 119, 136, 165).

Çeşitli indüksiyon ajanlarının hemodinamik etkileri karşılaştırıldığında propofol'un diğer ajanlara göre sistemik arter basıncını daha fazla düşürdüğü kanıtlanmıştır (26, 47, 83, 92, 112, 116). Sistolik ve diastolik basınçlarda saptanan düşme 1 dakika içinde belirgin bir hal alır, en az 5 dakika kadar sürer ve bu düşüş kontrol değerlerine göre %25-30 oranını bulabilir. Bu bulgular propofol uygulamasında kardiyovasküler fonksiyonları tehdit altında olan, hipovolemik ve yaşlı hastalarda dikkatli kullanılması gerektiğini gösterir (26, 67, 100, 101, 116). Propofol'un neden olduğu kardiyovasküler depresyon genellikle inhalasyon ajanlarıyla oluşan depresyon ile benzerlik gösterir (132).

Anestezi indüksiyonundaki ritim bozuklukları, her zaman propofol'le ilişkili değildir. Transient supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopi entübasyon sırasında görülebildiği halde, propofol'ü takiben gözlenen en ciddi bozukluğun ise bradikardi olduğu iddia edilmektedir (3, 135). Özellikle sinüs düğümü disfonksiyonu veya iletim defekti olan hastalarda şiddetli bradikardi veya tam atrioventriküler blok yapabilir (29). Bu etkiler vagal stimülasyon yapan cerrahi işlemler esnasında veya kolinerjik aktivitesi olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında oluşmaktadır. Bu nedenle bir antikolinerjik ilaç ile premedikasyon yapılması yararlı olabilir (17, 29, 107). Hayvan deneylerinde propofol'un membran stabilizasyonu yoluyla lokal anestezik gibi bir etki göstererek sinoatrial nodu etkilediği gözlenmiştir (17).

Propofol, tiopenton gibi myokardial depresan etkiye sahiptir (1, 135). Myokardiumu tiopenton'a göre 4 kat fazla deprese ettiği, ayrıca konsantrasyona bağlı olarak maksimal negatif inotropik etkiye sahip olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (1, 66, 69).

İzole köpek arterinde yapılan çalışmada, klinikte kullanılan propofol dozlarının direk vazodilatör etkiye sahip olmadığı kanıtlanmıştır. Yüksek dozlarında gözlenen vazodilatasyonun ise ilacın emülsiyon formu içinde bulunan soya yağı ve yumurta fosfolipitleri ile oluştuğu kabul edilmektedir (109).

Kardiyovasküler cerrahide propofol-fentanil kombinasyonunun hemodinamik stabiliteyi sağlamada daha etkin olduğu gözlenmiştir (15, 63, 83, 127, 140, 159, 163). Koroner arter hastalarında, arteryel basınçta oluşan aşırı düşme koroner perfüzyonu tehlikeye sokarak myokardiyal iskemiye neden olabilir (47). Hipertansif hastalara propofol uygulandığında sistemik arter basıncında saptanan azalma en fazla tedavi görmeyen grupta oluşmuştur (112).

Genel anestezi uygulanımında trakeal entübasyon ve laringoskopiye verilen sempatik yanıt propofol ve opioid kombinasyonu ile azaltılabilir (135). Fakat bu kombinasyon, kardiyovasküler depresyonu artırarak daha fazla hipotansiyona neden olabilir. Bu potansiyasyon propofol'le birlikte kullanılan opioidlerin artmış plazma konsantrasyonu ile açıklanmaktadır. Bu esnada oluşan bradikardinin opioidlerin kolinerjik etkisinin eklenmesi ile gelişebileceği ileri sürülmektedir (70, 121, 135).

Propofol indüksiyonunu takiben yaklaşık 30-60 sn süren apne görülebilir (45, 145). Tiopenton ve propofol arasında apne görülme oranı istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (4). Opioid ile premedike edilmiş hastalarda, propofol uygulanımından sonra dakika volümünde, özellikle ilk 4 dk içinde anlamlı düşüşler gözlenebilir. Noninvaziv yöntemlerle yapılan araştırmalarda, propofol'ün tidal volüm, ortalama inspirasyon alım hızı ve fonksiyonel rezidüel kapasitede belirgin düşümlere neden olduğu saptanmıştır. Propofol solunum havasındaki CO₂ artışına verilen cevabı baskılar (135). Laringeal reflexleri tiopenton'a göre daha güçlü deprese eder; laringospazm, öksürük, hıçkırık, görülmez ve airway iyi tolere edilir. Propofol'le indüksiyondan sonraki 45, 90, ve 120. saniyeler içinde güvenli ve yumuşak laringoskopi yapabilmek mümkündür (45, 97).

Propofol intrakranial basıncı düşürür. Kafa içi patolojisi olmayan hastalarda, serebral kan akımında %26 ila %51 oranında düşüşe, serebral vasküler rezistansta %51 ila %55 oranında artışa neden olur (40, 135). Ortalama arter basıncı ve intrakranial basınçtaki bu belirgin düşüşler, serebral perfüzyon basıncında da düşmeye neden olur (69). Genellikle serebral perfüzyon basıncı 70 mmHg'nın üzerinde seyrederken beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncında ve ortalama arter basıncında düşüş gözlenir (68, 135). Propofol intrakranial basınçta tiopenton'a benzer etkiye sahiptir, kan basıncında ise daha

fazla bir düşüşe neden olur. Bu yüzden tiopentan'a göre serebral perfüzyon basıncında daha az bir düzelme sağlayabilir (21). Propofol her ne kadar nöroanestezi için uygun bir ajan gibi görünse de, kardiovasküler bulguları stabil olmayan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir (135).

Propofol'le ilgili EEG çalışmaları azdır. Propofol infüzyonundan sonra uyanıklığın fizyolojik değerlendirilmesinde düzensizlikler olduğu, alfa ritmindeki artışı takiben delta ve teta aktiviteleri geliştiği gözlenmiştir. Anestezinin kesilmesinden sonraki 11,1 dk içinde EEG bulguları süratle uyanıklık durumuna dönüşür. Propofol'ün post tibial ve median sinir somatosensorial uyarılmış potansiyellerini değiştirdiği, beyin sapı işitme uyarılmış potansiyelini ise etkilemediği gözlenmiştir (135).

Yapılan çalışmalar propofol'ün tiopenton benzeri antikonvülzan etkisinin olduğunu göstermektedir (91). Benzodiazepin, barbitürat, ve fenitoin gibi ilaçların başarısız kaldığı status epileptikus olgularının tedavisinde kullanılabilineceği bildirilmiştir (35).

İnvitro olarak propofol, katekolamin salınımını azaltmasına rağmen, klinik uygulamalarda cerrahi strese bir cevap olarak oluşan ACTH, aldosteron, ve kortizol salınımlarını ya bloke etmediği ya da minimal düzeyde depresyon yaptığı bildirilmiştir (50, 60, 89, 131, 134, 135, 139).

Propofol infüzyonunu takiben hastalarda koagulasyonda düzensizlikler saptanmasına rağmen, trombosit fonksiyonları üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (60, 135). Plazma histamin konsantrasyonunda, kompleman C3 ve immün globulin düzeylerinde anaflaktoid reaksiyonlara yol açacak bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır (37, 135).

Hastaların bilinçlerini kaybetmeleri için gereken 55 sn'den daha uzun sürede verilirse enjeksiyon yerinde ağrıya neden olur. Geniş çaplı venlerin kullanılması, aspirin, opioidler ve lokal anestezikler gibi ajanların enjeksiyon öncesinde uygulanması ağrı görülme sıklığını azaltır. Ayrıca soğutma ve %5 glukoz yerine intralipid solusyonlarının kullanılması da yararlı olur (81, 82). Propofol'ün İV uygulanımından sonra flebit ve tromboz görülme sıklığı %1 den daha düşüktür. Farkedilmeksizin intraarteryel veya damar dışına uygulanırsa herhangi bir komplikasyon gelişmez (135).

Gerek oftalmolojik girişimlerde, gerekse entübasyonda kan basınçlarının aşırı yükselmesi istenmeyen durumlarda tiopenton'a iyi bir seçenektir (120). Propofol ile göz içi basıncı indüksiyonda ve anestezi süresince kontrol edilebilir ve göz içi basıncını tiopenton'a oranla daha fazla düşürür (20). Bu nedenle özellikle perforan göz yaralanmalarında uygun bir indüksiyon ajanı olarak kabul edilmektedir. Kas gevşetici olarak veküronyum ile kombine edilmesi bu etkisine katkıda bulunur (78).

Premedikasyonda kullanılan ajanlar, propofol'ün indüksiyon özelliklerini çok az etkilerler. (73, 135). Hastaların derlenme dönemlerinde bulantı ve kusmaya oldukça az rastlanır.(%0-7). Opioidler ile premedike edilen hastalarda bulantı kusmaya daha sık rastlanır. Bu özellikleri nedeniyle bazı araştırmacılar propofol'ün antiemetik etkisinin olabileceğini öne sürmüşlerdir. Migreni olan veya baş ağrısına eğilimli hastalarda baş ağrısına neden olabilir. Propofol sadece anestezi indüksiyonunun süratli yerleşmesini sağlamakla kalmayıp, indüksiyonun, yumuşak ve eksitator bulgulardan uzak olmasını da sağlar (135). Aynı zamanda göz kapağı refleks kaybının hipnoza neden olmayan çok düşük konsantrasyonlarda bile oluşmasını temin eder (161).

Etkisinin çabuk başlayıp çabuk bitmesinden dolayı ayaktan takip edilen hastaların anesteziinde, kardiyoversiyon ve elektro şok tedavilerinde total intravenöz anestezi (TİVA) için propofol emülsiyonu uygun bir ajandır (10, 11, 67, 71, 73, 94, 117, 135, 153, 157). Hızlı uyanma ve sedasyonun uzaması gibi üstünlüklerin yanısıra, idame sırasında anestezi kontrolününün, doz ihtiyacının her kişide farklılıklar göstermesi nedeniyle güç olması bir dezavantaj oluşturmaktadır (113).

Propofol infüzyonunun, opioidlerle (fentanyl veya alfentanyl) kombine edilebilmesine olanak sağlaması anestezinin idamesinde, derinliği ve hemodinamik değişikliklerin kontrolünde iyi sonuçlar vermiştir (59, 117). TİVA veya yoğun bakımda sedasyon amacıyla devamlı IV infüzyon şeklinde verildiği olgularda birikmenin az olduğu gözlenmiştir. Anestezi indüksiyonunda propofol kullanılan kişilerde anesteziden açılma verilen dozdan bağımsız olarak hızlıdır. Propofol yeni bir anesteziik olmasına rağmen, yapılan çok sayıdaki araştırmalar nedeniyle artık günümüzde klinik etkileri önceden tahmin edilebilen bir ajandır (73, 130).

Kesin mekanizması bilinmemesine rağmen, olasılıkla SSS'de gama amino bütirik asit (GABA) nörotransmisyonunun modülasyonu ile etki gösterir. Tiopenton ve propofol'ün beraber uygulandığı olgularda hipnotik yönden sinerjizm olduğu saptanmıştır (107). Propofol'ün cremophor formülasyonunun nöromüsküler ajanların etkisini değiştirmesine karşılık, emülsiyon formülasyonunun böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (135). Propofol ile indüksiyonda nöromüsküler bloker ajanlar verilmeksizin kolayca entübasyon ve ventilasyon sağlanabileceği ileri sürülmüştür (162).

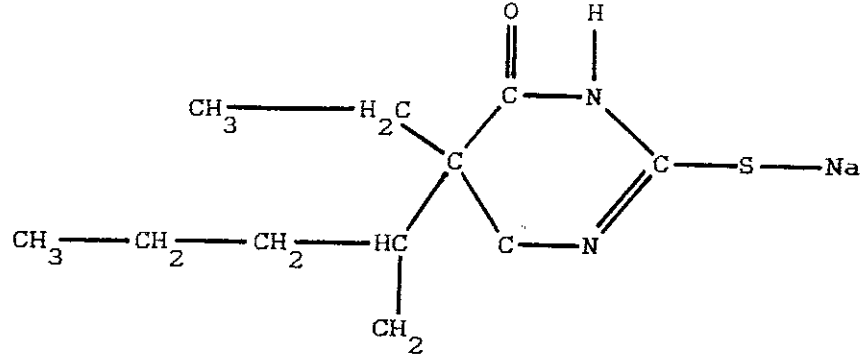
Propofol'ün akut intermittant porfiri yönünden tartışmalı iki hastada kullanımından sonra, böyle olgularda güvenli bir şekilde uygulanabileceği bildirilmiştir. Kas biyopsisi ile yapılan ön çalışmalar, aile hikayesinde malign hipertermi anamnezi olan hastalarda kullanılabilirliğini desteklemektedir (135).

Propanidid ve altesin'in yan etkileri nedeniyle pratik uygulamadan kalkması, metoheksitan ve etomidat'ın enjeksiyonunun çok ağrılı oluşu, tiopenton'un çocuklarda halen tek indüksiyon ajanı olmasını sağlamaktadır. Tiopenton'a üstünlük sağlamasa da hızlı indüksiyon ve ayılma sağlaması nedeniyle, propofol gerektiğinde çocuklar için uygun bir indüksiyon ajanıdır. Premedikasyon yapılmış çocuklar bile büyüklerden daha çok doza gereksinim göstermekte, 2,5 mg/kg lık doz bazen yetersiz kalmaktadır (5, 85, 115). Erişkinlere göre kardiyovasküler etkiler daha azdır ve devamlı infüzyon anestezisi için de uygun bir ajandır (106).

Propofol invitro olarak uterus kası üzerine relaksan etkiye sahip olmasına rağmen, klinik uygulamalarda uterus kontraktilesi veya operasyon sırasındaki kan kayıpları üzerine etkisi yoktur (54). Propofol verilen annelerde uyanma kalitesi tiopenton'a göre oldukça üstünlük gösterir. Propofol'ün plasental geçişi süratlidir, ayrıca anne sütü/colostruma geçmektedir. Propofol uygulanan annelerin bebeklerinde spontan solunuma başlama daha yavaş ve APGAR skorları daha düşük olmasına rağmen, 20 dk ile 24 saat arasındaki süreçte tiopenton ile karşılaştırıldığında hiçbir fark yoktur. Propofol, tiopenton gibi fötoplasental sirkülasyonda olumsuz bir değişiklik yapmaz (28, 32, 54).

TİOPENTON

Pentobarbiton'un sülfür analogudur. 2. karbondaki oksijen sülfür ile yer değiştirmiş olup beşinci karbondaki etil ve metilbütül zincirleri vardır (77, 111)



Diğer İV barbitüratlar gibi tiopenton, suda çabuk çözünür, ancak solüsyonunun stabilitesi yirmidört saat devam edebilir (77, 111). Tiopenton'un sodyum tuzu soluk sarı renkte toz olup, pH'ı 10.5 dir. Hazırlanan %5'lik solüsyon, İV uygulamasında enjeksiyon yerinde ağrı ve tromboflebit yapma eğiliminde olup, uygulamada yanlışlıkla intraarteryel veya ekstrasvenöz verilirse daha fazla doku hasarı yapabilmektedir. İntraarteryel verilmesi durumunda tiopenton kristalleri arteriyolları ve kapillerleri bloke ederek belirgin vazospazma neden olarak, geniş doku nekrozuna yol açmaktadır. Ekstravasküler verilen düşük volümlerde ise doku hasarı yapmayabilir (45, 111).

İntravenöz uygulanan tiopenton, %70 oranında proteine bağlanarak inaktive edilmektedir ve bir kol-beyin sirkülasyonu zamanında hızla hipnoz oluşturmaktadır. Kan beyin bariyerini aşma oranı da çok yüksek olarak saptanmıştır (45, 111).

Barbitüratların SSS'ne GABA'nın artması yoluyla etki ettikleri sanılmaktadır (107) Basit bir uyku dozunu (4mg/kg) takiben 30 sn içinde beyindeki konsantrasyonu artar ve sonra yavaş yavaş düşmeye başlar. Tek bir doz sonrası derlenme, ilacın hızlı redistürbisyonu ile birkaç dakika içinde oluşur. Redistürbasyon genel olarak karaciğer, böbrek gibi damardan zengin organlara olur (45, 111).

Tiopenton'un analjezik etkisi olmadığı gibi ağrı eşliğinin düşmesine neden olmasından dolayı bu fenomen tıpta antaljezi veya hiperanaljezi olarak tanımlanmaktadır (74, 77, 111).

Anestezi esnasında kullanılan doz ile derlenme sırasındaki spesifik plazma konsantrasyonları arasında yakın bir ilişki vardır. İndüksiyonun yüksek dozla yapıldığı kişilerde derlenmede de yüksek plazma konsantrasyonlarının olduğu saptanmıştır (111).

Kardiyovasküler etkileri doza ve verilmiş hızına bağlıdır (111). Tiopenton kontraktileti ve kardiyak out-put'u azaltır, myokard depresyonu yapar (1, 77, 111, 126, 163, 165). Ortalama sistemik arteriyel basınçta düşüşe ve KAH'ında ise artışa neden olur (26, 77, 111, 116, 157, 165). Entübasyon sonrası sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları normal değerlerine dönerler (116, 160). Myokardda oksijen ihtiyacını ve koroner kan akımını artırır, venöz tonusu azaltarak myokardiyal preload'u azaltır (111). Sistemik vasküler rezistansın indüksiyonda etkilenmediği, ancak entübasyondan sonra başlangıç değerlerine göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (160). Tiopenton'un indüksiyon sırasında oluşan plazma noradrenalin artışını engellediği bildirilmektedir (72, 92). Önceden saptanmış kalp hastalığı olanlarda, şok ve komadaki hastalarda, uzun dönem kardiyovasküler ilaç tedavisi uygulanan hastalarda bu etkileri özellikle belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle bu gruptaki hastalarda, indüksiyon sırasında ilacın yavaş hızla verilmesi önerilmektedir (111).

Ortalama arter basıncında geçici düşüş yaratarak hepatik ve renal kan akımını azaltmaktadır, ancak bu organlar üzerine herhangi bir yan etkisi yoktur (111).

Tiopenton ile indüksiyon genellikle yumuşak olmasına rağmen bazen öksürük, ve laringospazma neden olabilir (111). Solunum merkezi üzerine güçlü depresan etkisi vardır ve bu etkisini solunum merkezinin karbon dioksit duyarlılığını azaltarak gerçekleştirmektedir. Kemoreseptörleri uyararak gerçekleştirdiği solunum stimülasyonu ise yüksek dozlarda uygulanımıyla inhibe olur (77). Ayrıca tiopenton hipoksiye yanıtı azaltmaktadır (111).

Tiopenton plasentadan hızla geçmesine rağmen C/S anestezisinde güvenle kullanılmaktadır. Anne kanında hızlı redüktörasyon nedeniyle konsantrasyon hızla düşmektedir. (14, 46, 54, 56, 58, 74, 111). Zararlı ve istenmeyen reaksiyonları, 1/20000

sıklıkla, immün sistemi etkileyerek oluşturmaktadır, örneğin akut porfiryalı hastalarda kullanımı ani ölümlere yol açabilmektedir (45, 111).

Anesteziden açılma, hızlı redüstirbüsyon ile oluşur. Metabolize olduğu ana organ karaciğerdir. Verilen dozun %15'i bir saatte yıkılır. Sonuçta hidroksitiopenton ve karboksilik asit olmak üzere iki ana oksidatif metaboliti oluşur, ki bunlar çok düşük hipnotik etkiye sahiptirler. Bununla birlikte yüksek doz uygulanımı ve uzamış anestezi periyodlarında desülfürasyon reaksiyonu ile oluşan pentobarbiton hipnotik etkiye sahiptir (45, 111).

Tiopenton plazmada albumine bağlanır. Albumin düzeyinin düştüğü renal veya karaciğer hastalıklarında ve non steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar gibi albumine yüksek oranda bağlanan ilaç alan hastalarda ilacın serbest kalan etkili formu artar (111).

Tiopenton göz içi basıncını düşürür, ki bu özelliğinden dolayı perforan göz yaralanmaları gibi göz içi basıncının azaltılması gereken durumlarda tercih nedenidir (78, 120, 148).

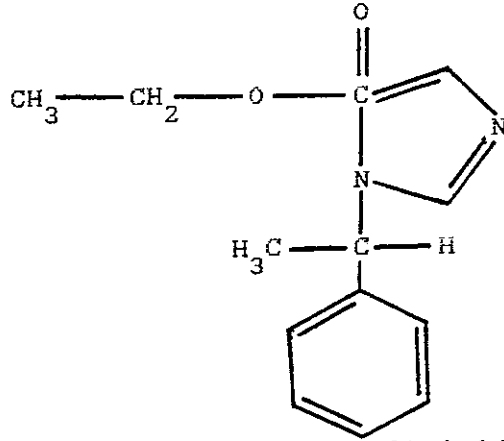
Bazı araştırmacılar, tiopenton uyguladıkları hastalarda kan glukoz düzeyinin arttığını, bu nedenle diabete yatkınlığı olanlarda, şokta, travmalı, uzun süreli abdominal girişimlerde kan şekerinin sürekli izlenmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (42).

Tiopenton'un karotis kemoreseptörleri üzerine uyarıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada tiopenton alan hastalarda hiperventilasyon oluştuğu, bu durumun obstetrik anestezide istenmeyen bir etki olduğu vurgulanmıştır (118).

Anestezi dışında antikonvülzan olarak da kullanılan tiopenton'un adrenokortikal steroidogenesisi inhibe etmediği bildirilmiştir (45, 50, 60, 77, 91, 111).

ETOMİDAT.

Diğer İV anestezik ajanlara benzemeyen, karboksillenmiş imidazol türevi bir hipnotik ajan olup, analjezik etkisinin olmadığı bildirilmiştir (8, 45, 62, 111, 151). Etomidat'ın sadece dekstro izomerinin anestezi sağladığı saptanmıştır (111). Suda çözüldüğünde pH'ı 3 düzeyindedir ve aköz solüsyonu stabil değildir. Propilen glikol içindeki %0.2'lik çözeltisinin oda ısısında 2 yıl stabil kaldığı ve bu solüsyonun pH'ının ise 8.1 olduğu saptanmıştır (45, 111).



R (+) ethyl-1-1 (α -methylbenzyl) imidazole-5-carboxylate

Etomidat'ın 0.3 mg/kg'lık dozu insanlarda bir kol-beyin sirkülasyon zamanında hızla uyku sağlar ve tiopenton'dan daha potenttir (38, 45, 49, 62, 111, 151). Histamin salınımı yapmadığı, ayrıca İV uygulananından sonra %70'e yakınının albumine bağlandığı, diğer kısmının plazma ve karaciğer esterazları tarafından hızla inaktif, karboksilik asit metabolitlerine hidrolize edildiği kanıtlanmıştır (38, 45, 49, 111). Bu metabolitlerin büyük bir bölümü idrarla, az bir kısmı safra ile %2 lik bir kısmı ise değişmeden idrarla atılır (45). Bu bilgiler ışığında karaciğer ve böbrek hasarı olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir (111). Etomidat kiirensinin yaşla birlikte azaldığı, dolayısıyla yaşlı hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir (6).

Etomidat serebral metabolizmada, serebral kan akımında, ve intrakranial basınçta azalmaya neden olmaktadır (9, 45, 49, 98, 99, 111). Etomidat ile oluşan EEG değişimleri barbitüratların neden olduğu değişimlerle benzerdir ve epileptiform istemsiz hareketlerin olduğuna dair bir kanıt da yoktur, tersine antikonvülzan etkisi nedeniyle durdurulamayan status epilepticus vakalarını sonlandırmada kullanılmaktadır (111). Diğer taraftan ilacın İV kullanımı sırasında myoklonik kasılmalara rastlanabilir (7, 38, 45, 48, 49, 62, 114, 145, 150, 151). Myokloni geliştiğinde bazen diazepam ile tedaviye gereksinim duyulabilir (62, 145).

Hayvanlarda töropatik ve latal doz oranlarına bakıldığında etomidat'ın barbitüratlara göre daha fazla töropatik indekse sahip olduğu bildirilmiştir (111).

Etomidat İV anestezi ilaçları arasında kardiyovasküler sistemi en az etkileyen ajandır (6, 48, 111, 114, 128, 145, 165). Genellikle kardiyovasküler depresyon

gözlenmez, kalp hızı, arter basıncı ve periferik dirençte hafif bir düşüş yaratabilirse de genelde bu düşüş yüzeyledir (46, 62, 80, 114, 123, 145, 150, 151, 165). Etomidat, bu parametrelerde düşüğe neden olsada, bu düşüş diğer ajanların oluşturduğu düşüşten daha küçük oranlardadır (45, 62, 111).

Bir grup araştırmacı, ilacın içinde bulunduğu propilen glikol'un sarkoplazmik retikulumun fonksiyonunu azalttığını, etomidat'ın ise hafif (+) inotropik etkisi nedeniyle oluşturduğu bu iki yönlü etkiden dolayı bazı olgularda (-) inotropik etki oluşturabileceğini savunmaktadır (123). Etomidat, kardiyovasküler etkisi minimal düzeyde olan vekuronyum gibi nöromusküler bloker ajanlar ile birlikte kullanıldığında bradikardi oluşturmaktadır. Oluşan bradikardi, fentanil gibi vagotonik bir ilaç ile kombine edildiğinde daha da belirgin hale geçmektedir (111). Erişkinde aritmi yapıcı etkisi azdır, ancak çocuklarda bu olasılık daha yüksektir (45).

Solunum hızında ve tidal volümde doza bağımlı azalmaya neden olabildiği gibi geçici apneler de gözlenebilir (45, 111). Bazen CO₂ retansiyonuna da neden olabileceği bildirilmektedir (62). Etomidat'ın sayılan bu olumsuz etkileri barbitüratların oluşturdukları olumsuz etkilerden belirgin olarak daha az olup kabul edilebilir düzeylerde (49, 111). Bu nedenle etomidat'ın solunum sisteminde stabiliteyi koruduğu kabul edilmektedir (8, 48, 62, 114, 150, 151).

Anesteziden açılma etomidat'ın SSS de hızlı bir düşüş göstermesi ve redistürbisyonu ile yakından ilgilidir. Bu özelliğinden dolayı tek doz kullanıldığında hasta 20 dk sonra ayağa kalkabilir (45, 111).

Günümüzde etomidat'ın adrenokortikal süpresyon yaptığı bilinmektedir (8, 30, 45, 50, 52, 62, 88, 110, 111, 134). Bu nedenle yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda uzun süreli kullanılmaması önerilmektedir. Zira yoğun bakım ünitelerindeki özellikle kritik hastalarda infüzyon şeklinde kullanılmasından sonra üç katına varan mortalite artışlarının saptandığını bildirir araştırmalar mevcuttur (52, 62, 110, 111). Etomidat tek bir doz sonrasında bile adrenokortikal süpresyon yapabilir (62, 138).

Etomidat'ın en önemli yan etkilerinden biri, özellikle küçük venlere verildiğinde enjeksiyon yerinde ağrı oluşturmasıdır (38, 45, 48, 49, 110, 111, 114, 145, 164). Ancak

enjeksiyon öncesi İV bir narkotik verilmesinin, irritasyon yapmayan formunun kullanılmasının ,geniş bir ven seçilmesinin, küçük dozlarda uygulanmasının bu yan etkiyi azaltılabileceği bildirilmektedir (49, 82, 150, 151, 164).

Bazı araştırmalarda ise etomidat'ın nöromüsküler blok oluşma zamanını kısalttığı ve karotis kemoresptörleri üzerine uyarıcı etkili olduğu gösterilmiştir (53, 118). Etomidat'ın pseudokolinesteraz'ı inhibe ettiği, bu enzim düzeyinin düşük olduğu hastalarda süksinil kolinin etkisini uzattığı, nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize ettiği bildirilmektedir. Etomidat'ın porfiryalı hastalarda kullanımının sakıncalı olmadığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (45, 150).

Sezaryende tiopenton ile karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada, indüksiyonda etomidat kullanılan anne ve bebekte daha iyi biyokimyasal sonuçlar elde edildiği gibi, yenidoğanların klinik görünümlerinin de daha iyi olduğu saptanmıştır. Spontan solunuma geçme zamanı, etomidat verilen annelerin bebeklerinde daha kısa olarak bulunmuştur. Bu alışma sonunda, etomidat'ın fötal distres nedeniyle klinik olarak hasta olan fötusun biyokimyasal değerlerinin düzelmesine yardımcı olabileceği ve bu gruptaki infantların evre şartlarına daha iyi uyum sağlayabileceği sonucuna varmışlardır (38). Etomidat'ın APGAR skorları üzerine olumlu etkisinin bulunduğuna inanılmaktadır (48). Ayrıca yenidoğanda plazma kortizol konsantrasyonlarını düşürdüğu, ancak bu etkisinin geçici olduğu bildirilmiştir (30, 122).

Etomidat'ın, adrenokortikal süpresyon yapması, myokloni oluşturması, ve enjeksiyon yerinde ağrıya neden olması gibi olumsuz yan etkileri bulunsa da diğer İV ajanlar ile karşılaştırıldığında oldukça güvenli bir anestezik olduğuna inanılmaktadır (48, 150, 151).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Araştırmamızı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda C/S girişimi geçirecek ASA I ve II. grupta yer alan, 18-40 yaşları arasında, gebelik süresi 33-42 haftalık olan 60 kadın hasta üzerinde sürdürdük.

Çalışmaya aldığımız 60 olguyu 20'şer kişilik üç gruba ayırdık. 1.grup:Propofol 2.grup:Tiopenton 3.Etomidat grubu olarak belirlendi.

Propofol grubunda yer alan olguların en küçüğü 21, en büyüğü 37 yaşında olup, yaş ortalaması 28,95 ; ağırlıkları en az 55 kg, en çok 86 kg, ortalama 71,85 kg idi. Bu grubun en düşük gebelik süresi 35 en uzun süre ise 41 hafta olup ortalama 38,77 hafta idi.

Tiopenton grubunda yer alan olguların en küçüğü 18, en büyüğü 40 yaşında olup, yaş ortalaması 28.20 idi. Ağırlıkları en az 51 kg, en çok 94.5 kg olup, ortalama 71,15 kg idi. Bu grubun en kısa gebelik süresi 33 hafta, en uzununu 42 hafta olup ortalama 38.42 hafta idi.

Etomidat grubunda ise olguların en küçüğü 24 en büyüğü 39 yaşında olup, yaş ortalamaları 29,65; ağırlıkları ise en az 51 kg, en çok 104 kg olup ortalamaları 71.15 kg idi. Bu grubun en kısa gebelik süresi 34, en uzununu ise 42 hafta olup, ortalama gebelik süresi 38,95 hafta olarak bulundu.

Tablo II-III ve IV de olgularımızın yaş, ağırlık, gebelik süresi, anestezi süresi ve klinik özellikleri verilmiştir.

Hastaların gebelikleri süresince demir ve vitamin preparatları dışında hiçbir ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi.

Fötal distressi olan olgular çalışma kapsamına alınmadığı gibi, olguların hiçbirinde renal, hepatik, kardiy-respiratuar ve hematolojik bozukluk olmamasına özen gösterildi. Hastalarımızın hiçbirinin allerji öyküsü yoktu. Hastalara yapılacak çalışma ile ilgili bilgi verildi, izinleri alındı ve hiçbir premedike edilmedi.

Cerrahi işlem için masaya alınan tüm hastalara el sırtından veya önkoldan büyük bir ven içine intravenöz kanül konarak damar yolu açılıp %5 dekstroz solüsyonu

infüzyonuna başlandı. Çalışmaya alınan tüm olguların indüksiyon öncesi sistemik arter basınçları (SAB), kalp atım hızları (KAH), kaydedildi. İndüksiyondan önce tüm olgulara %100 oksijen solutularak preoksijenizasyon yapıldı.

Tüm gruplarda hamilelik kilosu temel alınarak doz hesaplaması yapıldı. Anestezinin başlangıç zamanı kaydedilerek, 1. gruba 2.5 mg/kg propofol, 2. gruba 5 mg/kg tiopenton, 3. gruba ise 0.3 mg/kg etomidat İV verilerek indüksiyona başlandı. Üç indüksiyon ajanı da 60 sn. içinde bolus tarzında enjekte edildi. İndüksiyonu takiben tüm olgulara 0.1 mg/kg veküronyum verilmesinden sonra, 90 sn beklenecek hastalar entübe edildi ve hemen cerrahi işlem başlatıldı. Uterus insizyonuna kadar hastalara %33 oksijen ile birlikte %67 azot protoksit uygulandı. Uterus insizyonundan umbilikal kordonun klampe edilmesine kadar geçen sürede %100 oksijen ile kontrollü ventilasyon uygulandı. Daha sonra oksijen ile birlikte %0.5 halotan ve azot protoksit tekrar devreye sokuldu. İndüksiyon esnasında hastalara enjeksiyon yerinde ağrı duyup duymadıkları sorulup yanıtlar kaydedildi. Ayrıca tüm indüksiyon süresince istemsiz hareketler, allerjik reaksiyonlar, öksürük, hıçkırık, laringospazm olup olmadığı gözlemlendi. Kirpik refleksi kayıp zamanı not edildi. İndüksiyon başlangıç zamanı baz alınarak 1. 3. 5. 7. ve 10. dakikalardaki SAB ve KAH'ları kaydedildi.

Tüm olgulara yarı kapalı sistemle kontrollü ventilasyon uygulandı ve anestezi idamesinde gerektiğinde 0.01 mg/kg veküronyum verildi. Operasyon süresince hastaların hiçbirine opioid uygulanmadı. Bebek çıkımından sonra 0.8 mg ergometrin İV bolus, 30 IU oksitosin infüzyon şeklinde uygulandı.

Bebekler doğumdan hemen sonra aspire edilerek, siyanotik doğanlar maske ile veya entübe edilerek %100 oksijen ile ventile edildi. Bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları çalışmadan haberi olmayan bir pediatrist tarafından değerlendirildi.

Operasyon bitiminde anestezik gazlar kesilerek hastalar %100 oksijen ile ventile edildi. Yeterli spontan solunumu olmayan hastalar neostigmin (total 1 mg) ve atropin (total 0.5 mg) ile dekürrarize edildi. Tüm hastalar en az 5 dakika oksijenize edilip, spontan solunumu ve kas tonusu yeterli hale geldikten sonra ekstübe edildiler. Hastalar

ayılma odasında yarım saat süresince gözlem altında tutularak, bulantı-kusma olup olmadığı kaydedildi.

KULLANILAN İLAÇLAR

1-Propofol (Diprivan 200mg 20cc lik ampulde, ICI, Imperial Chemical Industries, DİF, Doğu İlaç Fabrikası Şişli - İstanbul)

2-Sodium thiopentone BP (Pentothal sodium, 1 gr lik ampulde, Abbott Laboratuvarları, Fako İlaçları AŞ. Levent - İstanbul)

3-Etomidat (Hypnomidate 20 mg, 10 ml lik ampulde Janssen Pharmaceutica Araştırma Laboratuvarları, Doğu İlaç Fabrikası A.Ş. Şişli - İstanbul)

4-Vecronium Bromide (Norcuron, 2mg/ml, 5cc lik flakon, Organon Teknika A.Ş. Salı Pazarı İstanbul)

5-Halothan (Halothan, 50 ml lik şişelerde, Türk Hoechst Sanayi ve Ticaret AŞ. İlaç Fabrikası - İstanbul)

İstatistiksel değerlendirmelerde student (t) testi kullanıldı. P = 0.05 olarak kabul edildi.

Ortalama arter basıncı :

(sistolik - diastolik)

OAB=diastolik + -----

3

formülü ile hesaplanmıştır.

TABLO: II : PROPOFOL GRUBU OLGULARA AİT ÖZELLİKLER

Sıra No	Yaş	Ağırlık (Kg)	Gebelik süresi (hafta)	anestezi süresi (dakika)	C/S endikasyonu
1	25	63	37	60	mükerrer C/S
2	27	80	38.5	50	Baş pelvis uygunsuzluğu
3	23	75	39	40	mükerrer C/S
4	29	80	35	50	mükerrer C/S
5	30	63	36	60	myom + EMR + makat geliş
6	30	70	40	55	alın geliş + mükerrer C/S
7	31	75	39	30	mükerrer C/S
8	25	76	40	40	mükerrer C/S
9	33	60	38	25	yüksek riskli gebelik
10	30	78	37	76	myomektomi sonrası gebelik
11	30	75	40	30	mükerrer C/S
12	21	75	41	45	erken membran rüptürü (EMR)
13	24	55	39	48	mükerrer C/S
14	25	68	39	55	mükerrer C/S
15	30	80	38	40	mükerrer C/S
16	37	68	39	60	mükerrer C/S
17	36	80	41	57	sürmatürasyon
18	35	65	39	71	mükerrer C/S
19	28	65	40	40	mükerrer C/S
20	30	86	40	85	sürmatürasyon

TABLO: III: TIOPENTON GRUBU OLGULARA AIT ÖZELLİKLER

Sıra no	yaş	ağırlık (kg)	gebelik süresi (hafta)	anestezi süresi (dakika)	C/S endikasyonu
1	30	59	42	24	baş pelvis uygunsuzluğu
2	33	82.5	38	50	mükerrer C/S
3	30	84	38	60	mükerrer C/S
4	34	82	39	55	yüksek riskli gebelik
5	30	59	39	70	mükerrer C/S
6	22	67	36	47	yüksek riskli gebelik
7	18	67	40	45	sürmatürasyon
8	28	60	39	80	yüksek riskli gebelik
9	28	73	38	80	makat geliş
10	37	80	39	43	mükerrer C/S
11	26	78	36	40	yüksek riskli gebelik
12	19	51	38	30	makat geliş
13	33	85	39.5	40	mükerrer C/S
14	40	94.5	37	40	yüksek riskli gebelik
15	29	64	40	35	oksipit posterior geliş
16	27	71	39	50	makat geliş
17	18	61	33	40	prematüre eylem
18	27	70	40	40	makat geliş
19	26	70	39	41	yüksek riskli gebelik
20	29	65	39	25	yüksek riskli gebelik

TABLO: IV: ETOMİDAT GRUBU OLGULARA AİT ÖZELİKLER

Sıra no	yaş	Ağırlık (kg)	gebelik süresi (hafta)	anestezi süresi (dakika)	C/S endikasyonu
1	39	76	39	72	yüksek riskli gebelik
2	32	85	42	70	yüksek riskli gebelik
3	33	80	37	50	mükerrer C/S
4	38	71	39	90	yüksek riskli gebelik
5	29	71	38	50	mükerrer C/S
6	27	63	41	40	sürmatürasyon
7	35	76	38	63	mükerrer C/S
8	28	71.5	34	45	prematür eylem
9	32	80	40	60	mükerrer C/S
10	26	85	40	45	makat geliş
11	27	91	38	55	mükerrer C/S
12	31	73	39	65	plasenta previa
13	31	104	40	45	sürmatürasyon
14	25	70	39	90	yüksek riskli gebelik
15	24	70	38	50	baş pelvis uygunsuzluğu
16	25	63	41	65	yüksek riskli gebelik
17	28	51	39	50	makat geliş
18	28	73	39	35	yüksek riskli gebelik
19	27	68	39	65	mükerrer C/S
20	27	70	39	40	mükerrer C/S

BULGULAR

Propofol (grup 1), tiopenton (grup 2), ve etomidat (grup 3) grupları arasında yaş, ağırlık, gebelik ve anestezi süreleri açısından istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık yoktu. (P > 0.05) Olguların yaş ve ağırlık ortalamaları tablo V 'de görülmektedir.

TABLO V: I,II ve III. gruptaki olguların yaş ve ağırlık ortalamaları.

Gruplar	Yaş	Ağırlık (Kg.)
Propofol	28.95 ± 4.31	71.85 ±15.52
Tiopenton	28.20 ± 5.85	71.15 ±15.73
Etomidat	29.65 ± 4.23	74.57 ±15.39

İndüksiyon Dozları: İndüksiyon ajanı olarak 1.grupta kullanılan propofol'ün ortalama indüksiyon dozu 180,70 ± 20,63 mg, tiopenton'un 357,50 ± 57.66mg, etomidat'ın ise 21,27 ± 3.18 mg idi. Gruplar içinde en fazla tiopenton grubu ek doza gereksinim gösterdi. (1.gurup:23.75mg 2.gurup: 62.85 mg. Etomidat grubunda ek doza gereksinim duyulmamıştır.)

Kullanılan Ajanların İstenmeyen Etkileri: Ağrı insidansı incelendiğinde, ağrının etomidat grubunda daha yüksek oranda olduğu saptandı(P<0.05). Grupların hiçbirinde allerjik döküntü ve larinks spazmı gözlenmedi. Fasikülasyon ve istemsiz hareketler en çok etomidat grubunda (P<0.05), öksürük ise en çok tiopenton grubunda (P<0.05) izlendi. Propofol ve tiopenton grubunda kısa süreli apneye rastlanırken etomidat grubunda hiç görülmemiştir. (Tablo VI)

TABLO VI: Anestezi indüksiyonu sonucu enjeksiyon yerinde apne, öksürük, fasikülasyon ve istemsiz kas hareketleri, enjeksiyon yerinde ağrı görülme insidansı (%)

Gruplar	Apne	Öksürük*	Fasikülasyon ve istemsiz kas hareketleri*	Ağrı*
Propofol	3 (%15)	3 (%15)	0 (%0)	7 (%35)
Tiopenton	2 (%10)	11 (%55)	1 (%5)	0 (%0)
Etomidat	0 (%0)	3 (%15)	6 (%30)	10 (%50)

* p< 0.05

Olgulardan belirli zaman aralıklarında alınan kardiyovasküler ölçümler tablo VII, VIII ve IX da ve grafik I, II, III ve IV'de görülmektedir.

İndüksiyon Sonrası Kardiyovasküler Parametrelerdeki Değişiklikler:

a-1.dakika: İndüksiyon ajanı uygulanımından sonraki 1. dakikada sistolik arter basınç değerleri preoperatif değerlere göre propofol grubunda anlamlı olarak düşerken (P<0.01), tiopenton ve etomidat grubundaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0.05). Propofol grubunda diastolik ve ortalama arter basınç değerlerinde anlamlı olarak düşüş gözlenmesine rağmen (P<0.05), tiopenton grubundaki düşüş ile etomidat grubundaki yükselmeler anlamlı değildi (P>0.05). Kalp atım hızı (KAH) her üç grupta da anlamlı olarak yüksek bulundu (P<0.05).

b-3.dakika: Sistolik, diastolik ve ortalama arter basınç değerleri preop. değerlere göre propofol grubunda hala düşük seyrederken, tiopenton ve etomidat grubunda anlamlı yükselmeler saptandı (P<0.05). KAH ise her üç grupta da anlamlı olarak yüksek bulundu (P<0.05).

c-5. dakika: Sistolik, diastolik ve ortalama arter basınç değerleri propofol grubunda hala düşük seyretmesine rağmen, preop. değerlere doğru hafif bir yükselme gözlendi. Tiopenton ve etomidat gruplarında ise aynı dönemde bu değerler preop. değerleri aşmış olarak bulundu (tiopenton P<0.05, etomidat P<0.01). KAH, propofol ve tiopenton

gruplarında düşerken etomidat grubunda ise yüksek kalmaya devam etti ve bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$).

d-7.dakika: Propofol grubunda sistolik, diastolik ve OAB'ındaki düşüklük devam ederken, tiopenton ve etomidat gruplarında ise peop. değerlere göre bu parametrelerde yükselme izlendi. Propofol ve tiopenton gruplarında KAH anlamlı olarak azalırken ($P<0.05$), etomidat grubunda yüksek kalmaya devam etti ($P>0.05$).

e-10.dakika: Sistolik, diastolik ve OAB. değerleri propofol grubunda halen düşük seyrederken, tiopenton grubunda anlamlı olmayan düşme izlendi ($P>0.05$), etomidat grubunda ise yüksek kalmaya devam etti ($P>0.05$). KAH; propofol ve tiopenton grubunda 7.dakikadaki değerlere benzerlik göstermesine karşın, etomidat grubunda anlamlı olmayan düşme saptandı. ($P>0.05$)

Kirpik Refleksi Kaybı: Etomidat grubunda gözlenen kirpik refleksinin kaybı için geçen sürede gözlenen uzama, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($P<0.05$). Her üç gruba ait değerler şu şekildedir; 1.grupta (propofol) 57.85 ± 6.01 sn, 2.grupta (tiopenton) $53,50 \pm 6.30$ sn, 3.grupta (etomidat) ise 60 ± 6.07 sn.

Bebek Çıkım Zamanı: Propofol grubunda, tiopenton ve etomidat gruplarına göre istatistiksel olarak, bebek çıkım zamanı daha uzundu ($P<0.05$). 1.grup (propofol): 6.65 ± 2.34 dk., 2.grup (tiopenton): 4.50 ± 1.35 , 3.grup (etomidat) : 4.70 ± 1.83 dakikadır.

Propofol, tiopenton ve etomidat gruplarında doğan bebeklerin 1. ve 5. dakikalardaki Apgar skorları tablo X ve grafik 5 ve 6'da görülmektedir.

TABLO X: I, II ve III. gruplarda yenidoğanların 1. ve 5. dakikalarda saptanan APGAR skorları

Ajan	1. Dakika	5.Dakika
Propofol	6.8 ± 2.54	9.40 ± 0.82
Tiopenton	7.45 ± 1.39	9.25 ± 0.63
Etomidat	8.15 ± 1.30	9.75 ± 0.55

TABLO: VII: I. Grup olgularda sistolik, diastolik, ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri

Propofol	sistolik kan basıncı (mmHg)	diastolik kan basıncı (mmHg)	ortalama arter basıncı (mmHg)	kalp atım hızı atım / dakika
preoperatif değer	128.20 ± 15.81	83.05 ± 12.65	97.89 ± 13.50	98.05 ± 16.78
1. dakika	109.20 ± 18.58**	70.60 ± 16.37**	83.43 ± 16.37**	104.75 ± 15.14*
preoperatif değer	128.20 ± 15.81	83.05 ± 12.65	97.89 ± 13.50	98.05 ± 16.78
3. dakika	118.25 ± 21.84**	79.35 ± 18.03	92.28 ± 18.74	110.55 ± 20.84*
preoperatif değer	128.20 ± 15.81	83.05 ± 12.65	97.89 ± 13.50	98.05 ± 16.78
5. dakika	118.25 ± 20.01*	78.75 ± 16.61	91.88 ± 17.11*	97.20 ± 18.95
preoperatif değer	128.20 ± 15.81	83.05 ± 12.65	97.89 ± 13.50	98.05 ± 16.78
7. dakika	119.60 ± 19.53*	80.00 ± 20.06	93.16 ± 19.29	86.90 ± 17.41*
preoperatif değer	128.20 ± 15.81	83.05 ± 12.65	97.89 ± 13.50	98.05 ± 16.78
10. dakika	117.55 ± 14.72*	80.30 ± 10.64	92.68 ± 11.20*	87.60 ± 13.80*

* P<0.05

**P<0.01

TABLO:VIII: II.Grup olgularda sistolik, diastolik, ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değerleri

Tiopenton	sistolik kan basıncı (mmHg)	diastolik kan basıncı (mmHg)	ortalama arter basıncı (mmHg)	kalp atım hızı atım /dakika
preoperatif değer	129.00 ± 15.52	85.00 ± 11.00	99.63 ± 11.59	104.85 ± 14.72
1. dakika	123.50 ± 20.84	83.00 ± 15.25	96.46 ± 16.52	116.23 ± 16.36**
preoperatif değer	129.00 ± 15.52	85.00 ± 11.00	99.63 ± 11.59	104.85 ± 14.72
3. dakika	141.00 ± 18.89**	92.25 ± 11.05*	108.45 ± 12.38**	115.55 ± 18.10*
preoperatif değer	129.00 ± 15.52	85.00 ± 11.00	99.63 ± 11.59	104.85 ± 14.72
5. dakika	137.75 ± 18.24*	93.75 ± 13.84*	108.38 ± 14.64*	104.20 ± 18.20
preoperatif değer	129.00 ± 15.52	85.00 ± 11.00	99.63 ± 11.59	104.85 ± 14.72
7. dakika	133.25 ± 20.01	85.25 ± 17.73	101.20 ± 17.70	95.13 ± 15.33*
preoperatif değer	129.00 ± 15.52	85.00 ± 11.00	99.63 ± 11.59	104.85 ± 14.72
10. dakika	123.50 ± 19.27	80.25 ± 14.37	94.62 ± 15.30	93.00 ± 15.77*

* P<0.05

**P<0.01

TABLO: IX: III. grup olgularda sistolik, diastolik, ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değerleri

Etomidat	sistolik kan basıncı (mmHg)	diastolik kan basıncı (mmHg)	ortalama arter basıncı (mmHg)	kalp atım hızı atım /dakika
preoperatif değer	129.25 ±18.79	81.95 ± 11.43	97.51 ± 13.71	89.50 ± 14.31
1. dakika	127.85 ±18.54	82.95 ± 14.30	97.88 ± 14.57	100.30 ± 17.84**
preoperatif değer	129.25 ± 18.79	81.95 ± 11.43	97.51 ± 13.71	89.50 ± 14.31
3. dakika	149.75 ± 14.37**	102.05 ± 11.60**	118.41 ± 11.97**	101.50 ± 17.97*
preoperatif değer	129.25 ± 18.79	81.95 ± 11.43	97.51 ± 13.71	89.50 ± 14.31
5. dakika	148.95 ± 22.06**	98.25 ± 13.50**	115.12 ± 14.95**	90.25 ± 17.22
preoperatif değer	129.25 ± 18.79	81.95 ± 11.43	97.51 ± 13.71	89.50 ±14.31
7. dakika	140.10 ±16.98*	89.85 ± 14.19*	106.56 ± 14.17*	86.00 ± 14.29
preoperatif değer	129.25 ± 18.79	81.95 ± 11.43	97.51 ± 13.71	89.50 ± 14.31
10. dakika	134.50 ± 17.91	87.75 ± 13.61	102.96 ± 14.82	83.55 ± 17.16

* P<0.05

**P<0.01

Propofol Grubu Yenidoğanların Değerlendirilmesi: Propofol grubunda 20 bebekten 11'i (%55) hafif, 7'si (%35) tam siyanoze olarak doğdu. Bu bebeklerden dördüne maske yardımıyla ventilasyon yeterli olurken, dört bebek ise entübasyona gereksinim gösterdi. Oksijen ile solunumları desteklenen bu bebeklerin spontan solunumları yeterli hale geldi ve sonra ekstübe edildiler. Üç bebeğin (%15) KAH'nın 100'ün altında olduğu saptandı. Ancak gözlenen bu bradikardi ilaç tedavisi veya masaj uygulamaya gerek kalmadan düzeldi. Doğumdan sonra 14 bebeğin (%70) reflekslerinin gevşek, 8 bebeğin ise (%40) kas tonusunun zayıf olduğu saptandı.

Tiopenton Grubu Yenidoğanların Değerlendirilmesi: Tiopenton grubunda 17 bebek (%85) hafif, 1 bebek (%5) tam siyanoze olarak doğdu. Dört bebeğe (%20) solunum desteği gerekti. KAH 100'ün altında olan sadece 1 bebek (%5) saptandı ve oluşan bu bradikardi ilaç tedavisi gerektirmeden normale döndü. Bu grupta doğan 14 bebeğin (%70) refleksleri zayıf, 11 bebeğin ise (%55) kas tonusu zayıf bulundu.

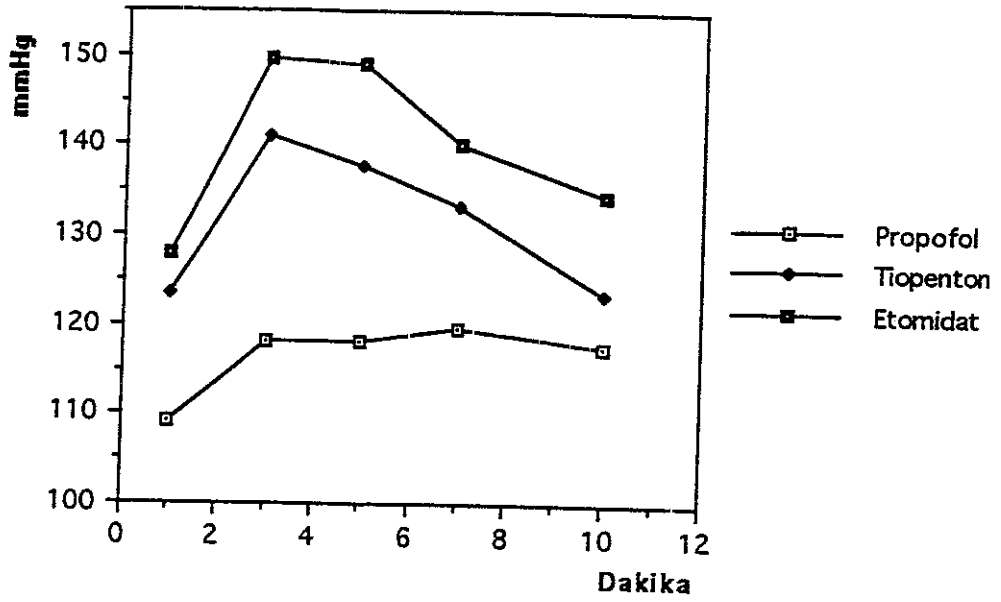
Etomidat Grubu Yenidoğanların Değerlendirilmesi: Etomidat grubundaki bebeklerin 2 tanesi (%10) ağır, 8 tanesi (%40) hafif siyanoze doğdular. Sadece 1 bebek (%5) müdahale gerektirdi ki bu entübasyon, aspirasyon ve oksijen tedavisinden sonra düzeldi. 1 bebeğin (%5) KAH 100'ün altında seyretti ve tedavi gerektirmedi. 15 bebeğin (%75) refleksleri ile, 4 bebeğin (%20) kas tonusu zayıf olarak bulundu.

1. ve 5. dakika APGAR Skorları: 1. dakika Apgar skorları bakımından, propofol ($6,8 \pm 2,54$), tiopenton ($7,45 \pm 1,39$), etomidat ($8,15 \pm 1,30$) grupları arasında etomidat grubu lehine fark bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0,05$). 5. dakika Apgar skorları karşılaştırıldığında propofol ($9,4 \pm 0,82$), tiopenton ($9,25 \pm 0,63$) ve etomidat ($9,75 \pm 0,55$) grupları arasında değerler benzer olarak saptandı ($P>0,05$).

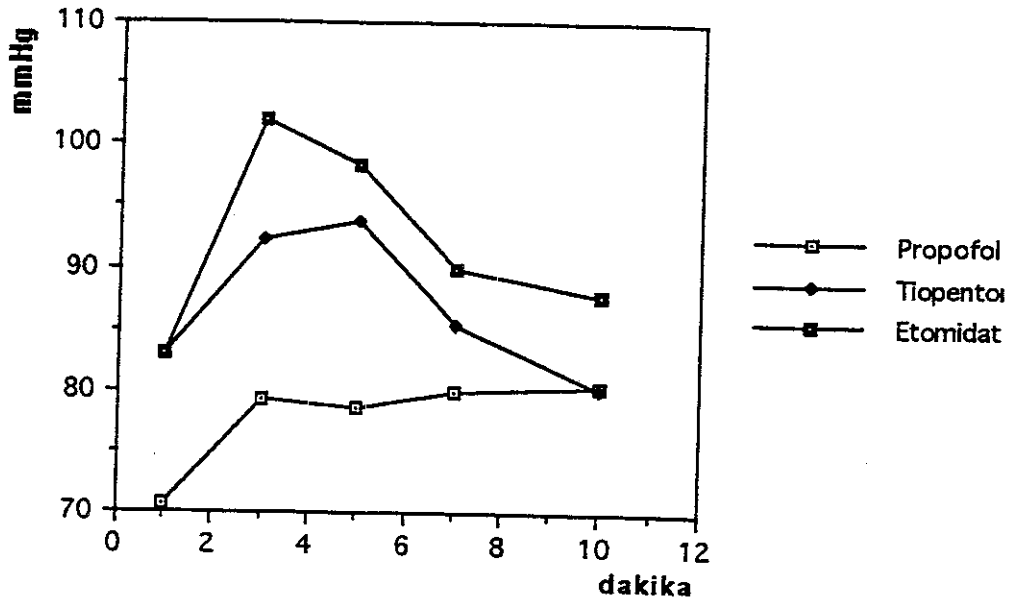
Antikolinesteraz Gereksinimi: Operasyon bitiminde 1. grupta (propofol) 6 hastada (%30), 2. grupta (tiopenton) 9 hastada (%45), 3. grupta (etomidat) 6 hastada (%30) antikolinesteraza gereksinim oldu. Postop. bulantı ve kusma insidansları gruplar arasında benzer olarak bulundu ($P>0,05$). Post op. bulantı ve kusma insidanslarının değerleri tablo XI'de görülmektedir.

Tablo.XI I,II ve III. grup olgularda postoperatif dönemde saptanan bulantı kusma insidansı (%)

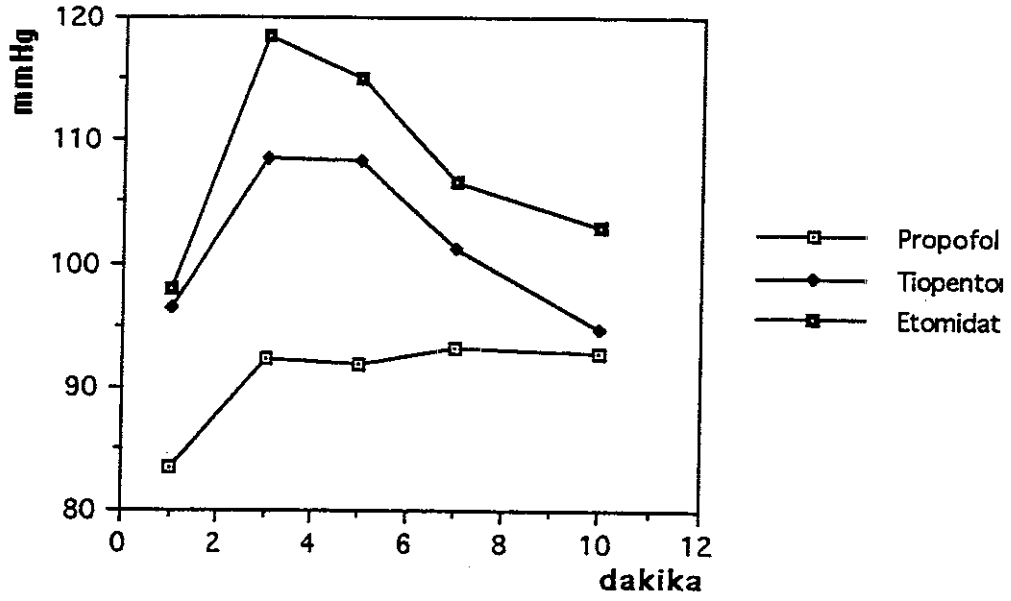
Gruplar	Bulantı	Kusma
Propofol	2 (%10)	2 (%10)
Tiopenton	2 (%10)	1 (%5)
Etomidat	1 (%5)	0 (%0)



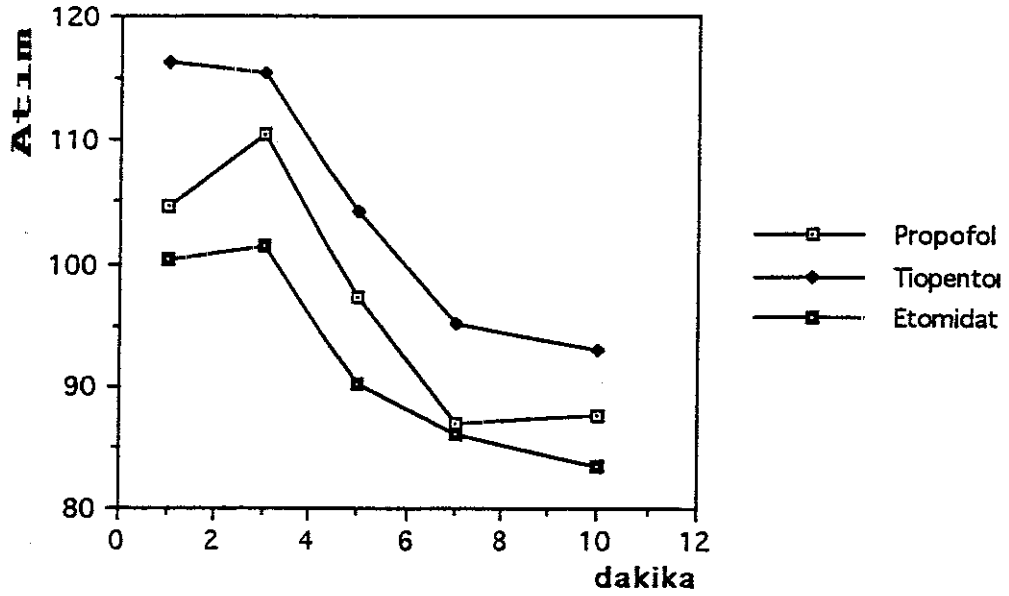
Grafik 1 : 1., 2. ve 3. Grup Olgularda Sistolik Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması.



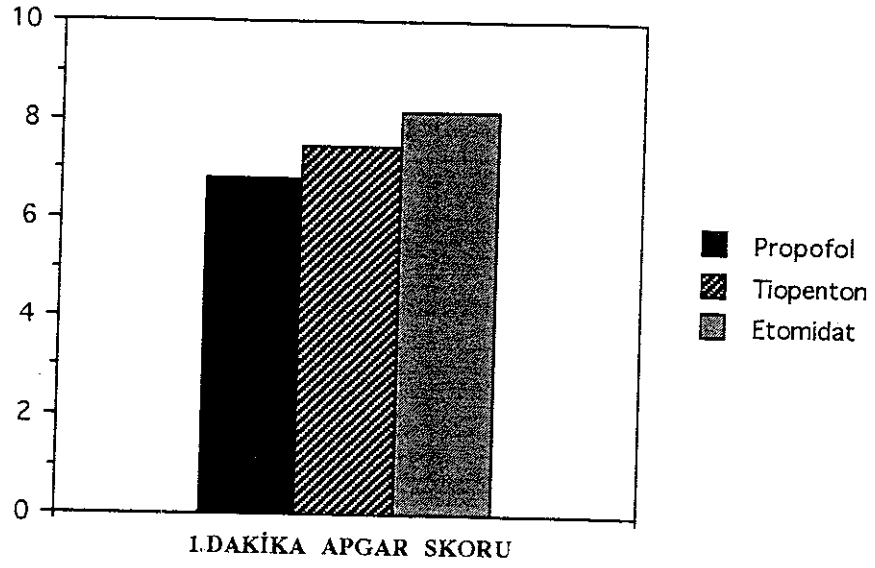
Grafik 2 : 1., 2. ve 3. Grup Olgularda Diastolik Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması.



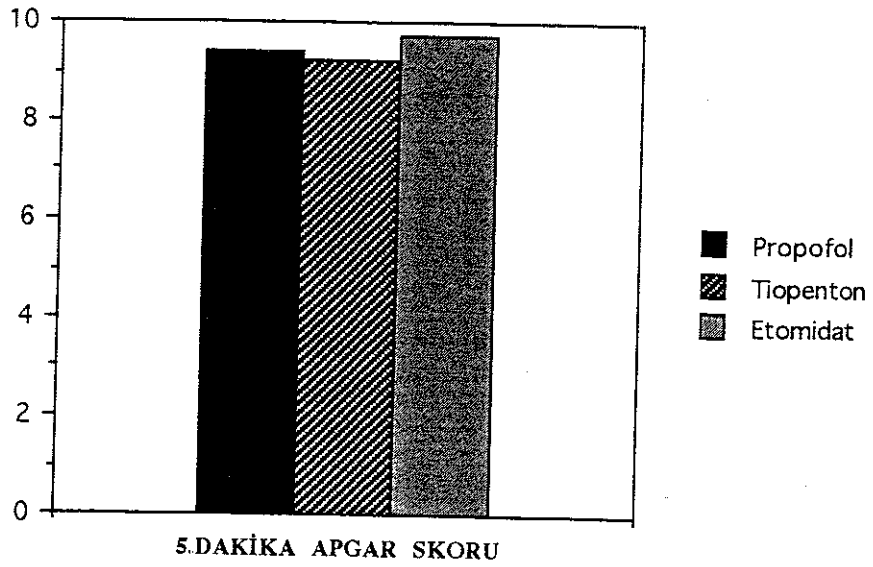
Grafik 3 : 1., 2. ve 3. Grup Olgularında Ortalama Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması.



Grafik 4 : KAH Değerlerinin Karşılaştırılması.



Grafik 5 : 1., 2. ve 3. Grup Olgularda 1.Dakika Apgar Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması.



Grafik 6 : 1., 2. ve 3. Grup Olgularda 5.Dakika Apgar Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Obstetrik cerrahi özel bir anestezi uygulamasını gerekli kılar. Sezaryen girişiminde anne ve bebek yönünden ideal nitelikli bir indüksiyon ajanı arayışı hala sürmektedir. Yeni bir İV ajan olan propofol, klinik uygulamaya girdiğinden bu yana anestezi indüksiyonunda çok sayıda olguda kullanılmıştır. Ancak obstetrik anesteziye kullanımına ait bilgiler henüz yeterli değildir. Bu konuya katkıda bulunmak amacıyla bir grup hastada propofol kullanarak elde edilen verileri, ideal olmamakla birlikte standart bir indüksiyon ajanı haline gelen tiopenton ve obstetrik anesteziye kullanımı pek yaygınlaşmamış olan etomidat ile karşılaştırdık.

Her ne kadar premedikasyonun propofol'ün indüksiyon kalitesini etkilemediği ileri sürülmekte ise de, solunum depresyonu yapma ve ayılma süresini uzatabilme olasılığını ortadan kaldırmak ve çalışma sonuçlarının etkilenmesini önlemek amacıyla biz hastalarımıza premedikasyon uygulamadık (73, 135)

İndüksiyonu 1. grupta 2.5 mg/kg propofol, 2. grupta 5 mg/kg tiopenton, 3. grupta ise 0.3 mg/kg etomidat ile gerçekleştirdik. Aynı dozları daha önce pekçok çalışmacı kullanmış ve yeterli olduğunu bildirmişlerdir (25, 32, 33, 37, 38, 45, 46, 47, 54, 84, 92, 156). Yine çok merkezli bir çalışmada, premedike edilmemiş sağlıklı kişilere 2.5 mg/kg dozunda verilen propofol'ün, olguların %95'inde kirpik refleksinin kaybolmasını sağlayarak anestezi indüksiyonunun başlamasına yeterli olduğu ve indüksiyon zamanının ise 22-125 sn arasında olduğu bildirilmiştir (135). Çalışmamızda bu doz ile 16 olguda hızlı bir indüksiyon sağlanırken, 4 olguda yeterli indüksiyon sağlanamadığı için ortalama 23.75 ± 12.50 mg propofol ek doz olarak uygulandı.

Kirpik refleksi kaybı propofol indüksiyonu ile ortalama 57.85 ± 6.01 sn, tiopenton indüksiyonu ile 53.50 ± 6.30 sn, ve etomidat indüksiyonu ile 60 ± 6.07 sn olarak saptadık. Bu konuda araştırmacılar tarafından değişik değerler bildirilmiştir. Gın ve ark. kirpik refleksi kaybı için geçen süreyi, propofol ile 27,3 sn, tiopenton ile 32.4 sn bulmuşlardır (54). Erki bu süreyi propofol için 37.7 sn, tiopenton için 56.2 sn, Bayhan ise propofol grubunda 92 sn, tiopenton grubunda 48 sn olarak bildirmiştir (12, 86). Bizim

tesbit ettiğimiz değerlerle diğer araştırmacıların sonuçlarının farklı olmasının verilif hızından kaynaklandığını düşünöyoruz.

Yapılan ilk çalışmalarda, propofol'ün yan etkilerinden biri olarak belirtilen apne, insidans ve süre bakımından tiopenton'dan anlamlı bir farklılık göstermemektedir (4, 135). Çalışmamızda indüksiyon döneminde apne insidansını, propofol grubu için %15, tiopenton grubu için %10, etomidat grubu için ise %0 olarak saptadık. Sonuçlar karşılaştırıldığında McKeating ve ark.'nın propofol ve tiopenton için elde ettikleri değerler bizim sonuçlarımızdan oldukça yüksek görölmektedir (propofol grubunda %75, tiopenton grubunda %56) (97). Johnston ve ark.'nın bulguları McKeating'in bulgularından daha düşük oranlar verse de, bizim sonuçlarımızdan yüksek oranlar sergilemektedir (71). Knell'in saptadığı değerler ise propofol için bizim değerlerimizden daha düşüktü (1/12) (84). Sonuç olarak araştırmacılar tarafından saptanan değerlerde birbirinden oldukça farklı oranların bulunması, bize apne gelişme olasılık sınırlarının oldukça geniş olduğunu düşündürdü. Propofol ve tiopenton'a ait sonuçlarımızın bu sınırlar içinde yer aldığını, ancak etomidat grubu sonuçlarımızın ise literatürdeki bugular ile uyumlu olmadığını saptadık. Bizim, propofol grubunda sık apneye rastlamamız diğer araştırmacıların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (4, 71, 84, 97). Üç ajan arasında apne görölme sıklığını karşılaştırdığımızda, sonuçlarımızın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözledik ($P>0.05$).

Çalışmamızda tüm gruplarda indüksiyon ajanlarını bolus tarzında enjeksiyon ile 60 sn'de uyguladık. Prys-Roberts, propofol'ü hızlı bolus ile uyguladığında kan basıncında belirgin düşme olduğunu gözlemiştir (119). Klement ve ark. yavaş enjeksiyon sonrasında (55sn'den daha uzun) ağrı insidans ve yoğunluğunun arttığını gözlemişler ve enjeksiyon yeri ağrısını azaltmak amacıyla geniş çaplı venlerin kullanılmasını, opioidlerin veya lokal anestezi ilaçlarının eklenmesini önermişlerdir (81). Scott ve ark. indüksiyonun antekübital fossadan ve lignokain ile karıştırlarak yapılmasını ve 75 sn'den daha kısa sürede verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (133). Stark ve ark. el sırtı ve bilek venlerine verildiğinde ağrı insidansını %28.5 olarak bildirmişlerdir (139). Biz indüksiyon sırasında ajanların enjeksiyonunu, el sırtı veya bilek veninden 75 sn'den daha kısa bir süre içinde

gerçekleştirdik ve indüksiyondan önce opioid veya lokal anestezi kullanmadık. Propofol grubunda, enjeksiyonla ağrı %35 oranında görülmesine karşın, oldukça hafif derecede olduğunu gözledik. Tiopenton grubunda hiçbir hastada ağrı gözlenmezken, etomidat grubunda %50'ye varan oranlarda saptadık. Propofol grubunda, tiopenton grubuna göre ağrı insidansının fazla olmasını ve 3 ajan içinde etomidat'ın daha yüksek oranda kolda ağrı oluşturmasını, literatür bulguları ile uyumlu olarak değerlendirdik (4, 7, 26, 38, 48, 49, 71, 105, 110, 114, 139, 164).

Etomidat'ın indüksiyon döneminde görülen yan etkilerinden "istemsize motor aktivite" çalışmacılar tarafından %5 ila %80 gibi çok farklı oranlarda bildirilirken, bazı araştırmacılar tarafından, opioidlerin bu yan etkiyi azalttığı ileri sürülmektedir (7, 38, 49, 111, 114, 151). Çalışmamız da ise propofol grubunda istemsize kas hareketleri gözlemezken, tiopenton grubunda %5, etomidat grubunda ise %30 oranlarında saptadık.

Derlenme esnasında, propofol için bulantı ve kusma sırasıyla %10 ve %10, tiopenton için %10 ve %5, etomidat için %5 ve %0 oranlarında gözledik. Postoperatif bulantı kusma görülme sıklığı da gruplar arasında benzer bulundu. Aşkar ve arkadaşları, derlenme döneminde propofol grubunda hiç bulantı kusma gözlemezken, tiopenton grubunda %50, etomidat grubunda %68'e varan bulantı kusma oranları bildirmişlerdir (7). Diğer bir çalışmada propofol uygulamasından sonra bulantı kusma görülme sıklığı % 0-17 olarak bildirilmiş, tiopenton ve etomidat ile arasında belirgin bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (135).

Grupların hiçbirinde indüksiyondan sonra bronkospazm ve laringospazma rastlamadık. Öksürük ise propofol grubunda %15, tiopenton grubunda %55, etomidat grubunda %15 olarak saptandı. Bu oranlar diğer araştırmacıların sonuçlarından farklılık göstermektedir. Stark ve ark. propofol'ün tiopenton'dan daha fazla eksitasyona neden olduğunu, öksürük tarzında solunum hareketlerine daha sık rastlanıldığını bildirmişlerdir (139). Karadenizli ve ark. indüksiyondan sonra solunumsal yan etkileri propofol ve tiopenton grubunda benzer bulurken (%10), etomidat grubunda ise %30 oranında gözlemişler. Ayrıca propofol'ün, indüksiyon esnasında laringeal refleksi tiopenton'a oranla daha iyi baskılandığını saptamışlardır (75). Biz de çalışmamızda propofol

grubunda entübasyona refleks yanıtın daha düşük olduğunu gözledik, sonuçlarımızı literatür ile uyumlu olarak değerlendirdik ve McKeating ve ark.'nın propofol ile induksiyon yapılan hastalarda 45, 90 ve 120 saniyelerde güvenli ve yumuşak entübasyon yapmanın mümkün olduğu görüşlerine katılıyoruz (97).

Çalışmamızda gruplarımızın hiçbirinde allerjik döküntüye rastlamadık. Stark ve ark. propofol verilen hastaların %1.8'inde flashing ve rush tarzında döküntülere rastlamışlar ve bunların oluşumunun histamin salınımı ile ilgili olmadığını bildirmişlerdir (139). Sun ve ark. propofol ile yaptıkları çalışmada olguların hiçbirinde allerjik belirtilere rastlamamışlar, ki bu sonuçlar bizim sonuçlarımız ile uyumluluk göstermekte iken Stark ve ark.'nın sonuçları ile uyumluluk göstermemektedir (139, 142).

Literatür bulgularına göre, propofol'ün periferik vasküler rezistansı azaltarak neden olduğu arter basıncındaki düşmeyi hastalarımızda biz de saptadık. Propofol'ün sistolik ve diastolik arter basıncında tiopenton ve etomidat'a kıyasla ileri derecede oluşturduğu bu düşüş, serebrovasküler hastalığı olanlarda ve kardiyovasküler rezervi sınırlı hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır (4, 7, 26, 71, 135). Propofol grubunda preop. değere göre induksiyon ajanının IV uygulanımı sonrasında 1.dakikadaki OAB'ında belirgin düşüş ve KAH'ında anlamlı bir yükselme devam ederken; tiopenton grubunda OAB'ında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmeyen hafif bir düşüş KAH'ında ise anlamlı bir yükselme; etomidat grubunda OAB'ında anlamlı olmayan hafif bir yükselme, KAH'ın da belirgin olarak anlamlı bir yükselme saptadık.

İndüksiyonu takiben propofol grubunda saptadığımız OAB'ndaki anlamlı düşüş literatür bulgularıyla uyumlu bulundu (2, 26, 29, 47, 71, 83, 92, 112, 116, 119, 135, 157, 160). Noble ve ark. Fairfield ve ark. ve Goodchild ve ark.'nın propofol grubunda gözledikleri OAB'ndaki düşüşe karşılık, KAH'nda saptadıkları artış bizim bulgularımız ile tam bir paralelik göstermektedir (47, 61, 112, 157). Propofol induksiyonunu takiben gözlediğimiz KAH'ndaki artış bazı araştırmacıların bulguları ile ters düşmektedir (17, 26, 29, 119). Sunatrio ve ark. premedike edilmeyen hastaların kalp atım hızlarının iki ve onuncu dakikalar arasında belirgin olarak düştüğünü ileri sürmüşlerdir (143). Prys-Roberts, santral ve periferik vagotonik etkiye sahip opioidler veya kas gevşeticiler ile

propofol kombinasyonun belirgin bradikardiye neden olabileceğini, Briggs ve ark. ise oluşan bradikardinin atropine yanıt verdiğini göstermişler (17, 119). Biz sonuçlarda gözlenen bu farklılığı çalışmalarda kullanılan ajanların farklı olmasına bağlıyoruz.

İndüksiyon sonrası 1. dakikada başlangıç değerlerine göre tiopenton grubunda KAH anlamlı olarak yükselirken, OAB'nda izlenen düşüş anlamsızdı. Karadenizli ve ark. indüksiyondan sonra tiopenton ile OAB'nda önemsiz, propofol ile %20 ye varan belirgin bir düşüş saptamışlar ve KAH'nın ilk 5 dakikada her iki grupta da belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir. Etomidat grubunda KAH'nda ilk 10 dk. içinde hafif bir yükselme gözlenmiş, bu yükseliş aynı düzeyde devam etmiş ve OAB ise preoperatif değere göre düşüş göstermiştir (75). Propofol ve tiopenton gruplarındaki OAB ve KAH'na ilişkin bulgularımız Karadenizli ve ark. larının sonuçları ile uyumlu bulunduğu halde, etomidat grubundan elde edilen sonuçlarımız benzerlik göstermemektedir. Karadenizli ve arkadaşlarının bu çalışmalarında entübasyonu süksinilkolin ile gerçekleştirmiş olmalarına ve yine anestezi idamesini farklı bir inhalasyon anesteziği ile (%2 enfloran) sürdürmelerine rağmen, propofol ve tiopenton gruplarındaki bulgularımızın benzerlik göstermesini dikkat çekici bulduk. Trakya ve arkadaşları etomidat uyguladıkları olgularında, sistolik kan basıncında ve KAH'ında 1. 3. ve 5. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır (150). Bizim bulgularımızın Trakya ve ark.'nın bulguları ile karşıtlık göstermesi yöntem ve gereçlerin farklı olmasından kaynaklandığı kanısındayız.

Entübasyondan sonra propofol grubunda KAH'nı preop. değerlere göre anlamlı olarak yüksek, OAB düşüşünü ise istatistiksel olarak anlamsız bulduk. Tiopenton ve etomidat grubunda ise aynı dönemde OAB ve KAH'nı anlamlı olarak yüksek bulduk. Propofol grubunda trakeal entübasyona yanıt olarak OAB'nda yükselme izlenmesine rağmen, preoperatif değerleri aşmadı. Tiopenton ve etomidat grubunda ise entübasyon sonrası OAB değerlerimizin preoperatif değerleri aştığını gözledik. Bu bulgularımız, premedike edilmemiş hastalara verilen etomidat dozu ile yeterli anestezi derinliği sağlanamadığının bir göstergesi olarak kabul edildi. Cooley ve ark. indüksiyonda tiopenton alan hastalarda trakeal entübasyonu takiben noradrenalin konsantrasyonunda bir artış olduğunu ve bu durumun propofol indüksiyonundan sonra ise ortaya çıkmadığını

bildirmiştir (26). Propofol grubunda entübasyon sonrası OAB ve KAH bulgularımız literatürdeki mevcut bulgular ile uyumluluk göstermektedir (34, 55, 57, 68, 92, 116, 120). Sözü edilen tüm çalışmalarda entübasyondan sonraki OAB değerleri, tiopenton grubunda propofol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Davidson ve ark. propofol ve alfentanil anestezisine ek olarak 1 mg/kg İV lignokain uygulamasının laringoskopi ve entübasyondan sonra KAH, OAB ve intrakranial basınçta gözlenen artışı baskılayabileceğini bildirmişlerdir (34). Sözü edilen çalışmada bizim kullandığımız İV anestezipler dışında farklı kas gevşetici, analjezik ve lokal anestezi ajanlar kullanıldığı halde sonuçlarımızın benzerlik göstermesini, kullanılan ajanların etkilerinin birleşmesinin doğal bir sonucu olarak kabul ettik.

İndüksiyon sonrası 10.dk.'da OAB'ları tiopenton ve etomidat guruplarında preoop. değerlere yaklaşırken, propofol gurubunda anlamlı düşüş devam ediyordu. KAH propofol ve tiopenton gurublarında 10.dk.'da hala düşük seyrederken, etomidat gurubunda preop. değerlere yaklaşmıştı. Ramazanoğlu ve ark. entübasyondan sonraki 10.dakikaya kadar yapılan tüm ölçümlerde sistolik ve diastolik kan basınçlarını, propofol grubunda tiopenton grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduklarını, KAH yönünden ise her iki grup arasında bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdir (120). Bizim 10.dakika değerlerimiz Ramazanoğlu ve ark'nın bulguları ile uyumludur. Literatürdeki bulgulara göre propofol ve tiopenton'un arter basıncını azalttığı, etomidat'ın ise kardiyovasküler bulgular açısından daha stabil veriler alınmasını sağladığı bildirilmektedir (6, 48, 62, 75, 114, 123, 150). Biz de çalışmamızda etomidat'ın kardiyovasküler stabiliteyi daha iyi koruduğu sonucuna vardık.

Tiopenton'un C/S operasyonlarında indüksiyon sağlama ve idamede kullanımına ilişkin propofol'e oranla daha fazla sayıda çalışma vardır. Propofol uygulanarak gerçekleştirilen C/S operasyonlarında yenidoğanı da kapsayan ancak birkaç çalışma tesbit edebildik. Yine süratle etki gösteren ve etkisi kısa süren bir indüksiyon ajanı olan etomidat'ın klinik ve farmakolojik özellikleri ile ilgili birçok araştırma yapıldığını saptadık, ancak obstetrik anestezide kullanımına ilişkin bulguların yetersiz olduğunu gördük.

APGAR skorum sistemi (appearance,grimace,activity,respiration) çok duyarlı olmamakla birlikte yenidoğanın çok yönlü değerlendirilmesine olanak sağlayan, yaygın

olarak kullanılan bir skorum sistemidir. Pek çok faktör APGAR skorunu etkileyebilmektedir. Annenin kardiyovasküler sistem durumu, asit-baz dengesi, başta anestezi olmak üzere kullanılan ilaçlar doğrudan veya dolaylı olarak etkili olabilmektedir (46). Biz çalışmamızda entübasyon öncesi %100 oksijen inhalasyonu yaptırmak, entübasyondan sonra intermittant pozitif basınçlı solunum uygulayarak anestezi madde dışındaki etkenleri en aza indirmeye çalıştık. Bununla birlikte annelere sol yan pozisyonunda yatma olanağını sağlayamadık.

Bebek çıkımında APGAR skoruması, çalışmadan haberi olmayan bir pediatrist tarafından değerlendirildi. Propofol grubunda APGAR skorları 1.dk'da 6.8 ± 2.54 , 5 dk.da 9.40 ± 0.82 ; tiopenton grubunda 1.dakikada 7.45 ± 1.39 , 5 dk.da 9.25 ± 0.63 ; etomidat grubunda ise 1.dk.da 8.15 ± 1.30 , 5.dk.da 9.75 ± 0.55 olarak bulundu. Birinci dakika APGAR skorları bakımından etomidat lehine bir fark bulundu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($P>0.05$). Beşinci dakika APGAR skorları karşılaştırıldığında, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemesine rağmen ($P>0.05$), etomidat grubunda APGAR skorlarını belirgin olarak daha yüksek olduğunu saptadık.

Propofol için bulduğumuz APGAR skorları, literatürde mevcut bulgular ile benzerlik göstermektedir (19, 22, 28, 46, 54, 93, 104).

Sezaryen girişimlerinde, induksiyon sağlamada yararlandığımız üç ajanla birlikte yapılmış araştırmanın literatürde olmaması, çalışmamızın sonuçları ile diğer araştırmacıların sonuçlarını karşılaştırmada zorluk çıkarsa da, ajanları ikili gruplar halinde karşılaştırma olanağını bulduk.

Valtonen ve arkadaşları C/S'da propofol'ü tiopenton yerine kullanılabilecek bir ajan olarak kabul etmişlerdir. Çalışmalarında APGAR skorları yönünden iki ajan arasında belirgin bir fark gözlemediklerini bildirmişlerdir (156). Moore ve ark.'da benzer çalışmalarında APGAR skorlarında her ne kadar istatistiksel olarak belirgin fark gözlememişlerse de, propofol grubundaki APGAR skorlarında tiopenton grubundan daha düşük değerler saptamışlardır (135). Celleno ve ark. ise propofol alan annelerin bebeklerinde ilk 1 saatte önemli ölçüde depresyon gözlediklerini bildirmişlerdir (22).

Bizim çalışmamızda da tiopenton ve propofol grublarındaki yeni doğanların APGAR skorları arasında istatistiksel olarak fark olmasa da ($P>0.05$), tiopenton grubunda 1.dakikadaki APGAR skorunu propofol grubundan daha yüksek bulduk. Beşinci dakikada ise APGAR skorları hemen hemen eşit değerler gösterdi. Bu bulgularımız, literatür bulguları ile uyumluluk göstermektedir (19, 22, 28, 54, 93, 104, 156).

Propofol'ün plasental transferinin tiopenton'dan daha hızlı olduğu bildirilmektedir (54, 56, 156). Ayrıca neonatal eliminasyonu maternal eliminasyonundan daha yavaş olarak bulunmuş ve bu olayın nedeni olarak da yenidoğanlarda propofol eliminasyon yollarından birisi olan glukuridasyonun çok zayıf olması gösterilmiştir (54, 56, 58). Yenidoğanlarda sülfasyon aktivitesi ise erişkinlerdekine benzerdir (54, 58). Gin ve ark. propofol'ün tiopenton'dan daha fazla neonatal depresyon yapmasını düşük eliminasyon hızına bağlamamaktadırlar, çünkü tiopenton'un da neonatal eliminasyon hızı maternal eliminasyonundan daha yavaştır (51, 54). Belki de propofol'ün hızlı plasental transferi, tiopenton'dan daha düşük APGAR skorlarına neden olmasını açıklayabilir.

Dailland ve ark. propofol indüksiyonundan sonra APGAR skorunu 1.dakikada 8, 5.dakikada 9 olarak elde etmişlerdir (32, 33). Ancak bu araştırmacılar propofol dozunu hesaplarken hamilelik öncesi ağırlığı baz almışlardır. Yöntem ve gereçlerimiz farklı olsa da 5. dk. APGAR skorlarımız benzerlik göstermektedir..

Bayhan ve ark. propofol grubunda 1. ve 5. dk. APGAR skorlarını, tiopenton grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (12). Ancak bu çalışmada her iki ajan da infüzyon şeklinde kullanılmıştır. Cortambert ve Gregory gibi araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda ise yenidoğanlar APGAR skorlaması ile değerlendirilmiş fakat ajanların APGAR skorlarına yansıyan herhangi bir yan etkileri gözlenmemiştir (27, 65).

Çalışmamızda 1. ve 5. dakika APGAR skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olamamasına rağmen ($P>0.05$), etomidat grubunda APGAR skorları daha yüksek olarak gözlemlendi. Bulgularımız daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur (38, 46, 48, 64).

Tiopenton'un eliminasyon yarı ömrü 5 - 12 saat olup; yağda erirliği yüksektir. Etomidat'ın yarı ömrü ise 4 - 6 saat ve yağda erirliği orta derecededir (46). Ayrıca tiopenton plasenta bariyerini hızla geçmekte ve kaynak verilere göre enjeksiyonu takiben

45 sn içinde ftal kanda saptanmakta, 2 - 3 dakika içinde hızla maternal ve ftal düzeyler eitlenmektedir (14, 46, 54, 56, 58, 74, 111). Etomidat'ın plasental geii ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık

Literatürdeki çalışmalara göre tiopenton alan annelerin bebeklerinde, tiopenton'a özgü olmayan depresan etkinin gözlendiği, ve bunun APGAR skorunu düşürdüğü, ayrıca bu etkinin doza bağımlı olduğu bildirilmektedir (38, 46).

Tiopenton'un hem yenidoğan üzerine doğrudan etkisi hem de maternal kardiyovasküler depresyon yapıcı etkisine bağlı olarak APGAR skorunu düşürdüğü bildirilmektedir (46). Öte yandan etomidat'ın daha önce değinildiği gibi hızla metabolize olması, kardiyovasküler sistem üzerine belirgin depresif etkisinin bulunmaması, bu grupta yer alan bebeklerin APGAR skorlarının daha yüksek olmasını açıklayabilir. Bu özelliğinden dolayı, etomidat, ftal distres veya kardiyovasküler sisteme ilişkin sorunu olan hastalarda tiopenton'a tercih edilebilecek bir ajan olabilir. Downing ve ark., etomidat'ın maternal ve plasental dolaımlar arasında uyum sağladığını, bu nedenle de yenidoğanların APGAR skorlarının daha yüksek olduğunu ileri sürmektedirler (38).

Her ne kadar kullandığımız ajanlar ve uyguladığımız yöntemden çok cerrahin deneyimi ve elinin çabukluğuyla yakından ilişkili olsa da, indüksiyon - doğum (İD), süresini propofol grubunda, tiopenton ve etomidat grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulduk. Bu srenin uzun olması yenidoğan APGAR skorunu etkilediğinden, propofol grubunda saptadığımız düşük APGAR skorlarının bir nedeninin de İD sresinin uzunluğu olabileceği kanısındayız.

SONUÇ

Günümüzde çeşitli nedenlerle C/S griiminin sıklığının artması, özellikle acil griimlerde hastanın asit aspirasyon tehlikesi taması, anne ve yenidoğanın aynı anda düşünülmesi zorunluluğu bu griimin anestezi uygulamasına özellik kazandırmaktadır. Sezaryen griiminde anne ve bebek yönünden ideal nitelikli bir indüksiyon ajanı bulabilmek amacıyla yapılan arayışlar sürdürülmektedir. Hızla yerleşen, yumuşak bir indüksiyon kalitesine sahip, yine hızla ve rahat bir uyanma sağlayan propofol klinik uygulamaya girdiğinden bu yana anestezi indüksiyonunda çok sık kullanılmaktadır.

Ancak obstetrik anesteziye kullanımına ilişkin bilgiler henüz yetersizdir. Çalışmamızda C/S girişiminde indüksiyonu sağlamada kullandığımız propofol, tiopenton ve etomidat'ı, yenidoğan APGAR skorları üzerine etkilerini saptamak amacıyla karşılaştırmalı olarak araştırdık. Sonuç olarak propofol'ün pekçok olumlu özelliğine karşın, yine de obstetrik anesteziye rutin olarak kullanılan tiopenton'a üstünlük sağlayamadığı, obstetrikde kullanımına ilişkin verileri henüz yetersiz ve diğerleri gibi kısa etkili bir İV indüksiyon ajanı olan etomidat'ın, bu ortamda güvenle kullanılabileceği ve tiopenton'a oldukça iyi bir alternatif olabileceği kanısına vardık.

ÖZET

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı'nda C/S girişimi uygulanan ASA 1 ve 2 gruplarında yer alan 60 gebe kadın üzerinde gerçekleştirildi. Son yıllarda değişik yapıda yeni bir İV anestezi ajanı olarak, ideale yakın özellikler taşıdığı ileri sürülen propofol ile tiopenton ve etomidat'ı C/S girişiminde induksiyonda kullanarak, bu ajanların bebek APGAR skoru üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırmayı amaçladık.

Olgular 20'şer kişilik 3 gruba ayrıldı ve hiçbiri premedike edilmedi. Birinci gruptaki hastalara 2.5 mg/kg propofol, 2. gruptakilere 5 mg/kg tiopenton, 3. gruptakilere ise 0.3 mg/kg etomidat uygulanarak induksiyon sağlandı. Entübasyondan önce tüm hastalar %100 oksijen ile ventile edildi ve 0.1 mg/kg veküronyum uygulanarak entübe edildi. Anestezi idamesi bebek çıkımına kadar %33 oksijen + %67 N₂O ile, sonrasında %0.5 halotan devreye sokularak sürdürüldü ve kontrollü ventilasyon uygulandı. Olguların hiç birine operasyon süresince ek analjezik uygulaması yapılmadı. Yenidoğanların 1. ve 5. dakika APGAR skorları kaydedildi. Olgular ayılma odasında izlenerek postoperatif oluşabilecek yan etkiler saptandı.

Üç gruptan elde edilen değerler, gruplar arasında ve literatürde mevcut bulgular ile karşılaştırılarak tartışıldı. Araştırmamızın sonuçlarına ve literatür bulgularına dayanarak propofol'ün, sezaryen uygulamalarında tiopenton ve etomidat'a karşı öncelik tanınacak üstün bir etkiye sahip olmadığı kanısına vardık.

KAYNAKLAR

- 1-Aasen M.K.,Rooney M.,Hirsch L.,:Thiopental vs. propofol: Effect on myocardial contractility. *Anesthesiology*. 75: 3A, A.511, sep. 1991
- 2-Aken H.V., Carlier S., Vandermeersch E., Byttebier G.: The influence of nitrous oxide on the cardiovascular effects of propofol. Department of Anaesthesiology, University Hospital, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven. Belgium.
- 3-Alon E., Ball R.H., Gillie M.H.,; Effects of propofol and thiopental on maternal and fetal acid-base variables in the pregnant ewe. *Anaesthesiology*. 78; 562-576, 1993
- 4-Altan A., Gürpınar İ., Yaşar F.; Poliklinik (outpatient) anesteziinde propofol. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 17: (S1) 214-218. 1989
- 5-Altan A., Yaşar F., Gürpınar İ.; Çocuklarda propofol ve tiopenton'un induksiyon ajanı olarak karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 17: (S1) 222-225. 1989
- 6-Arden J.R., Holley F.D., Stanski D.R.; Increased sensitivity to etomidate in the elderly: Initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology*. 65: 19-27. 1986
- 7-Aşkar F.Z., Türkoğlu M., Fırat V.; Poliklinik anesteziinde alfentanil ile kombine edilen propofol, etomidat ve tiopenton'un etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 20: (S5) 361-364. 1992
- 8-Atiba J.O., Horai Y., White P.F.; Effect of etomidate on hepatic drug metabolism in humans. *Anesthesiology*. 68: 920-924. 1988
- 9-Balcıoğlu T., Zileli M., Övül F.; Etomidat ve fentanil anesteziinin somatosensoriel uyarılmış potansiyeller üzerine etkisi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 21 (S2) 91-95. 1993
- 10-Başgöl E., Gürsoy F., Lokal anestezi ile gerçekleştirilen inguinal herni onarımlarında sedasyon amacıyla propofol kullanımı. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 20: (S4) 297-299. 1992
- 11-Bayhan N., Güzeldemir M.E., Önder S.; Propofol ile kısa süreli anesteziinin induksiyonu ve idamesi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 17: (S1) 202-205. 1989

- 12-Bayhan N., Güzeldemir M.E., Pilli G.; ^Sectio^ sezaryen operasyonlarında indüksiyon ve idamede tiopenton ve propofol'ün karşılaştırılması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 20:(S4), 300-304. 1992
- 13-Blake DW., Jover B., McGrath BP.; Experimental studies of the effects of propofol on baroreflex activity. Prince Henry's Hospital Melbourne, Australia
- 14-Bonica J.J.; Doğumda analjezi ve anestezi. Cömertiş matbaacılık tesisleri. 1-27. 1977
- 15-Bovill JG., Boer F., Ros P.; The effects of propofol on peripheral vascular resistance. 9.th world congress of anaesthesiologists. Washington May 1988
- 16-Bozkırlı F., Ercan S., Çelebi H.; Propofol ve tiopenton'un histamin salınımı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 20: (S3). 172-174. 1992
- 17-Briggs I., Pickering L.; Electrophysiological effects of propofol on the rabbit isolated sino-atrial node preparation and guinea pig isolated atria (invitro). 9.th Worl congress of anaesthesiologists. Washington May 1988
- 18-Briggs L.P., White M., Cockshott I.D.; The pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in female patients. Postgraduate Medical Journal 61: (S3), 58-59. 1985
- 19-Brooke G.K., Jones M.J.; Absence of clinically significant neonatal respiratory depression after prolonged maternal propofol administration. Anesthesia. (11). 42, 1987
- 20-Cafiero T., Mastronardi P., Sorrentino A.; Effect on the intraocular pressure of propofol; A preliminary study in comparison with thiopentone. 9.th World Congress of anaesthesiologists. Washington May 1988 A 0589
- 21-Cafiero T., Mastronardi P., Stella L.; Intracranial pressure changes with propofol; Comparison with thiopentone. 9.th Worl Congress of anaesthesiologists. Washington May 1988 A 0589
- 22-Celleno D., Capogna G., Tomassetti M.; Neurobehavioral effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. British Journal of Anaesthesia 62:649-654. 1989
- 23-Chang K.S.K., Lacy M.D., Davis R.f.; Propofol produce vasodilatation by a calcium channel antagonist action. Anaesthesiology. 75: 3A. A 553, sep. 1991

- 24-Churchill-Davidson H.C.,Wylie W.D.; Anestezi Uygulaması. Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Yayınları. Vol:1-2.123,124,1643,1644.1646,1699,1701. 1981
- 25-Cockshott I.D.; Propofol (Diprivan) pharmacokinetics and metabolism - an overview. Postgraduate Medical Journal 61; (S3), 45-50. 1985
- 26-Coley S.,Mobley K.A., Bone M.E.;Heamodynamic changes after induction of anaesthesia and tracheal intubation following propofol or thiopentone in patients of asa grade 1 and 3. British Journal of Anaesthesia 63: 423-428. 1989
- 27-Cortambert F., Marti-Flich J., Dasset M.P.; The pharmacokinetics of propofol used in caesarean sectio, a preliminary study in the newborn infant. Cah. Anaesthesiology. 37: (1). 33-37. Jan-Feb. 1989
- 28-Couper J.L., Lombart T.P.;Comparison of propofol with thiopentone as induction agent for elective caesarean section. 9.th World Congress of Anaesthesiologists. Washington May 1988 A 0658
- 29-Creuter C., Lamy M., Larbuisson R.; Electrophysiological effects of propofol in patients with rhythm or conduction disturbances. 9.th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988.
- 30-Crozier T.A., Flamm C., Speer C.P.; Effects of etomidate on the adrenocortical and metabolic adaptation of the neonate. British Journal of Anaesthesia. 70: 47-53. 1993
- 31-Dailey P.A., Fisher D.m., Shnider S.M.; Pharmacokinetics, placental transfer and neonatal effects of vecuronium and pancuronium administered durin caesarean section. Anesthesiology. 60: (6) 569-574, June 1984
- 32-Dailland P., Cocshott I.D., Lirzin J.D.; Intravenous propofol during cesarean section: Placental transfer, cocentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. Anesthesiology. 71: 827-834. 1989
- 33-Dailland P., Jacquinet P., Lirzin J.D.; Neonatal effects of propofol administered to the mother in cesarean section. Cah. Anaesthesiology. 37; (6), 429-433. Oct. 1989
- 34-Davidson J.A.H., Gillespie J.AQ.; Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanyl and IV lignocaine. British Journal of Anaesthesia. 70: 163-166. 1993

- 35-DeRiu P.L., Petrucci V., Testa C.; Propofol anticonvulsant activity in experimental epileptic status. *British Journal of Anaesthesia*. 69; 177-181, 1992
- 36-DeVore J.S., Orkin F.; Complications in anaesthesiology. 543. 1983
- 37-Doenicke A., Lorenz W., Stanworth D.; Effects of propofol (Diprivan) on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgraduate Medical Journal* 61:(S3), 15-20, 1985
- 38-Downing J.W., Buley R.J.R., Brock-Uine J.G.; Etomidate for induction of anaesthesia at caesarean section; Comparison with thiopentone. *British Journal of Anaesthesia*. 51: 135.1979
- 39-Dudee J.W., Wyant G.M.; *Intravenous Anaesthesia*. Edinburg and London, 42-43. 1974
- 40-Eng C., Lam A.M., Mayberg T.S.; The influence of propofol with or without nitrous oxide on cerebral blood flow velocity and CO₂ reactivity in humans. *Anesthesiology*. 77; 872-879. 1992
- 41-Erol U., Başgöl E., Öcal T.; Propofol infüzyonunu serum lipidleri üzerine etkisi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 20: (S3), 169-171, 1992
- 42-Erol U., Konbak M., Bulutçu E.; Anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılan propofol ve tiopenton'un serum laktik asit ve glukoz düzeylerine etkisi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 20:(S5), 349-352, 1992
- 43-Erol U., Özgüven V., Aypar Ü.; Propofol'un mikrobiyolojik riskleri. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 20:(S6), 413-415, 1992
- 44-Erol U., Özgüven V., Çelebioğlu B.; Propofol ve humoral immünite. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 20(S4), 261-264, 1992
- 45-Esener Z.; *Klinik Anestezi*, Logos Yayıncılık, 68, 69, 70, 71, 82, 83, 527, 528, 529, 533, 534. Ekim 1991
- 46-Esener Z., Sarıhasan B., Güven H.; Thiopentone and etomidate concentrations in maternal and umbilical plasma, and in colostrum. *British Journal of Anaesthesia* 69; 586-588, 1992

- 47-Fairfield J.E., Dritsas A., Beale R.j.; Haemodynamic effects of propofol: Induction with 2.5 mg/kg. *British Journal of Anaesthesia*. 67: 618-620, 1991
- 48-Famews O.E.; The safety of etomidate ; A new intravenous anaesthetic induction agent. *Afr. J. Med. Sci.* 12;(2), 95-99, June 1983
- 49-Fragen R.J., Awram M.J., Thomas K.; A pharmacokinetically designed etomidate infusion regimen for hypnosis. *Anaesth. Analg.* 62; 654-660, 1983
- 50-Fragen R.J., Weiss H.W., Molteni A.; The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: A comparative study with etomidate and thiopental. *Anesthesiology*. 66: 839-842, 1987
- 51-Gaspari F., Marraro G., Penna G.F.; Elimination kinetics of thiopentone in mothers and their newborn infants. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 28: (3), 321-325, 1985
- 52-Gelp A.W., Lok P.; Etomidate reversibly depresses human neutrophil chemiluminescence. *Anesthesiology*. 66: 60-63, 1987
- 53-Gill R.S., Scott R.P.F.; Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia* 69: 444-446, 1992
- 54-Gin T.; Experience with propofol in obstetric anaesthesia. *Focus on Infusion: Intravenous anaesthesia*. 4:(S3) 112-119, 1991
- 55-Gin T., Gregory M.A.; The haemodynamic effects of propofol and thiopentone for induction of caesarean section. *Anaesth. Intensive Care* 18:(2), 175-179, May 1990
- 56-Gin T., Gregory M.A., Chan K.; Pharmacokinetics of propofol in women undergoing elective caesarean section. *British Journal of Anaesthesia*. 64:148-153, 1990
- 57-Gin T., O'Meara M.E., Kan A.F.; Plasma catecholamines and neonatal condition after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone at caesarean section. *British Journal of Anaesthesia* 70: 311-316, 1993
- 58-Gin T., Yau G., Jong W.; Disposition of propofol at caesarean section and in the postpartum period. *British Journal of Anaesthesia*. 67:49-53, 1991
- 59-Glass P., Dyor O., Jhaveri R.; TIVA -Propofol and combinations of propofol with fentanyl. *Anesthesiology*. 75: 3A, A.44, Sep. 1991

- 60-Glen J.B., Hunter S.c., Blackburn T.P.; Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol (Diprivan). *Postgraduate Medical Journal* 61;(S3), 7-14. 1985
- 61-Goodchild C.S., Serrao J.M.; The effects of propofol on capacitance and the inotropic state of the heart in the anaesthetized dog. *British Journal Anaesthesia* 63: 87-92. 1989
- 62-Goodman A.G., Rall T.W., Nies A.S.; *The pharmacological Basis of Therapeutics*. Pergamon Publishing. 305. 1990
- 63-Gordon P.C., Morrel D.F., Pamm J.; The hemodynamic effects of propofol and alfentanil as a total intravenous anaesthetic in the pre-bypass period in patients undergoing coronary artery bypass surgery. 9th World Congress of Anaesthesiologists. Washington May 1988. A 0115
- 64-Gönüülü M.A., Karslı B., Serin S.; Acil sezaryen induksiyonunda pentotal ve etomidat etkilerinin karşılaştırılması. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 100
- 65-Gregory M.A., Gin T., Yau G.; Maternal/ foetal propofol levels at delivery following propofol infusion anaesthesia for caesarean section. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 36;25-28. July 1989
- 66-Grounds R.M., Morgan M., Lumley J.; Some studies on the properties of the intravenous anaesthetic, propofol -a review. *Postgraduate Medical Journal* 61 ; (S3), 90-95, 1985
- 67-Gürel A., Çınar O., Çınar T.; Küçük jinekolojik girişimlerde propofol ile tiopenton anestezisinin karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 20: (S1)59-61, 1992
- 68-Guinard J.P., Ravussin P., Thorin D.; Effect of propofol on cerebro-spinal fluid pressure. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988 A.0593
- 69-Herregods L., Verbeke J., Rolly G.; Effect of propofol on elevated intracranial pressure. Preliminary results. *Anaesthesia*. 43:(supp), 107-109, 1988
- 70-Hiller A., Searnivaara L.; Injection pain, cardiovascular changes and recovery following induction of anaesthesia with propofol in combination with alfentanil or lignocaine in children. *Acta Anaesthesiologica Scand*. 36:(6), 564-568, Aug. 1992

- 71-Johnston R., Noseworthy T., Anderson B.; Propofol versus thiopental for outpatient anaesthesia. *Anesthesiology*. 67: 431-433, 1987
- 72-Joyce J.T., Roisen M.F., Eger E.T.; Effect of thiopental for outpatient anaesthesia. *Anesthesiology*. 59: 19-22, 1983
- 73-Kanto J.H.; Propofol, the newest induction agent of anaesthesia. *Int.J.Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol* 26 (1) ; 41-57, Jan 1988
- 74-Kalender S., Pembeci K., Akpır K.; Obstetrik anesteziye ketamin ve ketamin-tiopenton indüksiyonunun uyanıklık üzerine etkisinin tiopenton ile karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 20: (S3), 175-180, 1992
- 75- Karadenizli Y., Babacan A., Kaya K.; Laparoskopilerde propofol-enfluran ve tiopenton enfluran anesteziyelerinin karşılıklı olarak değerlendirilmesi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 17:(S1), 229-235, 1989
- 76-Kay N.H., Uppington J., Sear J.W.; Pharmacokinetics of propofol as an induction agent. *Postgraduate Medical Journal* 61:(S3), 55-57, 1985
- 77-Kayaalp S.O.; *Tıbbi Farmakoloji*. Nüve Matbaası. Cilt 3, 1292-1294, 1982
- 78-Keçik Y., Tüzüner F., Bulucu P.; İndüksiyonda propofol ve tiopenton'un göz içi basıncına etkileri. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 17: (S1),241-243, 1989
- 79-Kingston H.G.G., Kendrick A., Sommer K.M.; Binding of thiopental in neonatal serum. *Anesthesiology*. 72:428-431, 1990
- 80-Kissin I., Motomura S., Aultman D.F.; Inotropic and anesthetic of etomidate and thiopental in dogs. *Anesth. Analg.* 62:961-965, 1983
- 81-Klement W., Arndt J.O.; Pain on injection of propofol; Effects of concentration and diluent. *British Journal of Anaesthesia*. 67:281-284, 1991
- 82-Klement W., Arndt J.O.; Pain on IV. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *British Journal of Anaesthesia*. 66:189-195, 1991

- 83-Kling D., Boldt J., Stertman F.W.; Haemodynamic effects of propofol in comparison to midazolam. A study in patients undergoing coronary artery bypass surgery grafting. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988 A. 0127
- 84-Knell P.J.W, McKean J.F.; An investigation of the pharmacokinetic profile of propofol after administration for induction and maintenance of anaesthesia by repeat bolus doses in patients having spinal anaesthetic block. Postgraduate Medical Journal. 61:(S3),60-61, 1985
- 85-Korfaı G., Aktay S., Kan İ.; Çocuklarda propofol ile induksiyonun özellikleri. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 17:(S1), 226-228. 1989
- 86-Koski E.M.J., Mattila M.A.K.; Continuous infusion of propofol vs. thiopentone as the method of general anesthesia. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988 A. 0039
- 87-Kytta J., Rosenberg P.H.; Comparison of propofol and methohexitone anaesthesia for thermocoagulation therapy of trigeminal neuralgia. Anaesthesia. 43: (S),50-53, 1988
- 88-Lambert A.Q., Mitchell R., Robertson W.R.; Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis, invitro. British Journal of Anaesthesia 57: 505-508, 1985
- 89-Langley M.S., Heel R.C.; Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. Drugs. 35:(4), 334-372 Apr.1988
- 90-Lee J.A., Atkinson R.S.; A synopsis of Anaesthesia 247, 248, 251
- 91-Lawson S., Gent J.P., Goodchild C.S.; Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone; comparison using two tests in laboratory mice. British Journal of Anaesthesia 64:59-63, 1990
- 92-Lindgren L., Yli-Hankala A., Randell T.; Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation; comparison between propofol and thiopentone. British Journal of Anaesthesia 70: 306-310. 1993

- 93-Lombart T.B., Couper J.L.; Propofol as an induction agent for elective caesarean section-a pilot study. 7th Asian Australian Congress of Anaesthesiology. Hong Kong, 20-25, Sep 1986
- 94-Mackenzie N., Grant I.S.; Propofol (Diprivan) for continuous intravenous anaesthesia, A comparison with methohexitone. Postgraduate Medical Journal 61:(S3), 70-75, 1985
- 95-Mattila M.A.K., Koski E.M.J.; Venous sequelae after intra venous propofol (Diprivan)-a comparison with methohexitone in short anaesthesia. Postgraduate Medical Journal 61 (S3) 162-164, 1985
- 96-Merin R.G., I; Propofol causes cardiovascular depression. Anaesthesiology. 72:393-394, 1990
- 97-McKeating K., Bali I.M., Dundee J.W.; The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. Anesthesia. 43: 638-640, 1988
- 98-McPherson R.W., Sell B., Traystman R.J.; Effects of thiopental, fentanyl, and etomidate on upper extremity somatosensory evoked potentials in humans. Anaesthesiology 65; 584-589, 1986
- 99-Milde LN., Milde J.; Preservation of cerebral metabolites by etomidate during incomplete cerebral ischemia in dogs. Anaesthesiology. 65: 272-277, 1986
- 100-Mirakhor R.K.; Heart rate and arterial pressure responses to tracheal intubation following induction of anaesthesia with propofol or thiopental. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988 A. 0154
- 101-Mitterschiffthaler G., Theiner A., Riccabona U.; Is propofol suitable for elderly patients in ambulatory surgery. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988 A. 0022
- 102-Moir D.D.; Obstetric Anaesthesia and Analgesia. Bailliere Tindal-London 150-153
- 103-Monk T.G., Ding Y., Smith I.; Pharmacokinetics and dynamics of propofol sedation. Anesthesiology 75: 3A. Sep. 1991 A314
- 104-Moore J., Bill K.M., Flynn R.J.; A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. Anesthesia. 44:(9), 753-757, Sep 1989

- 105-Morcos WE., Payne J.P.; The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgraduate Medical Journal* 61: (suppl3), 62-63, 1985
- 106-Motsch J., Hutschenreuter K.; Propofol for induction and maintenance of general anaesthesia in children. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988 A. 0810
- 107-Naguib M., Sari-Kouzel A.; Thiopentone-propofol hypnotic synergism in patients. *British journal of Anaesthesia*. 67: 4-6, 1991
- 108-Naguib M., Sari-Kouzel A., Seraj M.; Induction dose-response studies with propofol and thiopentone. *British Journal of Anaesthesia*. 68: 308-310, 1992
- 109-Nakamura K., Hatano Y., Hirakata H.; Direct vasoconstrictor and dilator effects of propofol in isolated dog arteries. *British Journal of Anaesthesia*. 68: 193-197, 1992
- 110-Nebauer A.E., Doenicke A., Hoernecke R.; Does etomidate cause haemolysis?. *British Journal of Anaesthesia* 69: 58-60, 1992
- 111-Nimmo W.S., Smith G.; *Anaesthesia*, Blackwell Scientific Publications. Vol.1, 53, 54, 55, 56, 707, 713 .1989
- 112-Noble D.W., Maclean D., Spence A.A.; Haemodynamic responses of hypertensive patients to induction of anaesthesia with propofol. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988
- 113-Oral U., Tuğrul M., Kesecioğlu J.; Total intravenöz anesteziye propofol uygulaması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 17:(S1), 219-221.1989
- 114-Özmen S., Ökesli S., İlhan N.; Etomidat anesteziinde EEG bulguları. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 20: 27-32, 1992
- 115-Öztekin Ş., Ulusoy B., Kayaaltı B.; Çocuklarda anestezi indüksiyonunda propofol. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 20: 398-400. 1992
- 116-Patrick M.R., Blair I.J., Feneck R.O.; A comparison of the haemodynamic effects of propofol (Diprivan) and thiopentonein patients with coronary artery disease . *Postgraduate Medical Journal* 61 : (suppl.3), 23-27, 1985

- 117-Perçin O.T., Ertok E.; Out patient anesteziye TIVA-propofol ve tiopenton- isofluran'ın karşılıklı olarak değerlendirilmesi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. Uzmanlık Tezi. 1993
- 118-Ponte J., Sadler C.L.; Effect of thiopentone and propofol on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and the cat. *British Journal of Anaesthesia*. 62: 41-45, 1989
- 119-Prys-Roberts C., ; Influence of the induction scheme on the hemodynamic effect of propofol. 9th World Congress of Anaesthesiologists. Washington May 1998
- 120-Ramzanoğlu A., Ertok E., Yücel İ.; Propofol'un göziçi basıncı ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin tiopenton ile karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 17;(S1), 236-240, 1989
- 121-Ravussin P., Guinard P., Ralley F.; Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anesthesia* 43: (suppl), 37-41, 1988
- 122-Reddy B.K., Pizer B., Bull P.T.; Neonatal serum cortisol suppression by etomidate compared with thiopentone, for elective caesarean section. *European Journal of Anaesthesiology*. 5:(3), 171-176 May 1988
- 123-Riou B., Lecarpentier Y., Chemla D.; In vitro effects of etomidate on intrinsic myocardial contractility in the rat. *Anaesthesiology*. 72: 330-3340, 1990
- 124-Robinson F.P., Patterson C.C.; Changes liver function tests after propofol (Diprivan). *Postgraduate Medical Journal* 61:(S3), 160-161, 1985
- 125-Roewer N., Winguth T., Proske D.; Inotropic and electrophysiological effects of propof in isolated ventricular myocardium. *Anaesthesiology* 73: 3A. A 381.Sep.1990
- 126-Runciman W.B., Mather L.E., Selby D.G.; Cardiovascular effects of propofol and thiopentone anaesthesia in the sheep. *British Journal of Anaesthesia*. 65: 353-359, 1990
- 127-Russel G.N., Wright E.L., Fox M.A.; The hemodynamics and pharmacokinetics of propofol in patients undergoing cardiopulmonary bypass procedures. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988

128-Samra S.K., Sorkin L.S.; Enhancement of somatosensory evoked potentials by etomidate in cats; An investigation of its site of action. *Anaesthesiology*. 74: 499-503.

1991

129-Sanders LD., Isaac PA., Yeoman SWA.; Propofol induced anaesthesia, Double-blinded comparison of recovery after anaesthesia induced by propofol or thiopentone. *Anesthesia* 44(3): 200-204, 1989.

130-Scheepstra G.L., Booij L.H., Rutten C.L.; Propofol for induction and maintenance of anaesthesia; Comparison between younger and older patients. *British Journal of Anaesthesia* 61:(1), 54-60, Jan 1989

131-Schüttler J; Plasma catecholamine levels during propofol anaesthesia. 9th World Congress of Anaesthesiologists. Washington May 1988

132-Scientific Session Programme Rationale. 9th World Congress of Anaesthesiologists. Washington May 1988

133-Scott R.P.F., Sounders D., Norman J.; Propofol clinical strategies for preventing the pain of injection. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988

134-Sear J.W., Uppington J., Kay N.H.; Haematological and biochemical changes during anaesthesia with propofol (Diprivan). *Postgraduate Medical Journal* 61;(3), 165-168, 1985

135-Sebel P.S., Lowdon D.; Propofol; A new intravenous anesthetic. *Anaesthesiology*. 71; 260-277, 1989

136-Sellgren J., Biber B., Henrikson B.A.; Effects of propofol, methohexitone and isoflurane on the baroreceptor reflex. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988

137-Servin F., Desmots J.M., Farinotti R.; Pharmacokinetics of propofol administered by continuous infusion in patients with cirrhosis. *Anesthesia*. 43(suppl), 23-24, 1988

138-Smith DS., Keykha MM., O'Neil JJ.; The effects of etomidate, pre-treatment on cerebral high energy metabolites, lactate, and glucose during severe hypoxia in the rat. *Anaesthesiology*. 71; 438-443, 1989

- 139-Stark R.D., Binks S.M., Dutka V.N.; A review of the safety and tolerance of propofol (Diprivan) Postgraduate Medical Journal 61;(S3), 152-156, 1985
- 140-Stephan H., Sonntag H., Schenk H.D.; Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood-flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. British Journal of Anesthesia 58: 969-975, 1986
- 141-Sun S.; İntervenöz anesteziye son gelişmeler ve propofol . Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 17:(S1), 197-198, 1989
- 142-Sun S., Köse Y., Özkara S.; Propofol ile indüksiyon. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 17:(S1), 199-201, 1989
- 143-Sunatrio S., Mulyono I., Anwar A.; Propofol for dilatation and curettage procedure. 9th World Congress of Anaesthesiologists Washington May 1988. A. 0014
- 144-Şentürk Y., Tanrıverdi B., Tomatır E .; Propofol ile kısa süreli anesteziye indüksiyonu ve idamesi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 17:(S1), 206-210, 1989
- 145-Şentürk Y., Topbaş S., Çam M.; Etomidat, midazolam ve propofol'un göziçi basıncına etkilerinin karşılaştırılması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 17(S1). 244-247, 1989
- 146-Şinikoğlu N., Günday I., Karamanlioğlu B.; Propofol'un serum total lipid, kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerine etkisi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 20: 416-418, 1992
- 147-Thornton J.A., Levy C.J.; Techniques of Anaesthesia 249
- 148-Tokat O., Kahveci Ş.F., Doğru M.; Propofol ve tiopenton'un göziçi basıncı üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası.21; 112-115 1993
- 149-Tokat O., Kahveci Ş.F., Özcan B.; Propofol infüzyonunun bazı karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkileri. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 20; 398-400, 1992

- 150-Trakya A., Güven H., İçel E.; Anestezi uygulamasında etomidat ve tiopenton'un kardiovasküler sistem üzerine etkilerinin EKG olarak değerlendirilmesi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 16: 6-12, 1988
- 151-Trakya A., Pamukcu Z., Erman M.; Anestezi indüksiyonunda etomidat ve tiopenton'un karşılıklı değerlendirilmesi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 16; 296-300, 1988
- 152-Tunca P., Yamaç K., Büyükkağnıcı Ü.; Propofol ve tiopenton infüzyonlarının serum transaminazları üzerine etkileri. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 19; 50-52, 1991
- 153-Tüzüner F., Keçik Y., Bilgin S.; Anestezi indüksiyonunda ve devamlılığında propofol. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası. 17;(S1), 211-213, 1989
- 154- Ulusoy B., Kayaaltı B., Yegül İ.; Propofol'ün üst kortikal beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 20; 259-260, 1992
- 155-Vallane J., Korttila K.; Recovery and discharge after long propofol infusion vs isoflurane anaesthesia for ambulatory surgery. Anaesthesiology. 75;3A, Sep. 1991
- 156-Valtonen M., Kanto J., Rosenberg P.; Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarean section. Anesthesia 44(9),758-762, Sep.1989
- 157-Valtonen M., Kanto J., Klossner J.; Anaesthesia for cardioversion; A comparison of propofol and thiopental . 9th World Congress of Anaesthesiologists. Washington May 1988. A 0147
- 158-Vaughan V.C., McKay R.J., Nelson Textbook of Pediatrics W.B. Saunders Company 523. 1975,
- 159-Vermeyen KM., Erpels FA., Bral JE.; Myocardial metabolism during anaesthesia with propofol-low dose fentanyl for coronary bypass surgery. 9th World Congress of Anaesthesiologists. Washington May 1988

- 160-Vohra A., Thomas A.N., Harper N.J.N.; Non-invasive measurement of cardiac output during induction of anaesthesia and tracheal intubation ; thiopentone and propofol compared. *British Journal of Anesthesia*. 67; 64-68, 1991
- 161-Vuyk J., Lemmens H.J.M., Burm A.G.L.; Propofol concentration-effect relationships for hypnosis and eyelid reflex. *Anaesthesiology*. 75; 3A. Sep. 1991
- 162-Weingarten M.; Diprivan for anaesthesia of 1-2 hours duration. 9th World Congress of Anaesthesiologists. Washington May 1988 A. 0021
- 163-White P.F., Mora C.T. Dudek C.; Comparison of fentanyl, thiopentone and propofol for maintenance of anaesthesia during cardiac surgery. 9th World Congress of Anaesthesiologists. Washington May 1988
- 164-Wiebalck A., Vanacker B., Van Aken H.; Quality of induction; A clinical comparison of etomidate-Lipuro and Hypnomidate . *Anaesthesiology*. 73;3A., Sep. 1990
- 165-Yavaşcaoğlu B., Tokat O., Özcan B.; Tiopenton, propofol ve etomidat'ın anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon sırasında hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 20; 284-287, 1992