

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**PROPOFOL İSİSİNİN ENJEKSİYON AĞRISI
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞEVKET ŞENOL AYHAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Feray GÜRİSOY

AYDIN – 2007

TEŞEKKÜR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda 2003 yılından bu yana sürmekte olan uzmanlık eğitimime katkı ve desteklerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Feray GÜRSOY'a, Doç.Dr. Osman Nuri AYDIN'a, Doç.Dr. İbrahim KURT'a, Doç.Dr. M.Nil KAAN'a, Doç.Dr. Bakiye UĞUR'a, Yrd.Doç.Dr. Selda ŞEN'e, Yrd.Doç.Dr. Mustafa OĞURLU'ya teşekkür ederim. Eğitim süresi içerisinde aynı ortamı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım ve ameliyathane çalışanları başta olmak üzere tüm Tıp Fakültesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince ilgi, sevgi ve sonsuz destekleri ile daima yanımda olan sevgili eşim Dr. Mediha AYHAN'a, çocuklarım Merve Sena ve Alp Ünal'a sonsuz teşekkürler.

“İnsanın yininde “ameliyat” yapmak için onu bayıltmak gerekir. Ruhunda yapmak için ayıltmak.”. Özdemir ASAF “Yuvarlağın Köşeleri-Sözcüklerle-Etika”

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR YAZISI.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	16
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	29
SONUÇ.....	38
ÖZET.....	39
SUMMARY.....	41
KAYNAKLAR.....	42

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Birçok ilaç tek başına veya kombine edilerek, bilinç kaybı ve geçici anestezi sağlamak üzere intravenöz olarak kullanılmaktadır. İntravenöz anestezikler hızlı bir şekilde bilinç kaybı oluşturduklarından sıklıkla anestezi indüksiyonunda kullanılırlar. Ayrıca tek veya tekrarlayan dozları, kas gevşemesi gerektirmeyen kısa süreli tanısal ve yoğun bakım girişimleri için sedasyon ve amnezi sağlamada da kullanılırlar. Son yıllarda propofolün total intravenöz anestezi (TİVA) tekniğinde indüksiyon ve idamesinde uygulamalarında kullanımı giderek artmaktadır (1).

Propofol özellikle kısa cerrahi girişimlerde, gününbirlik olgularda, rejyonel anestezi sırasında sedasyon amacıyla ve yoğun bakım hastalarının nöromüsküler ajan kullanmadan yapılacak entübasyon, perkütan trakeotomi, kateter takılması gibi invazif işlemler sırasında sedasyon sağlamak için yaygın olarak kullanılan popüler bir intravenöz anestezik ajandır (1). Ayrıca, status epileptikusun kontrolünde, kaşıntı tedavisinde ve kusmanın önlenmesinde de kullanılabilir (1-4).

Propofol enjeksiyon ağrısı yaygın bir sorundur ve hastaları çok rahatsız edebilir. Anestezi indüksiyonu sırasında yetişkinlerde ağrı insidansı % 28-90 arasında değişir ve şiddetli olabilir (1,3,4). Propofole bağlı enjeksiyon ağrısını azaltmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar; propofole lidokain eklenmesi (5-8), propofolün pH'sının ayarlanması (9), enjeksiyon öncesi alfentanil (10), remifentanil (10), ketamin (11-13), metoklopropamid (14), nafamostat (15), granisetron (16), oral klonidin (17), soğuk salin solüsyonu (18), ketorolak (19,20), tiopental (21), magnezyum sülfat (22,23), efedrin (24) verilmesi; cilde nitrogliserin (25,26), EMLA (27), veya % 60 lidokain bantı uygulanması (28); mikrofiltrasyon (29), çift lümenli kateterler (30); propofölü farklı ısılarda uygulama (31-36); venöz oklüzyon; infüzyon hızı (37); dilüe etme (38,39); değişik konsantrasyonlar (40), taşıyıcı sıvılar (41), uzun ve orta zincirli lipid eklenmesi (42-45); geniş antekübital venlerin kullanılması şeklindedir.

Anestezi uygulaması sırasında çok sayıda ilacın birlikte kullanıldığı bir gerçektir. Ayrıca propofol kullanılacak hastalarda genellikle enjeksiyon ağrısını önlemek veya azaltmak için yandaş ilaç kullanımı gerekmektedir. Bu durumda hem kullanılan ilaç sayısı hem de maliyet artmaktadır. Yandaş ilaç kullanımını ortadan kaldırmak ve maliyeti azaltmak amacıyla hastaya verilecek propofolün sadece ısısının değiştirilmesi ile amaca ulaşılması basit, ucuz ve güvenilir bir yöntem gibi görünmektedir. Üretici firma propofol etkinliğinin 4- 37°C arasında azalmadığını ve ilacın uygulanabileceğini belirtmektedir (31,32). Paket program uygulamaları nedeniyle artan maliyetlerin günümüz koşullarında sorun olduğu bilinmektedir. Bunun yanında propofol ağrısına ısı etkisini araştıran çalışmaların sayısı yetersizdir. Hastaya uygulanan propofolün sadece ısısını değiştirerek ağrının azalması sağlanabilir düşüncesiyle çalışmamız Hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde propofol ısının enjeksiyon ağrısına etkilerini araştırmak üzere planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

PROPOFOL (ICI 35868, Diprivan):

2.1.Tarihçe:

1970’li yılların başında fenolden türemiş bileşiklerin hipnotik özelliklerini araştırmak için yapılan çalışmalar sonucunda 2,6-diisopropilfenol (propofol) geliştirilmiştir. Propofolün anestezi özellikleri ilk olarak Ocak 1973’te Imperial Chemical Industries (ICI) tarafından bildirilmiştir (46).

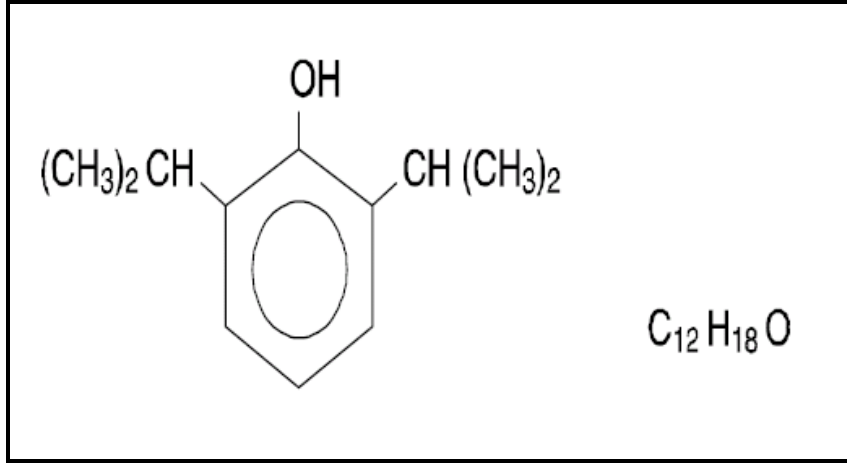
Propofol potent bir anesteziiktir ve insanda kullanılmak için hazırlanan ilk formülleri Cremophor EL içermekte idi (46). Cremophor EL eritici bir ajan olmakla beraber yüksek oranda enjeksiyon ağrısı ve kabul edilemez oranda anaflaktoid reaksiyon oluşturuyordu (47). Bu ilacın piyasadan geri çekilmesine ve yeni formüllerin geliştirilmesine neden olmuştur.

Yeni preparat, uzun zincirli trigliserit içeren %10’luk soya yağından oluşan yağ emülsiyonu şeklinde hazırlanmıştır. Bu preparat ile anestezi özellikler aynı kalarak anaflaktik reaksiyonların oluşması engellenmiştir (46).

Yeni preparatın daha iyi tolere edilmiş fakat soya kaynaklı lipitlerin neden olduğu bazı dezavantajlar ve yüksek oranda oluşturduğu enjeksiyon ağrısı nedeniyle yeni preparatların geliştirilmesi çalışmaları sürdürülmektedir.

2.2.Fizikokimyasal Özellikleri:

Propofol, basit fenol halkası yapısının birbirine yakın iki hidroksil grubunun yerine iki isopropil grubunun orto pozisyonunda yer değiştirmesiyle oluşur. Kimyasal olarak 2,6-diisopropilfenol olarak adlandırılır (Şekil 1) (47). Tek iyonize olabilen fonksiyonel grubu olan hidroksil nedeniyle pKa 11 dir. Bu nedenle solüsyonlarda tuz şeklinde kullanımını uygun değildir (3,47,48). Molekülün kalan kısmı olan benzen halkası ve isopropil yan grupları, yüksek oranda lipofilik (logP = 4,16) özellikte olmasını sağlar (47).



Şekil 1. Propofolun kimyasal yapısı, 2,6-diisopropilfenol

Bu alkilfenolün yan zincir uzunluğunun değiştirilmesi potens, induksiyon ve derlenme özelliklerini etkiler (4). Molekül ağırlığı 178,27 daltondur ve oda ısısında renksizdir (3,48).

Yüzde 1'lik propofol emülsiyonun her bir mililitresi 10 mg propofol, 100 mg soya fasulyesi yağı, 12 mg yumurta lesitini, 22,5 mg gliserol içerir (3,48,49). Enjekte edilecek emülsiyon izotoniktir ve pH'sı 7-8,5'tir (3,48). Oda ısısında saklanmalı, dondurulmamalı ve kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır (1,48,49). Propofol % 1 Fresenius (Fresenius Kabi Austria GmbH) antimikrobiyal madde içermemektedir (49).

Daha önce yapılan çalışmalar sırasında, araştırmacılar üretici firma ile görüşerek propofolün dondurulmamak koşuluyla 25°C altında herhangi bir ısıda saklanabileceği ve uygulanabileceği konusunda onay almışlardır (31). Ayrıca araştırmacılar üretici firmadan propofolün 30°C'de bir hafta, 40°C'de 24 saat stabil olduğu bilgisine ulaşmışlardır (32). Isıtıcı ve soğutucuda ampul şeklinde saklamak ve uygulamadan hemen önce enjektöre çekmek kontaminasyonu önlemek açısından önemlidir.

2.3.Farmakokinetik:

Propofolün geniş aralıklı dozlarda ve devamlı infüzyon sonrasındaki farmakokinetiği birçok araştırmacı tarafından araştırılması sonucu iki ve üç kompartman modeli tanımlanmıştır. Üç doğrusal kompartman modeli plazma, hızlı ve yavaş eşitlenen dokulardan oluşur.

İntravenöz tek bir bolus enjeksiyonu takiben tüm kanda propofol seviyeleri tekrar dağılım ve atılım nedeniyle çok hızlı düşer. Başlangıç dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır. İki kompartman modeli kullanan çalışmalarda atılım yarı ömrü 1-3 saat arasında değişir. Üç kompartman modelini kullanan çalışmalarda başlangıç ve yavaş dağılım yarı ömürleri sırasıyla 1-8 dakika ve 30-70 dakika, atılım yarı ömrü 4-23,5 saattir. Bu uzun atılım yarı ömrü sınırlı perfüze olan derin kompartmanı gösterir ki propofolün merkez kompartmana geri dönüşünün yavaş olmasına bağlıdır. Propofolün merkez kompartmandan çok hızlı klirensinden dolayı bu derin kompartmandan propofolün yavaş geri dönüşü propofol konsantrasyonundaki başlangıçtaki hızlı düşüşe çok az katkıda bulunur. Sekiz saate kadar olan propofol infüzyonunun durum duyarlı yarı ömrü 40 dakikadan azdır. Anestezi veya sedasyonu takiben uyanıklık için konsantrasyonda gereken düşme genellikle % 50'den azdır. Propofolden kurtulma uzamış infüzyonu takiben dahi hızlı olabilmektedir. Merkez kompartman dağılım hacmi 20-40 L ve kararlı durum dağılım hacmi 150-700 L olarak hesaplanmıştır (46).

Propofolün insanlarda ve hayvanlarda aşırı metabolize olduğu ve uygulanan dozun % 88'i idrarda konjugatlar şeklinde gösterilmiştir (50). Karaciğerdeki bu hızlı metabolizma, propofolün glukuronit ve sülfatla konjugasyonu sonucu böbreklerden atılabilen suda eriyen bileşikler oluşturur (1,4,46,50). Uygulanan dozun yaklaşık % 40'ı glukuronid, % 60'ı sülfat ile konjüge olur (50). Propofolün % 1'den azı değişmeden idrarla ve sadece % 2'si feçesle atılır. Propofol metabolitleri inaktiftir (46).

Propofolün klirensi 1,5-2 L/dk gibi oldukça yüksektir. Propofol klirensinin hepatik kan akımından fazla olması ekstrahepatik metabolizmayı veya böbrek dışı atılımın varlığını düşündürür (4,46,50). Karaciğer hastalıklarında kararlı durum ve merkez kompartman hacimlerinde büyüme olmakta, klirens değişmezken atılım yarı ömrü hafifçe uzamaktadır. Orta düzeyde siroz ile propofolün farmakokinetiği etkilenmemektedir (4).

Propofolün farmakokinetiği cinsiyet, yaş, ağırlık, önceki hastalıklar ve birlikte verilen ilaç uygulamaları gibi birçok faktör tarafından değiştirilir. Kadınlar daha fazla dağılım hacmine ve daha fazla klirens oranına sahiptir, ancak erkeklerde ve kadınlarda atılım yarı ömrü benzerdir. Yaşlılarda klirens azalmıştır, ancak merkez dağılım hacmi daha küçüktür ve daha düşük indüksiyon dozu gerekir. Çocuklar % 50 daha büyük merkez dağılım hacmine ve % 25

daha hızlı klirens sahiptir (46). Propofol % 98 oranında proteinlere bağlanır (1,2).

Propofol metabolitleri başlıca idrarla atılmakla birlikte, böbrek hastalıklarında ilacın farmakokinetiği ve klirensi etkilenmez. Propofol infüzyonu yapılan hastalarda bazen kinol metaboliti varlığına bağlı olarak yeşil renkli idrar görülebilir (1,51).

2.4.Organ Sistemleri Üzerine Etkileri:

2.4.1. Santral sinir sistemi üzerine etkileri:

Propofol hipnotik bir ilaçtır. Bu etkisinin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bulgular GABA aktivasyonlu klor kanallarını arttırmak yoluyla etki ettiğini işaret etmektedir ve bu etki geri dönüşlüdür (4,46).

Etkisi hızlı başlar ve 2-2,5 mg/kg'lık dozu bir kol beyin dolaşım zamanında bilinç kaybına neden olur (1,4,46). Yaş propofolün ED₉₅ indüksiyon dozunu belirgin olarak etkiler. 2 yaşından küçüklerde indüksiyon dozu yükselirken (ED₉₅ 2,88 mg/kg) yaşın artması ile azalır. Propofolün subhipnotik dozları sedasyon ve amnezi sağlar (1,46). Kısa cerrahi girişimleri takiben mizaçta değişiklik yapabilir. Propofol uygulanmasından sonra hallüsinasyon, seksüel fantaziler bildirilmiştir (46). İndüksiyona bazen, subkortikal glisin antagonizmasına bağlı olarak kas seğirmesi, spontan hareketler, opistotonus ve hıçkırık gibi eksitator fenomenler eşlik edebilir (1,2,4). Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetleri taklit edebilmelerine rağmen, propofolün öncelikli antikonvülzan etkileri status epileptikusun sonlandırılmasında başarıyla kullanılır ve epileptik hastalara güvenle uygulanabilir (2,3). Propofolün EEG üzerine etkisi, 2,5 mg/kg infüzyon sonrası değerlendirilmiş ve α ritminde başlangıçtaki artışı takiben δ ve θ frekanslarında kayma gösterilmiştir. Yüksek infüzyon hızları burst baskılanması oluşturur.

Son zamanlarda tekrarlayan uygulamalar ve uzamış infüzyon sonrası propofole tolerans geliştiği bildirilmiştir. Tek bir uygulama sırasında akut tolerans varlığı bildirilmemiştir. İlaveten propofole bağımlılık da bildirilmiştir (46).

Propofol somatosensoryal uyarı potansiyellerinin erken komponentlerinin amplitüdlerini düşürür. Diğer anesteziyelere benzer şekilde beyin sapı işitsel uyarı potansiyellerini değiştirmez. Doza ve konsantrasyona bağlı olarak kortikal işitsel potansiyellerin amplitüdünde azalma, latansında uzamaya yol açar (46).

Propofol hem normal hem de artmış kafa içi basıncını (KİB) düşürür. Serebral kan akımını azaltır (3,4,46). Kafa içi basıncı (KİB) normal hastalarda serebral perfüzyon basıncında % 10 gibi az bir düşme ile beraber KİB'da % 30 düşmeye neden olur. CO₂ ve otheregölasyona normal serebral reaktivite propofol infüzyonu sırasında korunur. Kafa içi basıncı artmış hastalarda, serebral perfüzyon basıncında belirgin düşme ile beraber KİB %30-50 azalır. Bu yüzden yararlı değildir. Propofol CMRO₂ % 30 azaltır (46). Kafa içi basıncı artmış hastalarda ortalama arter basıncı desteklenmediği takdirde, propofol beyin perfüzyon basıncında önemli bir düşüşe (<50 mmHg) neden olabilir. Fokal ve akut iskemi sürecince propofol, halotan ve tiyopentalle aynı düzeylerde serebral koruyucu etki sağlamaktadır (4).

Propofol göz içi basıncını (GİB) % 30-40 oranında düşürür. Göz içi basıncında süksinil kolin ve endotrakeal entübasyona karşı oluşan ikincil artışı ikinci düşük doz propofol etkili şekilde önler (1,3,46).

Propofol subhipnotik dozlarda belirgin kusmayı önleyici etkisi nedeniyle, günöbirlik anestezide tercih edilmektedir (2,4). 10 mg'lık bolus dozu ile postoperatif bulantıyı başarılı şekilde tedavi ederken, 1mg/kg/saat dozunda infüzyonu kemoterapiyi takiben mükemmel antiemetik etki oluşturur (46).

Propofolün antianaljezik etkisi yoktur (1,46).

2.4.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri:

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine etkisi esas olarak depresyondur (1,2,4,46). Propofolün en belirgin etkisi anestezisi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncını düşürmektir. Arteriyel kan basıncında sistemik vasküler direnç (SVR), kardiyak kontraktilite ve önyükte azalmaya bağlı düşmeye neden olur. Buna santral yolla sempatik vazokonstriktör aktiviteyi azaltıcı ve vagal aktiviteyi arttırıcı etkisi sonucu gelişen kalp hızında hafif azalmanın da katkısı olabilir (1,4,46). Vagotonik etkisi indüksiyondan önce verilen atropin veya glikopirolat ile önlenabilir (1). Myokardiyal depressan etkisi ve vazodilatasyon, doza ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Propofolün vazodilatatör etkisi, sempatik aktivitede azalma ve düz kaslarda hücre içi Ca⁺⁺ mobilizasyonuna direkt etkisi ile oluşur. Kardiyovasküler hastalık varlığından bağımsız olarak 2-2,5 mg/kg indüksiyon dozu sistolik kan basıncında

kontrol değerine göre % 25-40 oranında düşmeye neden olabilir. Benzer değişiklikler diyastolik ve ortalama kan basınçlarında da görülür (46). Sistolik ve diyastolik basınçlarda düşme 1 dakika içinde belirginleşir, en az 5 dakika sürer (1). Arteriyel basınçta düşme kardiyak output (CO) ve kardiyak indekste (CI) % 15-25 düşme ile beraberdir (1,4,46). Sol ventrikül atım iş indeksi de % 30 düşer. Ancak hipotansiyon laringoskopi ve entübasyon ile oluşan uyarı ile geri çevrilir (4). Hipotansiyonu şiddetlendiren faktörler; yüksek doz, hızlı enjeksiyon, tekrarlayan dozlar ve ileri yaştır. Propofol, özellikle normokarbi veya hipokarbi durumlarında hipotansiyona normal aratriyel barorefleks cevabı belirgin olarak bozar (4).

Kapak hastalığı olan hastalarda önyük ve ardyükün her ikisinin de düşmesi sonucu pulmoner arter ve pulmoner kapiller kama basıncı azalır (46).

Propofolün indüksiyon dozu sonrası kalp hızı belirgin olarak değişmez. Bu barorefleksin propofol tarafından yeniden ayarlanması veya inhibe edilmesini işaret etmektedir. Böylece hipotansiyona taşikardik cevapta azalma olur (46). Nadiren, önyükteki ani azalma vagal yollu refleks bradikardiye neden olabilir. Kalp hızı ve debisindeki değişiklikler genellikle geçici ve sağlıklı kişilerde önemsizdir. Ancak özellikle ileri yaştaki, negatif kronotropik ilaç alan veya okülokardiyak refleksi ile ilişkili cerrahi geçirecek hastalarda asistoli oluşturacak kadar ağır olabilir (4).

Propofol ile anestezi idamesi sırasında sistolik basınç indüksiyon öncesi düzeylere göre % 20-30 arasında düşük kalmaktadır. Yüz µg/kg/dk propofol infüzyonu yapılan hastalara oda havası solumasına izin verilirse SVR % 30 gibi belirgin olarak düşerken, CI ve atım indeksi değişmez. Zıt olarak cerrahi sırasında bir opioid premedikasyonunun ardından N₂O ve propofol infüzyonu (54-108 µg/kg/dk) ile idame edilen hastalarda SVR referans değere göre belirgin düşmez. Propofolün SVR etkilerindeki bu değişiklikler N₂O varlığı ve cerrahi uyarı sonucu olabilmektedir. Propofol infüzyon hızının iki katına çıkarılması arteriyel kan basıncındaki düşmeyi % 10 gibi hafif bir oranda potansiyalize eder (46).

Ventriküler fonksiyonu bozuk olan hastalarda, ventriküler dolun basınçları ve kontraktilitedeki azalmaya bağlı olarak kalp debisinde belirgin düşme olabilir (46).

Propofol miyokardiyal oksijen tüketimi ve koroner kan akımını aynı oranlarda azaltır ki bu global olarak miyokardiyal O₂ sunum/ihtiyaç oranını korur (46). Ancak bazı hastalarda

koroner sinüs laktat üretimi artar (4). Bu, miyokardiyal oksijen sağlanması ve gereksinimi arasında bölgesel bir uyumsuzluğu gösterir (4).

2.4.3. Solunum sistemi üzerine etkileri:

Propofol güçlü bir solunum depressanıdır ve sıklıkla indüksiyon dozlarını takiben önce tidal hacimde azalma ve sonra da apneye neden olur. Ancak genellikle apnenin başlangıcı belirgin tidal volüm azalması ve taşınmeden daha önde gelir (4,46). 2,5 mg/kg indüksiyon dozunu takiben solunum sayısı 2 dakika boyunca, dakika hacmi ise 4 dakikaya kadar belirgin olarak azalır. Bu durum propofolün uzamış etkilerinin solunum sayısından çok tidal volüm üzerine olduğunu gösterir. Apne görülmesinin insidansı ve süresi doza, enjeksiyon hızına ve öncesinde yapılan premedikasyona bağlıdır. Propofolün indüksiyon dozu % 25-30 oranında apne ile sonuçlanır (46). Propofol ile oluşan apne 30 saniyeden daha uzun süren uzamış apne görülebilir. Propofolle görülen uzamış apne insidansı, premedikasyonda veya indüksiyonda opioid kullanıldığında, diğer yaygın kullanılan intravenöz indüksiyon ajanlarına göre daha fazladır (46).

Subanestezi dozlarında bilinçli sedasyon için kullanıldığında dahi propofol infüzyonu hipoksik ventilatuar güdüyü inhibe ederek, hiperkarbiye normal cevabi baskılar. Çene ve farenks kaslarını gevşetmesi ve üst hava yolu reflekslerinin baskılanması, paralizinin olmadığı durumlarda, entübasyon veya larengeal maske yerleştirilmesi sırasında yararlı olabilmektedir. Laringospazm, öksürük, hıçkırık görülmez ve airway iyi tolere edilir (1).

Propofol nadiren histamin salınımına yol açabilmekle birlikte, astmatik ve astmatik olmayan hastalarda barbitüratlar ve etomidatla karşılaştırıldığında wheezing insidansı daha düşüktür ve astmatik hastalarda kontrendike değildir (4,46). KOAH hastalarında bronkodilatasyona neden olur. Ancak halotanın özelliği olan bronkodilatasyon düzeylerine ulaşamaz (46).

2.4.4. Diğer etkileri:

Propofol nondepolarizan ve depolarizan nöromusküler blokerlerin yaptığı nöromusküler blokajı potansiyalize etmez. Uyarılmış elektromiyogram veya seğirme gerginliği üzerine etki

oluşturmaz. Bununla birlikte sadece propofol kullanılması sonrası uygun entübasyon koşullarının sağlandığı bildirilmiştir (46).

Malign hipertermiyi tetiklemediğinden bu durumdaki hastalar için tercih edilecek anestezi olarak öngörülebilir (46).

Tek doz veya uzamış infüzyonu sonrasında kortikosteroid sentezi etkilenmez ve ACTH uyarısına normal cevabı etkilemez (46).

Emülsiyon formundaki propofol hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonları değiştirmez. Bununla birlikte lipid emülsiyon invitro trombosit agregasyonunu azaltabilir.

İnsanların büyük kısmında propofol histamin salınımını tetiklemez (1,4). Bununla birlikte önceden alerjik cevap öyküsü olan veya birçok ilaç alerjisine sahip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (46).

Subhipnotik dozda propofol spinal opioid uygulanmasına ve kolestatik sarılığa bağlı kaşıntıyı önler (46).

2.5.Klinik Kullanımı:

Propofol, anestezi indüksiyonunda, idamesinde; yoğun bakımda, tanısal işlemler ve bölgesel anestezi sırasında sedasyon ve özellikle gününbirlik olgularda anestezi amacıyla diğer ajanlarla veya tek başına kullanılabilir.

2.5.1.Anestezi İndüksiyonu:

Tek doz propofol hastaların çoğunda anestezi indüksiyonunda kabul edilebilir sonuçlar oluşturur. Farmakokinetik özellikleri nedeniyle gününbirlik anestezide tercih edilecek ilaçtır. Laringeal ve faringeal refleksleri baskıladığından LMA uygulanacak hastalarda optimal şartlar oluşturur (51).

Yaşın artması ile anestezi indüksiyonu için gereken propofol dozu azalır (1,46,51). İndüksiyonda ilacın yavaş uygulanması kardiyovasküler ve solunumsal etkilerini en aza indirir (51).

2.5.2. Anestezi İdamesi:

Farmakokinetik özellikleri nedeniyle hızlı derlenme sağlaması anestezi idamesinde barbitürlara göre üstünlük sağlar. Anestezi idamesinde, propofol aralıklı dozlar veya devamlı infüzyon şeklinde verilebilir (1,46,51).

Total intravenöz anestezi (TIVA) : TIVA amacıyla oksijen/hava, O₂/N₂O karışımı ve opioidler ile beraber kullanılabilir (1). Yeterli bir indüksiyon dozunu takiben gerekli zaman aralıklarında ek dozlar verilebilir. Bu dozların sık olarak verilmesi gerektiğinden, yeterli propofol plazma konsantrasyonuna ulaşmak için devamlı infüzyon uygulayıcı için daha uygundur (46).

İnfüzyon hızı kişisel ihtiyaç ve cerrahi uyarıya göre ayarlanır. Operasyon süresince cerrahi uyarının düzeyi sabit olmadığından cerrahi ihtiyaçlara bağlı olarak gerekli anestezik madde kan düzeyi inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi değişiklik gösterir. Kan düzeyini metabolik hız, yaş, hastanın fizyolojik durumu, enzim indüksiyonu veya inhibisyonu gibi birçok faktör etkiler (46).

Target Controlled Infusions (TCI) : Bilgisayarlı ilaç verme sistemlerinin bir farmakokinetik modelle birleştirilmesi ve yaş, ağırlık, istenen plazma konsantrasyonu parametrelerinin bu alete yüklenmesi ile geliştirilen bir sistemle istenen plazma düzeyi ilacın infüzyon dozu ayarlanarak sağlanır ve sürdürülür. Cerrahi anestezi idamesi için kan düzeyi genellikle 4-8 µg/ml arasında değişir. Bunun için hedeflenen plazma konsantrasyonun değiştirilmesi yeterli olduğundan, TCI kullanımını diğer tekniklere göre daha kolaydır (51).

2.5.3. Sedasyon:

Propofol bölgesel anestezi altında cerrahi uygulanan hastaların sedasyonunda, tanısal radyolojik işlemler veya manyetik rezonans görüntüleme sırasında, yoğun bakımda yapılacak invazif girişimler sırasında ve mekanik ventilasyon uygulanan hastaların sedasyonunda kullanılabilir ideal bir ajandır (46,51).

Propofol hasta kontrollü sedasyonda başarı ile kullanılabilir (46).

2.6.Propofol Enjeksiyon Ağrısının Mekanizmaları:

Propofol enjeksiyon ağrısı insidansını birçok faktör etkilemektedir. Bunlar arasında enjeksiyon yeri, venin boyutu, enjeksiyon hızı, aköz fazdaki propofol konsantrasyonu ve kanın tamponlayıcı etkisi sayılabilir. Diğer önemli faktörler ise intravenöz taşıyıcı sıvının hızı, propofolün ısısı, enjektör materyali ve birlikte lokal anestezipler ve opioidler gibi ilaçların kullanımınıdır (1-4,46).

Propofol enjeksiyon ağrısı hemen veya gecikmiş olabilir. Hemen olan ağrı direkt iritan etkinin sonucu olabilirken, gecikmiş ağrı kinin kaskadı yoluyla indirekt etki ile olabilir. Gecikmiş ağrı 10-20 saniye arasında olmaktadır. Propofol enjeksiyon ağrısının sebepleri belirsizdir ve öne sürülen birçok mekanizma vardır. Klement ve Arndt (39) bazı anestezi ajanlarının enjeksiyon ağrısını, onların formülasyonlarının pH veya osmolaliteilerinin fizyolojik olmamasına bağlamışlardır. Ağrının infüzyon esnasında 1.0 osmol/kg ve hızlı enjeksiyon sırasında 3.0 osmol/kg verilmesiyle görüldüğünü bildirmişlerdir. pH'sı 4'ten az olan asid ve pH'sı 11'den fazla olan alkali solüsyonlar ağrıyı uyarırlar. Ağrı latansının osmolalite, asidite veya alkaliliğin artması ile azaldığını göstermişlerdir. Solüsyonun osmolar konsantrasyonu ve pH'sı birlikte yüzeysel el venlerinin intiması ile temas ederek ağrının oluşmasına neden olan faktörler olarak saptanmıştır. Ağrının derecesi, aynı zamanda enjekte edilen volüme ve vendeki kan akımına bağlıdır. Aynı zamanda vendeki olan ağrı hissini ven duvarında bulunan nöral elementlerden veya media ve intima arasında sonlanan serbest afferent sinirlerden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Ağrıyı ileten aksonlar miyelinli A Delta grubuna ait olabilir. Etomidate (5.0 osmol/kg) ve diazepam (7.8 osmol/kg) yüksek osmolaliteli intravenöz ilaçlara örnektir. Bu iki ilacın enjeksiyon ağrısının bu yüksek osmolalite nedeniyle olduğu düşünülmekteydi. Bu görüşe uygun olarak enjeksiyon ağrısı insidansını % 1'den az oranlara düşüren kana yakın osmolaliteye sahip oldukları yeni formülasyonları üretilmiştir. Bununla birlikte propofol hemen hemen izotonik olup, hiperosmolar değildir ve pH'sı 6-8,5 arasındadır. Bu teori bu nedenle propofol enjeksiyonunun oluşturduğu ağrıyı açıklayamaz (3).

Antekübital fossadaki geniş venlere yapılan propofol enjeksiyonu sırasında ağrı insidansının fazla olmaması ven boyutunun önemini vurgulamıştır. Bu muhtemelen ilacın ven lümenindeki kan akımının orta kısmına enjekte edilmesine ve yüksek konsantrasyonlu ilacın

duyarlı ven duvarıyla temasının en az olmasına neden olur. Bunun dışında ilaç kan tarafından efektif olarak tamponlanır ve serbestçe kana karışır. Bir diğer önemli faktör propofol enjeksiyonunda ven duvarına maruziyetin süresidir. Propofolün yavaş enjeksiyonunun hızlı enjeksiyondan daha fazla ağrıya neden olduğuna dikkat çekilmiştir. Belki de ilacın hızlı enjeksiyonu venden ilacın hızla temizlenmesine ve yerinin kanla doldurulmasına neden olur. Aynı zamanda propofol enjeksiyon ağrısında değişiklikler de gözlenmiştir. Ağrıya muhtemelen indirekt iritan etki yoluyla salınan mediyatörlerin, direkt iritan etkiden daha fazla neden olduğunu önerilmiştir. Bunun yanında propofol emülsiyonunun aktif kısmı vasküler endotelyum ile temas ettiği zaman, kinin kaskadından kininojen gibi mediyatörlerin salınımına neden olur ve ağrının uyarılması ile sonuçlanır. Bu nedenle hafifçe gecikmiş ağrı hissi, direkt etkinin sonucu olan ani ağrı hissi ile karşılaştırılabilir (3).

Klement ve Arndt (39) ağrının aköz fazdaki propofol konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu; formülasyonun ise neden olmadığını, çünkü propofol hemen hemen fizyolojik osmolalite (0,303 osmol/kg) ve pH'ya sahip olduğunu savunmuşlardır. Onlar ağrı şiddetinin propofol konsantrasyonunun artması ile arttığını göstermişler. Glikoz ile dilüe edilen solüsyonun konsantrasyonu intralipid ile dilüe edilene göre daha fazladır. İntralipid ile aköz fazdaki propofol konsantrasyonunun azaltılması ile enjeksiyon ağrısı azalır. Doenicke ve arkadaşları (43) aköz fazdaki propofol konsantrasyonunun, propofol enjeksiyon ağrısı için önemli bir değişken olabileceği hipotezini kurmuşlardır. İn vitro incelemelerin sonuçları göstermiştir ki propofolün aköz fazdaki konsantrasyonu 18,57 µg/mL değeri nedeniyle rölatif olarak yüksektir ki bu aktif komponentin lipide tam olarak çözülmediğini gösterir.

Propofol emülsiyon preparatlarında ilaç dıştaki aköz faz ve içteki lipid faz olarak iki faz arasında değişik oranda dağılır. Bir bolus enjeksiyonda sadece dış aköz faz venin intiması ile temasa geçer. Bu nedenle aköz fazdaki ilaç konsantrasyonu venöz ağrıya sebep olan faktör olabilir (3).

Propofol tüm diğer fenoller gibi cildi ve muköz membranları tahriş eder. Böylece propofol preparatlarının bolus enjeksiyonu ağrı sebebi olarak beklenebilir. Propofolün lipid içeriğinin arttırılması suretiyle aköz fazdaki propofol konsantrasyonu azaltılarak propofol enjeksiyonu ile ilişkili ağrı insidansının azaltılabileceğini savunulmuştur (3).

2.7.İlaç etkileşimleri:

Fentanil uygulanmasının propofol farmakokinetik parametreleri üzerine etkisi tartışmalıdır (2,46). Bazı çalışmalar fentanilin kompartmanlar arası ve tüm vücut klirensini dağılım hacminde olduğu gibi azalttığını ileri sürmüştür. Tek bir çalışmada, her iki ilacın tek dozu sonrası fentanil propofolün farmakokinetiğini değiştirmemiştir. İnsan hepatositlerinde yapılan invitro çalışmada propofol doza bağlı olarak sufentanil ve alfentanilin her ikisinin enzimatik degradasyonunu inhibe etmiştir (46).

Opioidler, benzodiazepinler, anestezikler, alkol ve fenotiazinler ile birlikte kullanıldığında propofolün sedatif ve anestezik etkileri arttığından doz azaltılması gerekebilir. Ayrıca sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı ile kardiyak outputta belirgin düşmeye neden olur (48,49,53). Bununla birlikte premedikasyon, anestezi ve sedasyon için yaygın olarak kullanılan ilaçlar (nöromuskuler blokerler, inhalasyon ajanları, analjezikler ve lokal anestezikler vb.) ile belirgin olumsuz etkileşmesi yoktur (48).

Propofol, depolarizan ve nondepolarizan nöromuskuler blokerlerin etkilerinin başlangıç ve etki süreleri ile güçlerini klinik olarak belirgin olarak değiştirmez (4,48).

Desipramin, paroksetin, sertralin, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar sitokrom enzim inhibisyonu yoluyla propofol düzeylerini/etkilerini arttırabilirler (53).

Propofol enjektör veya infüzyon torbası içinde başka ilaçlarla karıştırılarak verilmemelidir (49). Propofol dilüe edilmeden veya infüzyon için sadece %5 Dekstroz veya %0,9 Sodyum klorür intravenöz infüzyon solüsyonu ile PVC infüzyon torbaları ya da cam şişeleri içinde dilüe edilerek kullanılabilir. Dilüsyon oranı 1:5 oranını aşmamalıdır. Uygulamadan hemen önce aseptik olarak hazırlanmalı ve hazırlandıktan sonraki altı saat içinde kullanılmalıdır (49).

Propofol aynı intravenöz kateterden kan veya plazma ile birlikte verilmemelidir. Çünkü geçimlilikleri tespit edilmemiştir. İnvitro testler emülsiyonun globuler komponenti ile insan ve

hayvan kan ve plazma serumu arasında agregasyonu göstermiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir (48)

2.8. Kontrendikasyonlar, Uyarılar ve Yan Etkiler:

Propofol veya emülsiyon içeriklerinden herhangi birine hipersensitivitesi olanlar ile genel anestezi veya sedasyonun kontrendike olduğu hastalarda kullanılmamalıdır.

Propofol anestezi ve yoğun bakım hastalarında eğitimli kişiler tarafından uygulanmalıdır. Ortamda oksijen desteği, entübasyon araçları ve ventilasyon malzemesi bulundurulmalı ve klinik olarak gerekli ise hastaya oksijen desteği verilmelidir. Yaşlı, düşükün veya ASA III-IV grubu hastalarda genel anestezi veya sedasyon için hızlı tek veya tekrarlayan bolus uygulamalardan kaçınılmalıdır. Böylelikle hipotansiyonu da içeren kardiyorespiratuar depresyon, apne, hava yolu tıkanıklığı ve/veya oksijen desatürasyonu en aza indirilir (48,49). Sedasyon hastaları, cerrahi işlem veya tanısal girişimler uygulanmadan önce kan basıncı, kalp hızı ve O₂ satürasyonunu içeren monitörizyon yapılmalı ve hasta deneyimli personel tarafından sürekli izlenmelidir.

Gebelikte risk faktör sınıfı B'dir (48,53). Diğer genel anestezi ajanları gibi plasentayı geçerek neonatal depresyon neden olabileceğinden dolayı obstetrik anestezide sezeryanda dahil olmak üzere yüksek dozlarda önerilmemektedir. Emziren annelere de önerilmemektedir. Çünkü süte geçtiği bildirilmiştir ve propofolün düşük dozlarının oral emiliminin etkileri bilinmemektedir (48,49).

Propofol uygulaması sırasında birçok istenmeyen etki oluşabilir. Bunlar hipotansiyon, aritmi, bradikardi, apne, hıçkırık, bronkospazm, bulantı-kusma, enjeksiyon yerinde ağrıdır. Ayrıca indüksiyon sırasında çocuklarda daha fazla olmak üzere istemsiz hareketler görülebilir. Bunlar distonik ve subkortikal kökenli olup, kortikal bir epileptik aktivite söz konusu değildir. Bu miyotonik etkiler ellerde ve ayaklarda seğirmeler gibi minör, konvülziyon benzeri veya opustatonus gibi majör formda olabilirler. Bu etkiler Distrofia Myotonicalı hastalar dışında hayatı tehdit etmezler ve indüksiyon dozunun biraz arttırılması ile önlenirler (1,2,46,53).

Uygulanan vende tromboz ve flebit nadir görülür (44,46). Anafilaksi çok nadirdir (2).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde etik kurul onayı ve hastalardan yazılı onam alındıktan sonra Aralık-2006 ile Nisan-2007 tarihleri arasında prospektif, randomize, tek kör olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya ASA I-II, 18-65 yaş arasında genel anestezi altında planlanmış cerrahi uygulanacak hastalar dahil edildi. Hasta dışlama kriterleri; gebe ve emzirme dönemindeki kadınlar, epilepsi, kardiyak iletim bozukluğu, lipid metabolizma bozukluğu öyküsü olanlar, antiaritmik veya analjezik kullananlar ile propofol ve eklerine alerjisi olan hastalar olarak belirlendi.

Random Allocation Software Version 1.0 (May 2004) yazılım programı ile toplam 150 kadın ve 150 erkek hasta, her ısı grubunda 50 kadın ve 50 erkek olacak şekilde rasgele olarak dağıtılarak 3 grup oluşturuldu.

1. Grup soğuk [n=100]: Soğuk “04-10 °C” Propofol 2,5 mg/kg, (n=50 kadın {grup IK}, n=50 erkek {grup IE})
2. Grup oda ısısı [n=100]: Ameliyathane oda ısısı “18-26 °C” Propofol 2,5 mg/kg, (n=50 kadın {IİK}, n=50 erkek {grup IIE})
3. Grup vücut ısısı [n=100]: Vücut ısısı “34-38 °C” Propofol 2,5 mg/kg, (n=50 kadın {grup IIIK}, n=50 erkek {grup IIIE})

Soğuk grubundaki hastalara uygulanacak Propofol %1 ampuller ameliyathanede bulunan buzdolabında 4-8°C sıcaklık aralığında saklandı ve hastaya uygulanmadan hemen önce çıkarılarak enjektöre çekildi ve uygulandı. Sıcak grubundaki hastalara uygulanacak Propofol %1 ampuller ameliyathanede bulunan kuru hava serum ısıtma cihazında 36-38°C sıcaklık aralığında saklandı ve hastaya uygulanmadan hemen önce çıkarılarak enjektöre çekildi ve uygulandı. Ameliyathane oda ısısı grubundaki hastalara uygulanacak Propofol %1 ampuller ameliyathanede 18-26°C sıcaklık aralığında saklandı ve hastaya uygulanmadan hemen önce çıkarılarak enjektöre çekildi ve uygulandı. Buzdolabının, ısıtıcının ve odanın ısıları düzenli aralıklarla kontrol edildi. Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra elektrokardiyografi, noninvaziv kan basıncı ve nabız oksimetresi monitorizasyonu yapıldıktan sonra el sırtından

20 G branül ile damar yolu açıldı. Kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basınçları (SAB), diyastolik kan basınçları (DAB), ortalama arter kan basınçları (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) bazal değerleri ölçülerek kaydedildi.

Anestezi indüksiyonunda hastanın dahil olduğu gruba göre uygun ısıda %1'lik Propofol 2.5 mg/kg dozunda toplam bir dakikada intravenöz verildi. Enjeksiyonun başlamasını takiben 15.saniyede hastanın kendiliğinden ağrı şikayeti veya belirtisi olmadığında, ağrısı sorgulandı. İlacın enjeksiyonu bitinceye kadar gözlenen bulgular kaydedildi ve en yüksek ağrı skoru kaydedildi (Tablo 3.1). Skorlama sisteminde literatürde mevcut olan tanımlamalardan yararlanıldı (5,31).

Tablo 3.1. Ağrı skorlaması

Ağrı Skoru	Ağrının Şiddeti	Tanımlama
0	Yok	Ağrı Yok (Sorulduğunda ağrı olmaması, 15 sn. sonra)
1	Hafif	Sorulduğunda ağrı olması (15 sn. sonra)
2	Orta	Spontan ağrı şikayeti
3	Şiddetli	Spontan ağrı şikayeti ile beraber yüz buruşturma ve el çekme olması

Ayrıca indüksiyon sırasında 1., 2., 3. dakikalarda KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂ ölçülerek kaydedildi.

Çalışmadaki istatistiksel analizler “SPSS 11.0 For Windows” (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı ile yapıldı. Gruplar arası ortalamaların değerlendirilmesinde ANOVA, grup içi ortalamaların karşılaştırılmasında Student t testi, ikili grup karşılaştırılmasında Mann Withney U testi ve sıklıkların karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmaya 150 erkek ve 150 kadın olmak üzere 300 olgu katıldı. Grupların demografik verileri benzerdi. Gruplara göre demografik özellikler Tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1: Araştırmaya Katılan Grupların Demografik Özellikleri (Ortalama ± standart sapma).

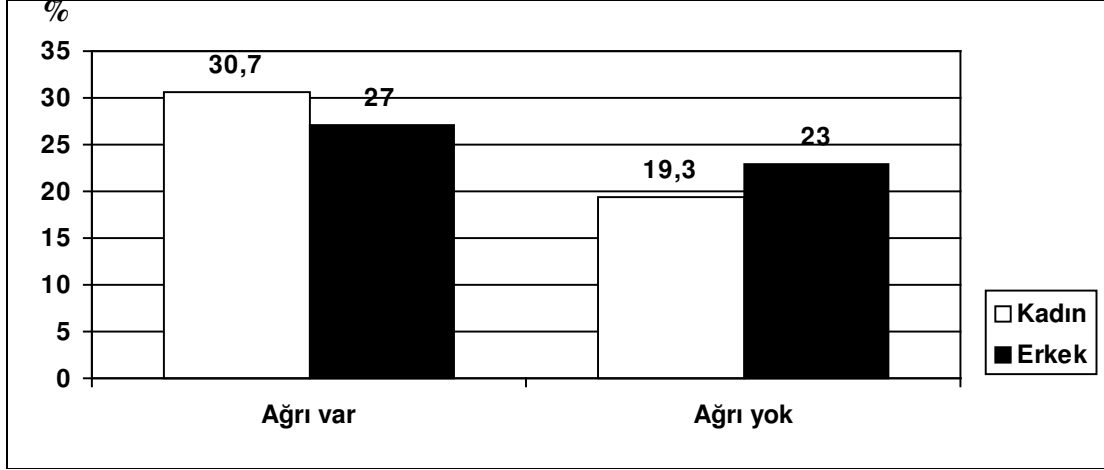
	SOĞUK (Grup I)	A. ODA ISISI (Grup II)	VÜCUT ISISI (Grup III)	p
n	100	100	100	p>0,05
Kadın/Erkek (n)	50/50	50/50	50/50	p>0,05
Yaş (Yıl)	44,16 ± 11,99	44,35 ± 11,88	42,89 ± 13,29	p>0,05
Ağırlık (Kg)	74,07 ± 12,00	75,58 ± 19,59	72,37±12,07	p>0,05
ASA I / II	76 / 24	80 / 20	70 / 30	p>0,05

Çalışmamıza dahil edilen 300 olgunun, 58’i kadın (% 19.3) ve 69’u erkek (% 23) idi. Olguların 127’sinde (% 42,3) ağrı oluşmadı. Kadın olguların 92’si (% 30.7) ve erkek olguların 81’inde (% 27), toplam 173 olgu (% 57,7) çeşitli düzeylerde ağrıdan yakındı (Şekil 4.1). Kadınlar daha fazla ağrıdan şikayet etmelerine karşın bunun istatistiksel önemi bulunmadı (p>0.05).

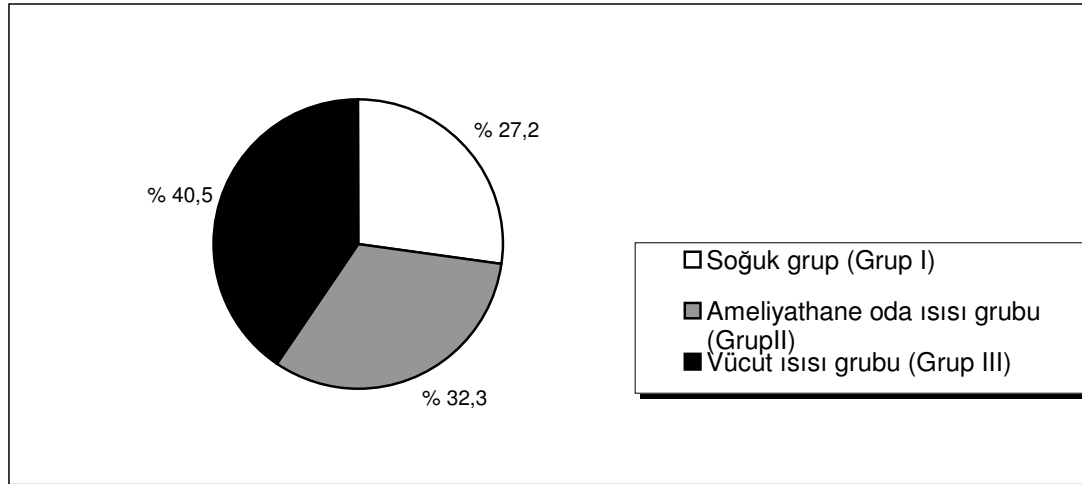
Ağrı oluşan 173 hastanın gruplara ve cinsiyete göre dağılımı ise;

Soğuk grupta (Grup I) 25’i kadın ve 22’si erkek 47 olgu (% 27,2), ameliyathane oda ısısı grubunda (GrupII) 30’u kadın ve 26’sı erkek 56 olgu (% 32,3), vücut ısısı grubunda (Grup III) 37’si kadın ve 33’ü erkek 70 olgu (% 40,5) ağrıdan yakındı (Şekil 4.2 ve 4.3). Ağrı şikayeti en fazla Grup III’te saptandı (p<0,05). Bunu sırasıyla Grup II ve Grup I takip etti.

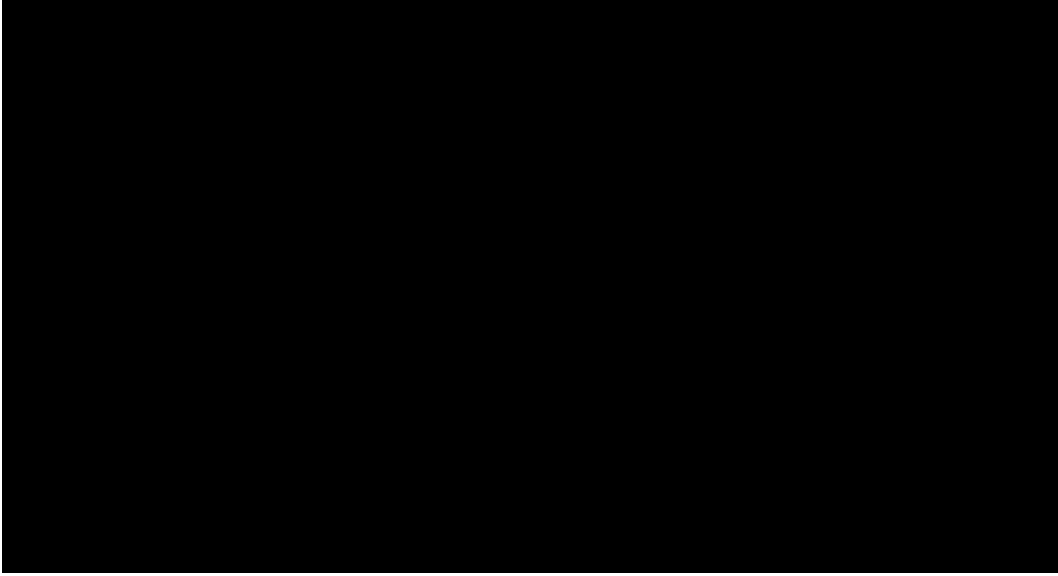
Tüm Gruplarda ağrı yakınması kadınlarda daha fazla olmasına rağmen, cinsiyetler arasında ağrı varlığı ($p>0,05$) ve ağrı şiddetine ($p>0,05$) göre fark yoktu.



Şekil 4.1: Tüm Hastalarda Cinsiyete Göre Ağrı Varlığı

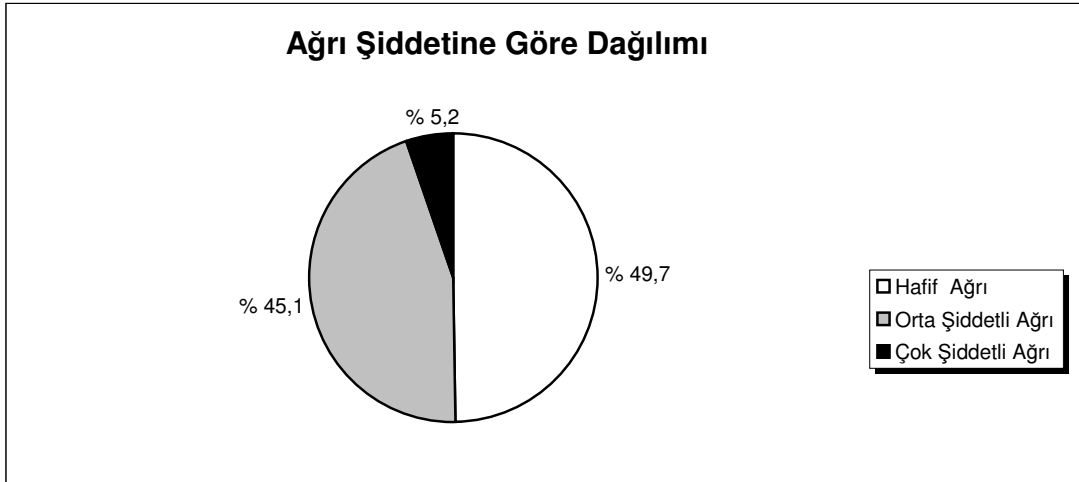


Şekil 4.2: Ağrı Oluşan Hastaların Gruplara Göre Dağılımı



Şekil 4.3:Ağrı Oluşan Hastaların Gruplara ve Cinsiyete Göre Dağılımı

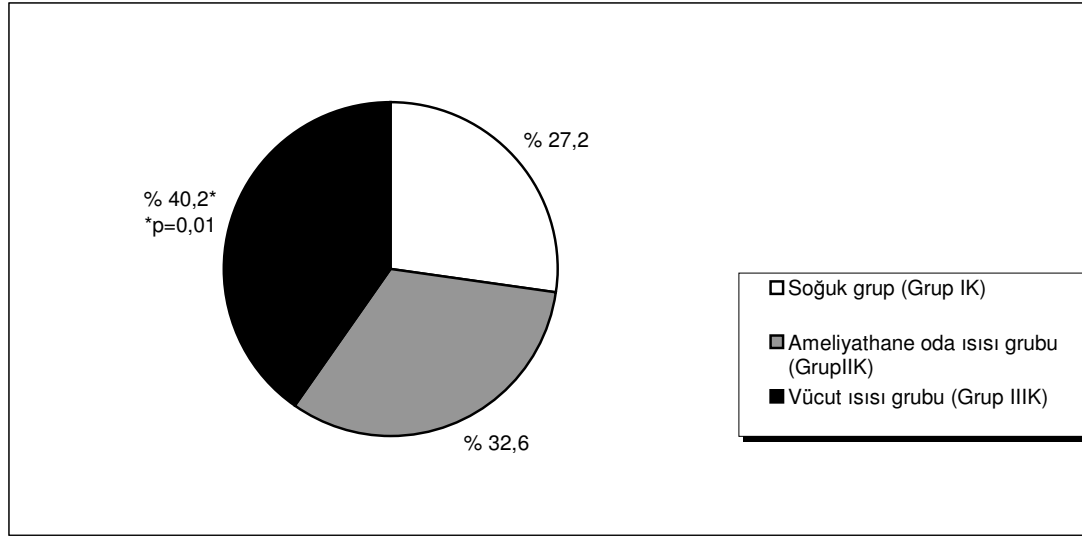
Ağrı oluşan 173 hastanın 86'sı (% 49,7) hafif, 78'i (% 45,1) orta şiddetli, 9'u (% 5,2) ise çok şiddetli ağrıdan şikayet etmişlerdir. (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Ağrı Oluşan Hastaların Ağrı Şiddetine Göre Dağılımı

150 olgudan oluşan kadın grubunda (Grup IK-IIK-IIIK), 58 (% 38,7) olguda ağrı

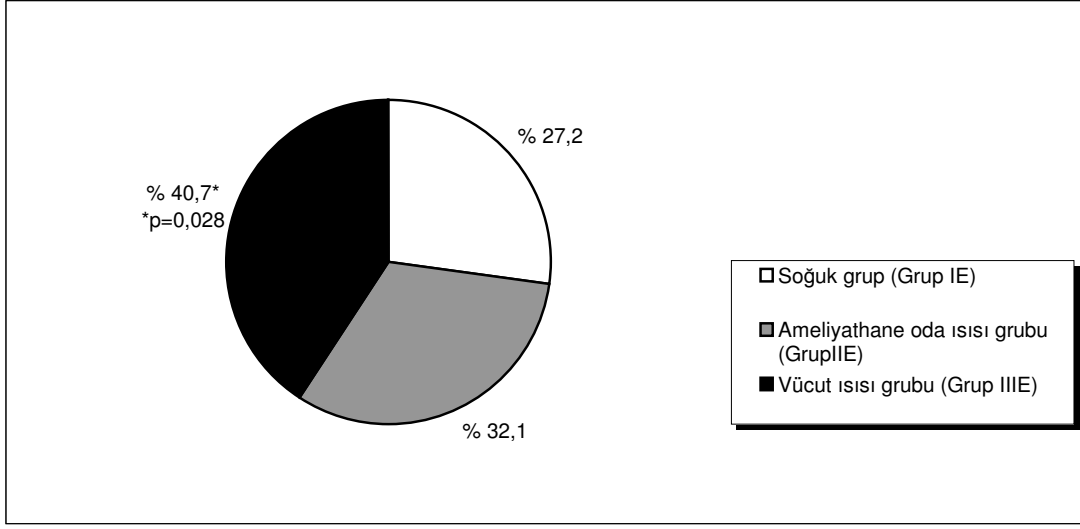
oluşmazken, 92 (% 61,3) olguda ağrı oluşmuştur. Ağrı oluşan olguların gruplara göre dağılımı ise; soğuk grupta (Grup IK) 25 olgu (% 27,2), ameliyathane oda ısısı grubunda (Grup IIK) 30 olgu (% 32,6), vücut ısısı grubunda (Grup IIIK) 37 (% 40,2) olgudur (Şekil 4.5). Ağrı şikayeti oluşmasında tek farklılık Grup IK ile Grup IIIK arasında saptandı ($p=0,01$).



Şekil 4.5: Ağrı Oluşan Kadın Hastaların Gruplara Göre Dağılımı

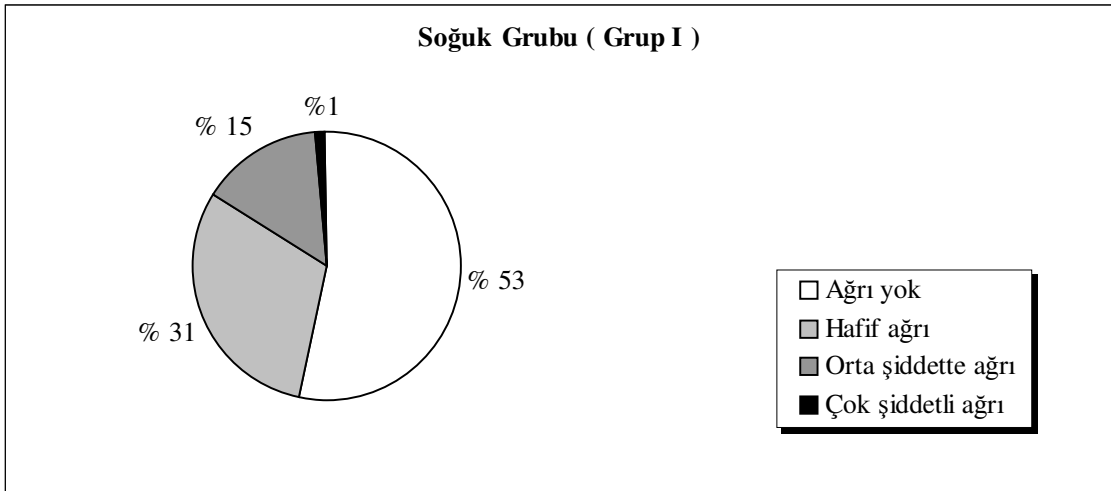
150 olgudan oluşan erkek grubunda (Grup IE-IIIE-IIIIE), 69 (% 46) olguda ağrı oluşmazken, 81 (% 54) olguda ağrı oluşmuştur. Ağrı oluşan hastaların gruplara göre dağılımı ise; soğuk grupta (Grup IE) 22 olgu (% 27,2), ameliyathane oda ısısı grubunda (Grup IIE) 26 olgu (% 32,1), vücut ısısı grubunda (Grup IIIIE) 33 (% 40,7) olgudur (Şekil 4.6). Ağrı şikayeti oluşmasında tek farklılık Grup IE ile Grup IIIIE arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,028$).

100 olgunun dahil edildiği soğuk propofol verilen hastalar grubunda (Grup I) 53 (% 53) olguda ağrı şikayeti saptanmazken, 47 (% 47) olguda ağrı şikayeti saptanmıştır. Ağrı şikayetinin saptanması açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Şiddetine göre ağrının dağılımı ise 31 (% 31) hafif ağrı, 15 (% 15) orta şiddetli ağrı, 1 (% 1) çok şiddetli ağrı olarak gerçekleşmiştir (Şekil 4.7, 4.10 ve 4.11).



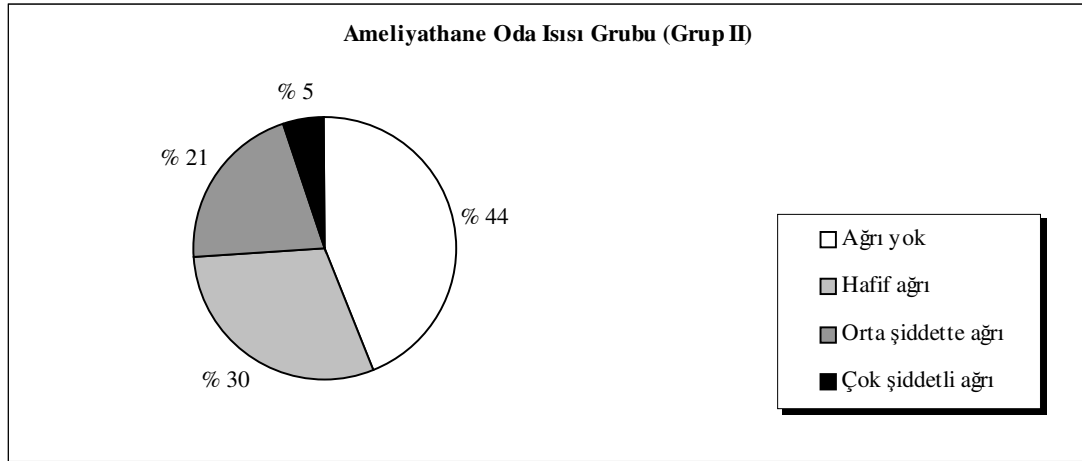
Şekil 4.6: Ağrı Oluşan Erkek Hastaların Gruplara Göre Dağılımı

100 olgunun dahil edildiği ameliyathane oda ısısında propofol verilen hastalar grubunda (Grup II) 44 (% 44) olguda ağrı şikayeti saptanmazken, 56 (% 56) olguda ağrı şikayeti saptanmıştır. Ağrı şikayetinin saptanması açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Şiddetine göre ağrının dağılımı ise 30 (% 30) hafif ağrı, 21 (% 21) orta şiddetli ağrı, 5 (% 5) çok şiddetli ağrı olarak gerçekleşmiştir (Şekil 4.8, 4.10 ve 4.11).

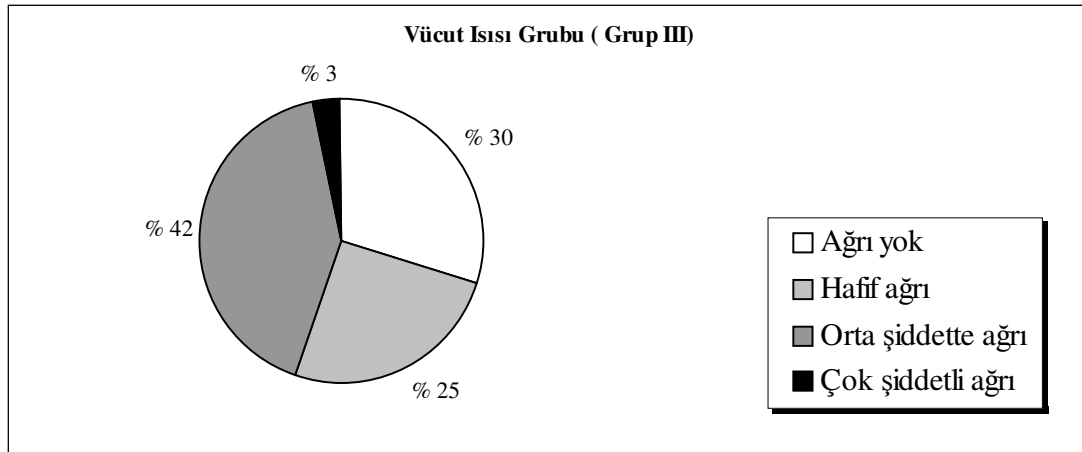


Şekil 4.7: Soğuk Grubunda Oluşan Ağrıların Şiddetlerine Göre Dağılımı

100 olgunun dahil edildiği vücut ısısında propofol verilen hastalar grubunda (Grup III) 30 (% 30) olguda ağrı şikayeti saptanmazken, 70 (% 70) olguda ağrı şikayeti saptanmıştır. Ağrı şikayetinin saptanması açısından fark bulunmuştur ($p=0,001$). Şiddetine göre ağrının dağılımı ise 25 (% 25) hafif ağrı, 42 (% 42) orta şiddetli ağrı, 3 (% 3) çok şiddetli ağrı olarak gerçekleşmiştir (Şekil 4.9, 4.10 ve 4.11).

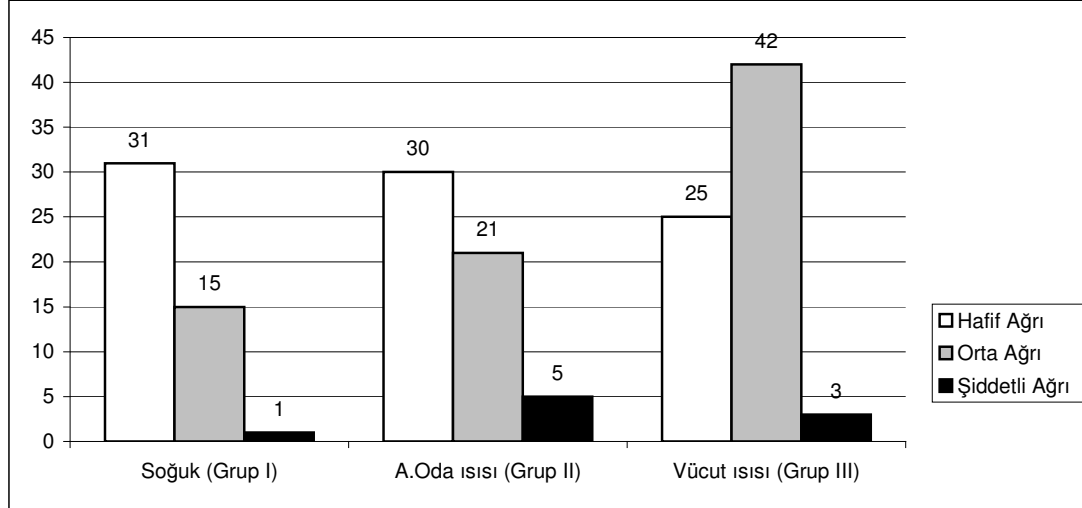


Şekil 4.8: Ameliyathane Oda Isısı Grubunda Oluşan Ağrıların Şiddetlerine Göre Dağılımı

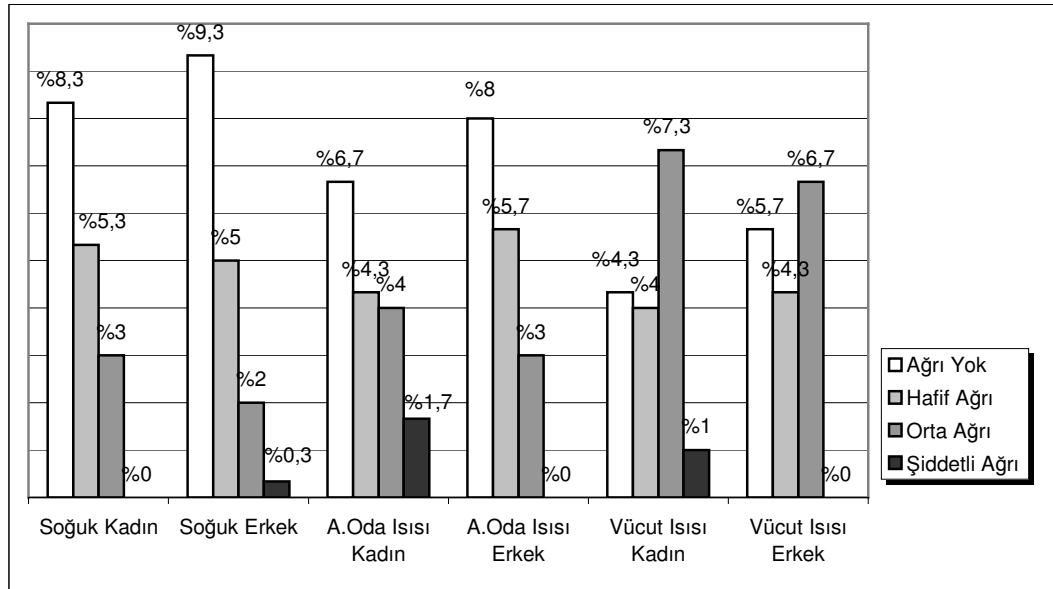


Şekil 4.9: Vücut Isısı Grubunda Oluşan Ağrıların Şiddetlerine Göre Dağılımı

Tüm gruplarda oluşan ağrı şikayetinin şiddetli açısından cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

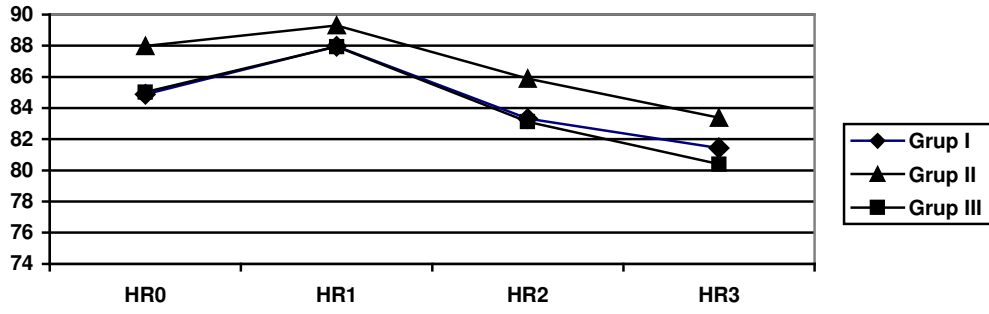


Şekil 4.10: Ağrı Şiddetinin Gruplara Göre Dağılımı

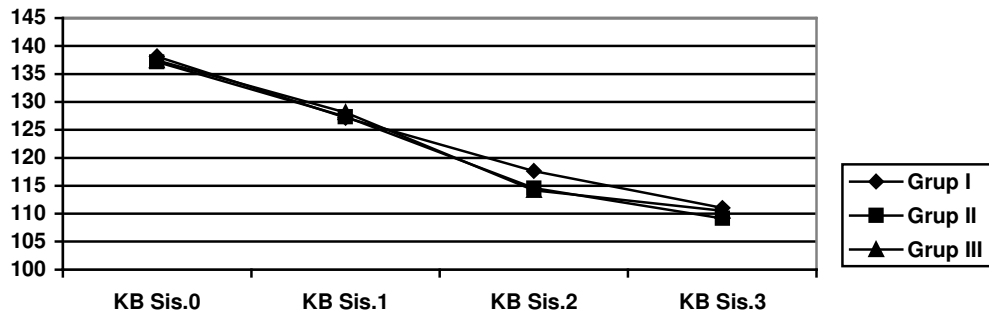


Şekil 4.11: Ağrının Gruplara, Cinsiyete ve Şiddetine Göre Dağılımı

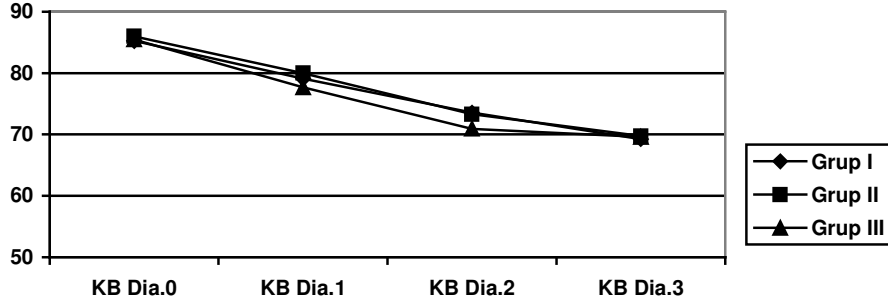
Hemodinamik değişken olarak kaydedilen bazal, 1., 2., 3., dakika kalp atım hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değişimleri tüm gruplarda benzerdi ve 3 grupta cinsiyetler arası fark saptanmadı. (Şekil 4.12, 4.13, 4.14 ve 4.15) .



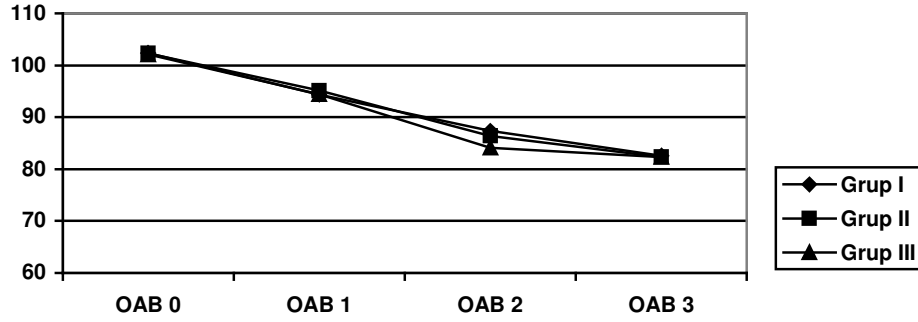
Şekil 4.12: Kalp Atım Hızının Gruplara ve Zamana Göre Dağılımı



Şekil 4.13: Sistolik Kan Basıncının Gruplara ve Zamana Göre Dağılımı



Şekil 4.14: Diyastolik Kan Basıncının Gruplara ve Zamana Göre Dağılımı



Şekil 4.15: Ortalama Kan Basıncının Gruplara ve Zamana Göre Dağılımı

Oluşan ağrı şiddetinin hemodinamik parametrelere olan etkileşimini değerlendirdiğimizde (Tablo 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5); Ağrı olmayan grupla hafif ağrı oluşan grup arasında: 1.,2. ve 3. dakika sistolik kan basıncı; 1.dakika diyastolik kan basıncı; 1. ve 2. dakika ortalama kan basıncı arasında ($p<0,05$), ağrı olmayan grupla orta şiddette ağrı oluşan grup arasında: 1.ve 2. dakika sistolik kan basıncı; 1. dakika diyastolik kan basıncı; 1. dakika ortalama kan basıncı arasında ($p<0,05$), Ağrı olmayan grupla çok şiddette ağrı oluşan grup arasında: bazal, 1., 2. ve 3. dakika kalp atım hızı; bazal sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları arasında ($p<0,05$) anlamlı fark saptanırken, hafif ağrı oluşan grupla orta şiddette ağrı oluşan grup arasında: hemodinamik değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanamadı. ($p>0,05$).

Tablo 4.2: Kalp Atım Hızının Ağrı Şiddeti ve Zamana Göre Değişimi

	Kalp Atım Hızı			
	Bazal	1.Dakika	2.Dakika	3.dakika
Ağrı Yok(n=123)	86,37 ± 13,58	88,05 ± 12,49	83,27 ± 12,25	81,43 ± 12,16
Hafif Ağrı(n=86)	85,53 ± 15,70	88,06 ± 14,60	83,70 ± 12,95	80,93 ± 12,47
Orta Şiddette Ağrı(n=78)	84,67 ± 13,11	88,23 ± 12,79	84,76 ± 11,61	81,65 ± 11,30
Çok Şiddetli Ağrı(n=9)	95,44 ± 9,50	98,22 ± 13,53	94,22 ± 12,94	94,67 ± 13,36

Tablo 4.3:Sistolik Kan Basıncının Ağrı Şiddeti ve Zamana Göre Değişimi

	Sistolik Kan Basıncı			
	Bazal	1.Dakika	2.Dakika	3.dakika
Ağrı Yok(n=123)	136,69 ± 16,86	122,80 ± 17,39	112,28 ± 14,81	107,79 ± 14,75
Hafif Ağrı(n=86)	140,10 ± 17,49	129,94 ± 18,76	117,91 ± 14,90	112,74 ± 15,48
Orta Şiddette Ağrı(n=78)	137,83 ± 17,97	133,54 ± 19,16	118,45 ± 19,41	112,19 ± 18,22
Çok Şiddetli Ağrı(n=9)	123,44 ± 9,31	120,78 ± 17,76	112,11 ± 13,09	104,56 ± 14,30

Hafif ağrı oluşan grupla çok şiddetli ağrı oluşan grup arasında: bazal, 1. ve 3. dakika kalp atım hızı; bazal sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları arasında anlamlı farklılık vardı (p<0,05).

Orta şiddette ağrı oluşan grupla çok şiddetli ağrı oluşan grup arasında: bazal, 1. ve 3. dakika kalp atım hızı; bazal sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları arasında anlamlı farklılık vardı (p<0,05).

Tablo 4.4: Diyastolik Kan Basıncının Ağrı Şiddeti ve Zamana Göre Değişimi

	Diyastolik Kan Basıncı			
	Bazal	1.Dakika	2.Dakika	3.dakika
Ağrı Yok(n=123)	85,25 ± 10,97	76,02 ± 11,05	71,29 ± 11,89	68,57 ± 12,63
Hafif Ağrı(n=86)	87,29 ± 10,92	79,76 ± 12,15	74,03 ± 11,62	70,87 ± 10,61
Orta Şiddette Ağrı(n=78)	85,26 ± 12,51	82,62 ± 13,39	73,19 ± 15,17	70,24 ± 13,66
Çok Şiddetli Ağrı(n=9)	76,33 ± 10,44	80,00 ± 14,30	71,67 ± 7,21	64,00 ± 9,24

Tablo 4.5: Ortalama Kan Basıncının Ağrı Şiddeti ve Zamana Göre Değişimi

	Ortalama Kan Basıncı			
	Bazal	1.Dakika	2.Dakika	3.dakika
Ağrı Yok(n=123)	101,67 ± 12,70	90,65 ± 13,04	84,24 ± 12,36	81,02 ± 13,09
Hafif Ağrı(n=86)	104,37 ± 12,25	95,49 ± 13,36	87,76 ± 12,40	84,00 ± 12,00
Orta Şiddette Ağrı(n=78)	102,28 ± 13,59	100,40 ± 16,88	87,08 ± 16,04	83,47 ± 14,62
Çok Şiddetli Ağrı(n=9)	89,78 ± 8,65	92,11 ± 15,71	84,00 ± 8,87	77,11 ± 10,45

5.TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen hastaların yarısından fazlasında çeşitli derecelerde ağrı oluştu. Ağrı yakınması olan hastaların çok küçük bir kısmı şiddetli ağrıdan yakındı. En az ağrı şikayeti soğuk grupta olurken ağrıdan en fazla vücut ısısı grubundakiler şikayet etti. Ağrının hemodinamik parametrelere yansımalarının klinik önemi yoktu ancak ağrı duyan hastaların ağrı şiddetlerine göre hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında hafif ağrısı olanlarda hemodinami daha fazla etkilendi.

Tan ve Onsiang (3) yayınladıkları bir derlemede hastaların % 28-90 arasında enjeksiyon ağrısından şikayet ettiklerini bildirmişlerdir. Picard ve Tramér'in (54) 1981 ile 1999 yılları arasında Medline, Embase ve Cochrane Library veri bankalarında yer alan randomize ve plasebo karşılaştırılmalı, çoğu yetişkin 6264 hastayı içeren 56 çalışmayı değerlendirdiği meta-analizde, tüm hastaların yaklaşık %70'i ağrıdan şikayet ettiği bildirilmiştir. McCrerrick ve Hunter (31) 71 hastanın 25'inde (% 35), Fletcher ve arkadaşları (32) 101 hastanın 43'ünde (% 43), Öztürk ve arkadaşları (33) 75 hastanın 56'sında (% 75), Uda ve arkadaşları (34) 75 hastanın 65'inde (% 87) ağrı şikayeti saptamışlardır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar göz önüne alındığında, propofol enjeksiyonu sırasında 300 hastanın 173'ünde (% 57,7) ağrı şikayeti saptanmıştır. Bu bulgumuz propofol enjeksiyon ağrı insidansı belirten yayınlarla uyumluluk göstermektedir.

Tan ve Onsiang (3) yayınladıkları derlemenin giriş kısmında propofol enjeksiyon ağrısı insidansında cinsiyetler arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu ifade, herhangi bir kaynakla desteklenmediği gibi cinsiyetler arasında fark olmadığı yargısına nasıl varıldığı ile ilgili bir açıklama yapılmamıştır. Cinsiyet farklılığını ortaya koymak için yapılan gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarda kadınların daha düşük ağrı eşiği ve tolerans gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca epidemiyolojik, psikofiziksel ve prevalans ile ilgili çalışmalar ağrının kadınlarda daha fazla ve daha değişken olduğunu göstermektedir. Cinsiyet ve ağrı arasındaki ilişkiyi araştıran yayınlar kadınların ağrı sıklığı, şiddeti ve süresi açısından erkeklerden daha fazla şikayet ettiklerini göstermiştir. Bunun nedenleri olarak da genetik, seks hormonları, psikososyal faktörler, biyolojik ve fizyolojik farklılıklar, kültürel farklar, yaşam tarzı, emosyonel durumun yanında kadınların menstruasyon, gebelik ve doğum gibi sık ve

tekrarlayan ağrılı durumlarla karşılaşmaları sayılmıştır. Ancak bu yayınların çoğu kronik ağrı çalışmalarıdır (55-58). Akut postoperatif ağrı konusundaki veriler ise çelişkilidir. Bazı yayınlarda kadınların (61), bazı yayınlar ise erkeklerin (62) daha fazla ağrıdan yakındığını bildirilmiştir. Bazı yayınlarda ise iki cinsiyet arasındaki yaş farklılığının ağrı algısını değiştirdiği bildirilmektedir (63). Taradığımız literatürde de cinsiyetin propofol enjeksiyon ağrısı üzerine etkisini karşılaştıran yayına rastlamadık. Propofol enjeksiyon ağrısının yukarıdaki yayınlardaki cerrahi ağrı kadar şiddetli olduğunu kabul etsek bile süresi çok daha kısadır. Ayrıca propofol sedasyonu sırasında bilinç düzeyiyle ağrı algısının değiştiğini sedasyon derinleştikçe ağrı duyusunun arttığı gözlenmiştir (35). Dolayısıyla sabit infüzyon hızında kişilerin dolaşım süreleri ve sedasyon seviyeleri ağrı algılamasını değiştirebilmektedir. Çalışmamızda enjeksiyon sırasında sedasyon düzeyleri ve kirpik refleksinin kaybı için geçen sürenin bakılmaması bir eksikliktir. Çalışmamızda benzer yaşlardaki kadınların tüm gruplarda benzer yaşlardaki erkeklerden daha fazla ağrıdan şikayet etmesine karşın bunun istatistiksel önemini saptayamadık. Ancak propofol enjeksiyon ağrısı konusunda cinsiyetin etkisinin göz önüne alınarak daha detaylı ve geniş serilerde çalışma yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ağrı şikayeti oluşan toplam 173 hastanın 86'sı (% 49,7) hafif, 78'i (% 45,1) orta şiddetli, 9'u (% 5,2) ise çok şiddetli ağrıdan şikayet etmişlerdir. McCrirrick ve Hunter (31) çalışmalarında ağrı şikayeti oluşan 25 hastanın 7'sinde (% 28) hafif, 9'unda (% 36) orta şiddetli, 9'unda (% 36) çok şiddetli ağrı bildirmişlerdir; Öztürk ve arkadaşlarının (33) çalışmasında ağrı şikayeti oluşan 56 hastanın 16'sında (% 29) hafif, 27'sinde (% 48) orta şiddetli, 13'ünde (% 23) çok şiddetli ağrı; Uda ve arkadaşlarının (34) çalışmasında ise ağrı şikayeti oluşan 65 hastanın 16'sında (% 25) hafif, 38'inde (% 54) orta şiddetli, 11'inde (% 17) çok şiddetli ağrı şikayeti saptamışlardır.

Çalışmamızda ağrıdan şikayet eden hastaların yarısı hafif şiddetli ağrıdan ve sadece % 5'ü çok şiddetli ağrıdan şikayet etmişken diğer bütün çalışmalarda en fazla % 29'u hafif, % 17 ile % 36 arasında çok şiddetli ağrıdan yakınmışlardır. Bunda ağrıdan yakınan hasta sayımızın bu çalışmalardakinin yaklaşık 3-4 katı olması olabilir. Bu da örneklem sayımızın fazlalığından olabilir. Örneğin McCrirrick ve Hunter (31) çalışmalarında 9 hasta çok şiddetli

ağrıdan yakınmıştır ki bu hastalarının % 36'sıdır. Ayrıca genetik faktörlerin çevresel ve sosyal faktörlerle etkileşerek bazal ağrı duyarlılığını ve kronik ağrı gelişimi olasılığını etkilediği genel olarak kabul edilen bir görüştür (64). Bu nedenle ağrı algılamasındaki bu farklılıkta genetik, çevresel ve sosyal faktörlerin de rolü olabilir düşüncesindeyiz

Çalışmamızda propofolün ısısı arttıkça ağrıdan yakınan hastaların sayısı da artmıştır. Soğuk grupta 47 olgu (% 47), ameliyathane oda ısısı grubunda 56 olgu (% 56), vücut ısısı grubunda 70 olgu (% 70) ağrıdan yakınmıştır. McCrerrick ve Hunter (31), çalışmalarında ısının azalmasıyla birlikte ağrı şikayetinin de azaldığını saptamışlardır. Bunda soğukun kinin salınması gibi biyokimyasal reaksiyonları geciktirmesinin etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (31). Propofol enjeksiyon ağrısı üzerine ısının etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında oda ısısı (22-23°C) ile soğuk (4-5°C) olmak üzere iki farklı ısı grubu oluşturmuşlardır. Oda ısısı grubunda, 17 hasta (% 46), soğuk grubunda 8 hasta (% 23) ağrıdan yakınmıştır. Bizim bulgularımız, soğuk propofol grubunda oda ısısı grubuna göre daha az oranda ağrı oluşması nedeniyle bu çalışmanın sonuçları ile uyum göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda oda ısısında ağrıdan yakınan hastaların oranları birbirine yakınken, ısının azalmasıyla bu yazarların çalışmasında ağrı % 50 azalırken bizim çalışmamızda azalma % 10 civarında olmuştur. Muhtemelen soğuk grupta buzdolabından ilacı çıkarıp enjektöre çekip hastaya verene kadar geçen sürede ısınmanın etkisiyle enjektöre ettiğimiz ilacın 4-5°C den daha sıcak olması olasılığına bağlı olabilir. Ayrıca McCrerrick ve Hunter'ın (31) çalışmalarında grupların demografik verileri veya benzerlikleri hakkında bilgi bulunmamakta ve her bir gruptaki hasta sayıları bizim çalışmamızın 1/4'ü kadar olduğu görülmektedir.. Gruplar demografik özellikler bakımından benzer değillerse bunların sonuçlarını karşılaştırmak doğru olmayacağı için sonuçlar güvenilir olmamaktadır. Grupların benzer olduğu varsayımından yola çıkarak belki çalışmalarını sadece kadın veya sadece erkek hastalar üzerinde yapmış olabilir, bu da sonucu etkileyebilir. Çünkü bizim gruplarımız cinsiyet açısından homojen olarak planlanmıştı. Hasta sayıları daha fazla olsaydı aynı sonucu bulabilecekler ama belki de ağrı insidansındaki azalma bu kadar keskin olmayacaktı.

McCrerrick ve Hunter (31) propofol enjeksiyon ağrısı üzerine ısının etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada oda ısısı grubunda, 4 olguda hafif, 5 olguda orta şiddetli ve 8 olguda

çok şiddetli olmak üzere 17 olguda (% 46) ağrı oluşurken, soğuk grubunda ağrı insidansı belirgin olarak azalarak, 3 olguda hafif, 4 olguda orta şiddetli ve 1 olguda çok şiddetli olmak üzere 8 olguda (% 23) olarak gerçekleşmiştir (31). Yazarların çalışmalarında soğuk grupta hastaların % 56'sı, oda ısısı grubunda hastaların % 43 ağrıdan yakınmazken bizim çalışmamızda bu oranlar soğuk grupta % 53, oda ısısı grubunda % 44 şeklindedir. Ağrıdan şikayet eden ve etmeyen hastaların oranları birbirine yakın olmasına karşın, ağrı şiddetinin dağılımına baktığımız zaman farklılıklar gözlenmektedir. Farklılık hafif ve şiddetli ağrı gruplarından kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda hafif ağrı hisseden hastalar daha fazla iken bu yazarların çalışmasında şiddetli ağrı hisseden hastalar daha fazladır. Bunda hasta sayılarının az olması bir neden olabilir. Örneğin soğuk grupta her iki çalışmada da 1 hasta ağrıdan yakınmasına karşın bizim çalışmamızda oran % 1 iken, McCrerrick ve Hunter çalışmasında oran hasta sayısı nedeniyle %3 tür.

Shimizu ve arkadaşlarının (35) ASA 2007 Annual Meeting'de sunulmuş olan çalışmalarında, 200 hastayı demografik veriler açısından fark olmayan 6 gruba ayırarak, 1.gruba 5°C'de yavaş enjeksiyon, 2. gruba 5°C'de hızlı enjeksiyon, 3.gruba 42°C'de yavaş enjeksiyon, 4. gruba 42°C'de hızlı enjeksiyon, 5.gruba 22-25°C'de yavaş enjeksiyon, 6. gruba 22-25°C'de hızlı enjeksiyon şeklinde propofol enjeksiyonu uygulamışlardır. 5 °C'de hızlı enjeksiyon grubunda, 5°C yavaş enjeksiyon grubuna ve 22-25°C'de yavaş enjeksiyon grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha az ağrı şikayeti saptamışlar ve bunun lidokain ön tedavisi kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir. 42°C'de yavaş enjeksiyon grubunda, 5°C'de hızlı enjeksiyon grubu ile benzer, 22-25°C'de yavaş enjeksiyon grubundan istatistiksel anlamlı olarak az ağrı şikayeti saptamışlardır. 42°C'de hızlı enjeksiyonun ağrıyı azaltmadığını belirtmişlerdir. Shimizu ve arkadaşları (35) farklı ısılardaki propofol enjeksiyon ağrısının propofol verilmiş hızıyla değişebildiğini, oda ısısında ağrı oluşumuna enjeksiyon ısısı etki etmezken, soğuk propofol yavaş, sıcak propofol hızlı verilirse daha fazla ağrıya neden olduğunu belirtmişlerdir. Toplam dozların verilmiş süreleri göz önüne alındığında McCrerrick ve Hunter'ın (31) total dozu 20 saniyede verdiği hızla, biz ise total dozu 60 saniyede verdiğimizden yavaş olarak propofol enjeksiyonu yaptığımız sonucunu çıkardık. Soğuk propofol hızlı enjeksiyonu ağrıyı azalttığından McCrerrick ve Hunter'ın (31) çalışmasındaki

keskin düşüş açıklanabilir. Bizim çalışmamızda soğuk gruptaki farklı ağrı şiddetleri Shimizu ve arkadaşlarının (35) yavaş soğuk grubuna benzerken, McCrirrick ve Hunter'ın (31) çalışmasındaki soğuk gruptaki ağrı şiddeti, Shimizu ve arkadaşlarının (35) hızlı soğuk grubuna benzemektedir. Dolayısıyla McCrirrick ve Hunter'ın (31) çalışmasında ağrı şiddetindeki farklılığın propofol verilmiş hızından kaynaklanmış olduğunu düşünmekteyiz.

Fletcher ve arkadaşları (32) sadece kadınlarda 37°C'ye ısıtılmış propofol ile oda ısısındaki (20-23°C) propofolün enjeksiyon ağrısı üzerinde etkisini karşılaştırdıkları bir çalışmada; propofolün 37°C'ye ısıtılması ile enjeksiyon ağrısında belirgin azalma olduğunu bulmuşlardır. Bunu iki mekanizma ile açıklamaya çalışmışlardır. Birincisi ısıtma ve soğutma ile nosiseptörlerin veya kinin salınması gibi nosiseptör mediyatörlerinin etkilenmesi; ikincisi ise ısının propofolün aköz ve lipid fazdaki dağılımlarını etkilemesidir. Bu çalışmada gruplardaki kadınların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Bu iki grubun, birbirinin benzeri olmadığı için karşılaştırılmaları yanlıştır. Dolayısıyla sıcak propofolün ağrıyı azalttığı yorumu da tartışmalıdır. Üstelik bu çalışma sadece kadınlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Oysa bizim çalışmamızda ise gruplar her iki cinsten homojen sayıdaki deneği içermektedir. Bu nedenle önce vücut ısısı ve oda ısısı gruplarımızı bu çalışmaya göre değerlendirdikten sonra gruplarındaki sadece kadın hastaların verilerini bu çalışmanın verileriyle karşılaştırmayı uygun bulduk. Bu şekilde örneklem büyüklüğü de aynı olması sağlanmış oldu. Bizim çalışmamızda oda ısısı grubunda yaş ortalaması 42,7 ve vücut ısısı grubunda 43,2 iken ve Fletcher ve arkadaşlarının (32) çalışmasında ise sırasıyla 27,2 ve 31,8 olarak saptanmıştır. Bilindiği üzere ağrı algılaması yaşla birlikte değişmektedir (64). Fletcher ve arkadaşlarının (32) yaptıkları çalışmada oda ısısı grubunda 33 hasta (% 59), vücut ısısı grubunda 10 hasta (% 22) ağrıdan şikayet etmişlerdir. Bizim çalışmamızda aynı ısı grubundaki sadece kadın hastaları değerlendirdiğimizde, oda ısısı grubunda 30 hasta (% 60), vücut ısısı grubunda 37 hasta (% 74) ağrıdan şikayet etmiştir. Buna göre oda ısısı grubunda ağrı insidansları benzerken, vücut ısısı grubunda bizim hastalarımız yaklaşık 4 kat fazla oranda ağrıdan şikayet etmişlerdir.

Öztürk ve arkadaşları (33), her iki cins dağılımı açısından fark olmayan 25'er olguluk gruplarla soğuk (4 °C), oda ısısı (20 °C) ve ısıtılmış (37 °C) propofol kullanarak yaptıkları

çalışmada gruplar arasında ağrı şikayeti açısından bir istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamamışlardır. Ne soğuk ne de ısıtılmış propofolün enjeksiyon ağrısı insidansını azaltmadığını ve ağrı skorları açısından da fark olmadığını saptamışlardır. Ancak ağrı insidanslarına ve şiddetlerine bakıldığında soğuk grupta 6 olguda hafif, 7 olguda orta şiddetli ve 3 olguda çok şiddetli olmak üzere 16 olguda (% 64), oda ısısı grubunda 4 olguda hafif, 8 olguda orta şiddetli ve 7 olguda çok şiddetli olmak üzere 19 olguda (% 76), vücut ısısı grubunda 46 olguda hafif, 12 olguda orta şiddetli ve 3 olguda çok şiddetli olmak üzere 21 olguda (% 84) ağrı oluşmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına, ağrı insidansları açısından bakıldığında her ne kadar oranlar benzer olmasa da en az ağrının soğuk grubunda en çok ağrının da vücut ısısı grubunda olması nedeniyle bizim çalışmamızı desteklemektedir. Bu çalışmadaki hasta sayısı bizim çalışmamızdaki hasta sayısının 1/4'ü kadardır.

Uda ve arkadaşları (34), Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı daha sıkı ısı kontrolü yaparak, 25 olguluk gruplarda ve sadece kadın hastalarda tekrarladığı çalışmada 4°C, 25°C ve 37°C'deki propofol enjeksiyonlarının ağrı üzerine etkileri araştırılmıştır. Damar yolu sefalik venden açılmış ve propofol 10 ml/ 30 saniye hızında enjekte edilmiştir. Bu çalışmanın da sadece kadınlarda yapılmış olması nedeniyle, daha önce belirtilen nedenler dolayısıyla bizim çalışmamızdaki benzer gruplardaki kadın hastalarla karşılaştırmaya karar verdik. Buna rağmen örneklem büyüklüğümüz bu çalışmanın iki katıdır. Enjeksiyon hızları ise benzerdir. Ancak ağrı insidanslarına ve şiddetlerine bakıldığında, soğuk grupta 6 olguda hafif, 15 olguda orta şiddetli ve 4 olguda çok şiddetli olmak üzere 25 olguda (% 100), oda ısısı grubunda 3 olguda hafif, 11 olguda orta şiddetli ve 5 olguda çok şiddetli olmak üzere 19 olguda (% 76), vücut ısısı grubunda 7 olguda hafif, 12 olguda orta şiddetli ve 2 olguda çok şiddetli olmak üzere 21 olguda (% 84) ağrı oluşmuştur. Sonuç olarak yazarlar bu çalışma sonucunda propofol ısısının enjeksiyon ağrısı üzerinde önemli bir belirleyici olmadığı yargısına varmışlardı. Bizim çalışmamızda aynı ısı grubundaki sadece kadın hastaları değerlendirdiğimizde, soğuk ısı grubunda 25 olgu (% 50), oda ısısı grubunda 30 olgu (% 60), vücut ısısı grubunda 37 olgu (% 74) ağrıdan şikayet etmiştir. Sonuçlara ağrı insidansları açısından bakıldığında, soğuk grubundaki tüm hastalarda ağrı oluşması nedeniyle bizim soğuk grubundaki bulgularımızı

desteklememekle beraber, vücut ısısı grubunda oda ısısına göre daha yüksek oranda ağrı oluşması da bizim çalışmamızın sonuçlarına benzemektedir.

Lee ve arkadaşlarının (36), bizim çalışmamıza benzer gruplarla 90 olguda yaptıkları çalışmalarında, bize benzer sonuca ulaşmışlardır. Propofol ısısının arttıkça hastalarının ağrı yakınmalarının da arttığını saptamışlardır. Ancak Lee ve arkadaşlarının çalışmasında bütün gruplarda ağrıdan yakınan hastaların oranı bizim çalışmamızdan 3-4 daha fazladır. Örneğin Lee'nin çalışmasında sıcak grupta olguların hepsi bizim çalışmamızda ise %70'i ağrıdan şikayet etmişlerdir. Bizim çalışmamızdan daha yüksek ağrı oranları Lee'nin çalışmasındaki olgu sayısının azlığına bağlı olabileceği gibi genetik ve sosyal farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Barker ve arkadaşları (18), 109 olguyu 4 gruba bölerek, propofol enjeksiyon ağrısına propofol, lidokain eklenmiş propofol, soğuk (4°C) propofol ve propofol enjeksiyonu öncesinde 10 ml soğuk(4°C) % 0,9 NaCl'ün etkisini araştırdıkları çalışmalarında: propofol grubunda 21 (% 75), lidokain eklenen grupta 12 (% 44), soğuk propofol grubunda 9 (% 33) ve propofol enjeksiyonu öncesinde 10 ml soğuk % 0,9 NaCl uygulanan grupta 6 (% 22) olguda değişik derecelerde ağrı şikayeti saptamışlardır. Sadece oda ısısında propofol verdikleri grup ile diğer gruplar arasında enjeksiyon ağrısı insidansının azalmasında anlamlı fark bulmuşlardır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamalarına karşın klinik olarak soğuk uygulama yaptıkları gruplarda (soğuk salin ve soğuk propofol) enjeksiyon ağrı insidansında belirgin düşme olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda soğuk propofol grubunda % 47, oda ısısı grubunda % 56 hastada ağrı şikayeti oluşmuştur. Bu çalışmada sadece propofol verilen grubu oda ısısında verildiğini varsayarak, soğuk salin ve soğuk propofol grubunda sade propofol grubuna göre ağrı insidansında azalma olması bizim bulgularımızı desteklemektedir. Aynı zamanda aralarında istatistiksel farklılık olmamasına karşın soğuk tedavi gruplarında ağrı görülmesi lidokainden daha az oranda olması enjeksiyon ağrısının daha ucuz yöntemlerle kontrol altına alınabileceği savımızı da desteklemektedir. Ancak bu sonuç içinde daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Parmar ve Koay (5) , her iki cins açısından dağılım farkı olmayan 4 grupta, 153 olguyu kapsayan çift-kör bir çalışmada, 4-5°C ısıdaki propofol, 0,1 mg/kg % 1 lidokain ilave edilmiş

propofol, 0,2 mg/kg % 1 lidokain ilave edilmiş propofol ve normal salin eklenmiş propofol (22-23°C) ile karşılaştırmışlardır. Hastalara el sırtından 18 G branül ile damar yolu açılmış ve propofol enjeksiyon hızı 20 mg /5 sn'nin üzerinde olacak şekilde uygulanmış. Soğuk grupta hastaların % 92,1'i ağrıdan şikayet ederken, bunların % 60,5'i orta ve çok şiddetli ağrıdan şikayet etmişlerdir. Normal salin eklenen grupta ise hastaların % 86,8'i ağrıdan şikayet ederken, bunların % 50'si orta ve çok şiddetli ağrıdan şikayet etmişlerdir. Sonuç olarak, soğuk propofol grubunda diğer üç gruba göre daha yüksek insidans ve şiddette ağrı şikayeti oluştuğunu saptamışlardır. Bu çalışmada soğuk propofol grubu dışındaki ilaçlar oda ısısında uygulanmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızdaki soğuk ısı grubu ve ameliyathane oda ısısı grubu ile bu çalışmadaki soğuk ve salin eklenmiş grupları karşılaştırdık. Bu çalışmanın sonucuna göre, her iki grupta da daha fazla insidans ve şiddette ağrı oluşması bizim çalışmamızda karşılaştırdığımız grupların verilerine göre oldukça yüksektir. Ancak bu çalışmada propofolun verilmiş hızının çok yavaş olması ağrı insidansının yüksek olmasının nedeni olduğunu düşünüyoruz.

Propofolün hemodinamik parametreler üzerine yaptığı etkileri inceleyen gerek insan gerekse hayvan araştırmalar, kardiyovasküler sistem üzerine esas etkisinin depresyon olduğunu göstermiştir (1,2,4,46).

Claeys ve arkadaşları (65) tarafından 10 yaşlı hastada yapılan ve propofolün hemodinamik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, induksiyon sonrası 2 dakika boyunca sistolik ve diastolik kan basınçlarının sistemik vasküler dirençte düşmeyle ilişkili olarak belirgin olarak düştüğünü, kardiyak output, atım hacmi ve kalp hızının ise etkilenmediğini bildirmişlerdir.

Brüssel ve arkadaşlarının (66) köpekler üzerinde propofol ve etomidatın hemodinamik ve kardiyodinamik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, propofolün sistolik ve diastolik kan basınçlarını, kardiyak output ve sistemik vasküler direnci belirgin olarak düşürdüğünü ancak pulmoner kapiller kama basıncını değiştirmedini saptamışlardır. Propofol uygulamasından sonraki 5 ve 10 dakikalarda kalp hızı belirgin olarak azalmıştır.

Hug ve arkadaşlarının (67), çok merkezli olarak 25981 olguda propofolün hemodinamik etkilerini inceledikleri ve 4 aşamalı olarak gerçekleştirdikleri araştırmada, tüm hastalar

değerlendirildiğinde hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan düşük olması) insidansı %15,7; bradikardi (kalp hızının 50 atım/dakikadan az olması) insidansı % 4,8 ve hipotansiyon ve bradikardi birlikteliği sadece %1,3 hastada saptanmıştır. Hemodinamik değişikliklerin geçici ve nadiren (<% 0,2) ilaç tedavisi gerektiğini belirtmişlerdir.

Kalp atım hızında, bazal değere göre 1. dakikada % 2,8 artış meydana gelirken, 2.dakikada % 2,1; 3. dakikada % 4,9 azalma saptanmıştır. Sistolik kan basıncında, bazal değere göre 1. dakikada % 7,2 ; 2.dakikada % 16; 3. dakikada % 19,8 azalma saptanmıştır. Diyastolik kan basıncında, bazal değere göre 1. dakikada % 7,7; 2.dakikada % 15,2; 3. dakikada % 18,7 azalma saptanmıştır. Ortalama kan basıncında, bazal değere göre 1. dakikada % 7,4; 2.dakikada % 13,4; 3.dakikada % 15,9 azalma saptanmıştır.

Çalışmamızda üç grupta da hemodinamik parametrelerden kalp hızında belirgin değişiklik olmaksızın sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında, zamana bağlı olarak düşme meydana geldi. Ancak üç dakika süresince ilaç tedavisi gerektiren hipotansiyon ve bradikardi meydana gelmedi. Bu bulgularımız literatüre uygunluk göstermektedir.

Oluşan ağrı şiddetinin hemodinamik parametrelere olan etkileşimini değerlendirdiğimizde de şiddetli ağrı oluşan hastalarda hemodinamik depresyonun daha az olması, propofol enjeksiyon ağrısını tedavi etmemize gerek olmadığı, bu ağrının hemodinamik depresyonu önleyebileceğini kanaatindeyiz.

6.SONUÇ

Vücut ısısında, oda ısısında ve soğuk propofol kullanarak propofol enjeksiyon ağrısına propofol ısının etkisini araştırmak için yaptığımız çalışmamızda propofolün ısısı arttıkça ağrı insidansının arttığını saptadık.

Hastaların yarısından fazlasında çeşitli derecelerde ağrı oluştu. Ağrı yakınması olan hastaların çok küçük bir kısmı şiddetli ağrıdan yakınırken enjeksiyon ağrısının oluşmasında cinsler arasında fark saptanmadı. Propofol enjeksiyon ağrısı insidansı, soğuk propofol (4-10 °C) verilen grupta ameliyathane oda ısısı (18-26 °C) grubu ve vücut ısısı (34-38 °C) grubuna göre daha az oluştu. Ağrının hemodinamik parametrelere yansımalarının klinik önemi yoktu.

Propofol enjeksiyon ağrısını azaltmak için, propofol ampullerini buzdolabında saklanması ve hızlı davranılarak indüksiyondan hemen önce enjektöre çekerek soğuk olarak hastaya uygulanmasının basit, güvenli ve yeterli bir yöntem olabileceği kanısına varıldı.

7.ÖZET

Propofol enjeksiyon ağrısı yaygın bir problemdir ve hastalarda huzursuzluk oluşturabilir. Yetişkin hastalarda anestezi indüksiyonu sırasında %28-90 oranları arasındaki karşılaşılabilen ağrı bazen çok şiddetli olabilmektedir.

Propofol enjeksiyon ağrısının şiddetini ve insidansını azaltmak için farmakolojik olan veya olmayan birçok yöntem kullanılarak değişik düzeylerde başarı elde edilmiştir.

Biz bu çalışmada, propofol enjeksiyon ağrısının azaltılması veya oluşmamasına propofol ısısının etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde etik kurul onayı ve hastalardan yazılı onam alındıktan sonra prospektif, randomize, tek kör olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya ASA sınıflaması I-II olan ve genel anestezi altında elektif cerrahi operasyon geçirecek 18-65 yaş arası 300 olgu dahil edildi.

Hastalar randomizasyonla 3 eşit gruba ayrıldı.

1. Grup soğuk [n=100]: Soğuk “04-10 °C” Propofol 2,5 mg/kg, (n=50 kadın {grup IK}, n=50 erkek {grup IE})
2. Grup oda ısısı [n=100]: Ameliyathane oda ısısı “18-26 °C” Propofol 2,5 mg/kg, (n=50 kadın {IİK}, n=50 erkek {grup IIE})
3. Grup vücut ısısı [n=100]: Vücut ısısı “34-38 °C” Propofol 2,5 mg/kg, (n=50 kadın {grup IIIK}, n=50 erkek {grup IIIE})

Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra el sırtından 20G branül ile damar yolu açıldı. Monitörize edilerek bazal, 1., 2. ve 3., dakikalarda kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basınçları (SAB), diyastolik kan basınçları (DAB), ortalama arter kan basınçları (OAB), periferik oksijen saturasyon (SpO₂) değerleri ölçülerek kaydedildi. Toplam propofol dozu 1 dakikada enjekte edildi. Enjeksiyonun başlamasını takiben 15. saniyede hastanın kendiliğinden ağrı şikayeti veya belirtisi olmadığında, ağrısı sorgulandı. İlacın enjeksiyonu bitinceye kadar gözlenen bulgular kaydedildi ve en yüksek ağrı skoru kaydedildi

Propofolün ısısı arttıkça ağrı insidansı da arttı. Vücut ısısı (34-38 °C) grubunda ağrı diğer gruplardan daha fazla saptandı.(p<0.05) Ağrı soğuk propofol (4-10 °C) verilen grupta

istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ameliyathane oda ısısı (18-26 °C) grubuna göre daha az oluştu.

Ağrının hemodinamik parametrelere yansımasının klinik önemi yoktu. Ağrı duyan hastaların ağrı şiddetlerine göre hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında hafif ağrısı olanlarda hemodinami daha fazla etkilendi.

Propofol enjeksiyon ağrı insidansını azaltmada, propofolün sadece soğutulmasının basit ve güvenli bir yöntem olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: propofol, propofol ısısı, enjeksiyon ağrısı,

8.SUMMARY

Pain on injection with propofol is a common problem and can be very distressing to the patient. The incidence of pain varies between 28 % and 90% in adults during induction of anesthesia and may be severe.

Based on the proposed mechanism and factors associated with propofol injection pain, several methods for the prevention of pain have been tried with varying degrees of success. One of them is administered different temperature of propofol.

This prospective, single-blind, randomised clinical study was approved by the Faculty Medical Ethics Committee and informed consent was obtained from the patient. The study was undertaken 300 patients (ASA Class I and II), aged 18 –65 years, who presented for elective surgery under general anesthesia.

Patient were randomly allocated to one of three groups.

1.Cold group [n=100]: Cold “04-10 °C” Propofol 2,5 mg/kg, (n=50 female{group IK}, n=50 male {group IE})

2.Operating room temperature group[n=100]: Operating room temperature group “18-26 °C” Propofol 2,5 mg/kg, (n=50 female{group IIK}, n=50 male{group IIE})

3.Body temperature group [n=100]: Body temperature group “34-38 °C” Propofol 2,5 mg/kg, (n=50 female{group IIK}, n=50 male {group IIIE})

There were no difference between the groups with respect to age, weight and gender.

On arrival in the operating room, a 20 G cannula was inserted into a vein on the dorsum of the patient’s hand. After monitorisation, noninvasive blood pressure (systolic, diastolic and mean), heart rate, peripheric oxygen saturation was recorded just prior to induction and at 1minute intervals for 3 minutes. Total dose of propofol was injected in one minute.

In conclusion, it appears that the use of propofol at 04-10 °C may provide a simple and safe method of reducing the incidency of pain on injection without using another pharmacologic agent.

Key words: Propofol, temperature of propofol, pain of injection

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. İntravenöz anestezi. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 97
2. Rushman GB. Intravenous anaesthesia. Lee's Synopsis of Anaesthesia. Butterworth Heinemann 1999;174
3. Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. Anaesthesia 1998; 53:468–76.
4. Morgan GE Jr. Nonvolatil anesthetics. Clinical Anesthesiology. Mc Graw Hill Companies 2002;151
5. Parmar A.K, Koay C.K. Pain on injection of propofol.A comparison of cold propofol with propofol premixed with lignocaine.anaesthesia. Anaesthesia 1998; 53: 79-88
6. Kam E, Abdul-Latif M.S, McCluskey.Comparison of propofol-lipura with propofol mixed with lidocaine 10 mg propofol injection pain. Anaesthesia 2004; 59: 1167-9
7. Ho CM, Tsou MS, Chu CC, Lee T. The optimal effective concentration of lidocaine to reduce pain on injection of propofol. J Clin Anesth 1999; 11:296-300
8. Madenoglu H, Yıldız K, Dogru K, Boyacı A. Efficacy of different doses of lidocaine in prevention of pain due to propofol injection: A randomized, open-label trial in 120 patient. Current Therapeutic Research 2003; 64:310-6
9. Eriksson M, Englesson S, Niklasson F, Hartvig P. Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. Br J Anaesth 1997; 78:502-6
10. Iyilikci L, Balkan BK, Gökel E et al. The effect of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. J Clin Anesth 2004; 16:499-502
11. Barbi E, Marchetti F, Gerarduzzi T et al. Pretreatment with intravenous ketamine reduces propofol injection pain. Pediatric Anaesthesia 2003; 13:764-8
12. Tan CH, Onsiong MK, Kua SW. The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women. Anaesthesia 1998; 53:302–5
13. Uğur B, Erpek G, Aydın ON. Subanestezi dozundaki ketaminin propofolün oluşturduğu ağrıya ve hemodinamik değişikliklere etkisi. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005; 3: 59-65
14. Fujii Y, Nakayama M. A lidocaine/ metoclopramide combination decreases pain on injection of propofol. Can J Anesth 2005; 52: 474-7

15. Iwama H, Nakane M, Ohmori S, et al. Nafamostat mesilate, a kallikrein inhibitor, prevents pain on injection with propofol. *Br J Anaesth* 1998; 81:963-4.
16. Dubey P.K., Prasad S. S. Pain on Injection of Propofol: The Effect of Granisetron Pretreatment. *Clinical Journal of Pain* 2003; 19:121-124
17. Yoshikawa T, Wajima Z, Ogura A et al. Orally administered clonidine significantly reduces pain during injection of propofol. *Br J Anaesth* 2001;86:874-6
18. Barker P, Langton JA, Murphy P, Rowbotham DJ. Effect of prior administration of cold saline on pain during propofol injection: a comparison with cold propofol and propofol with lignocaine. *Anaesthesia* 1991; 46:1069-70.
19. Huang YW, Buerkle H, Lee TH et al. Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1021-4
20. Yull DN, Barkshire KF, Dexter T. Pretreatment with ketorolac and venous occlusion to reduce pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 2000; 55: 284-7
21. Agarwal, A., Ansari, M.F., Gupta D. et al. Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 98:683-686.
22. Agarwal A, Dhiraj S, Raza M et al. Vein pretreatment with magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol is not justified. *Can J Anesth* 2004; 51:130-3
23. Memiş D, Turan A, Karamanlıoğlu B et al. The use of magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol. *Anesth Analg* 2002; 95: 606-8
24. Cheong MA., Kim KS., Choi WJ. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95:1293-1296
25. Wilkinson D, Anderson M, Gauntlett I. Pain on injection of propofol: modification by nitroglycerin. *Anesth Analg* 1993; 77:1139-42.
26. O'Hara JF Jr, Sprung J, Laseter JT, et al. Effects of topical nitroglycerin and intravenous lidocaine on propofol-induced pain on injection. *Anesth Analg* 1997; 84:865-9.
27. McCluskey A, Curren BA, Sayeed I. The efficacy of 5 % lidocaine – prilocaine (EMLA)cream on pain during intravenous injection of propofol. *Anesth Analg* 2003; 97:713-4

28. Yokota S, Komatsu T, Komura Y, et al. Pretreatment with topical 60% lidocaine tape reduces pain on injection of propofol. *Anesth Analg* 1997; 85:672-4.
29. Davies AF, Vadodaria B, Hopwood T et al. Efficacy of microfiltration in decreasing propofol induced pain. *Anaesthesia* 2002; 57: 557-561
30. Angst MS, Mackey SC, Zupfer GH, et al. Reduction of propofol injection pain with a double lumen i.v. set. *J Clin Anesth* 1997; 9:462-6.
31. McCrirrick A, Hunter S. Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 1990; 45:443-4.
32. Fletcher GC, Gillespie JA, Davidson JA: Propofol: The effect of temperature upon pain during injection of propofol. *Anaesthesia* 1996; 51:498-9
33. Ozturk E, Izdes S, Babacan A, Kaya K. Temperature of propofol does not reduce the incidence of injection pain [letter]. *Anesthesiology* 1998; 89:1041.
34. Uda R, Kadono N, Otsuka M, et al. Strict temperature control has no effect on injection pain with propofol [letter]. *Anesthesiology* 1999; 91:591
35. Shimizu T, Inomata S, Saito S et al. Pain on injection of propofol: The effect of injectate temperature and injection speed. *ASA Annual Meeting 2007*. A898
36. Lee SK, Lee SJ, Kil HY, Yoon YJ. Pain on injection of propofol: The effect of injectate temperature. *Korean J Anesthesiol* 1996; 30 (4) 456-60 (Abstract)
37. Grauers A, Liljeroth E, Åkeson J. Propofol infusion rate does not affect local pain on injection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 361-3
38. Stokes D, Robson N, Hutton P. Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae. *Br J Anaesth* 1989; 62:202-3.
39. Klement W, Arndt J. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991; 67:281-4.
40. Yamakage M, Iwasaki S, Satoh JI, Namiki A. Changes in concentrations of free propofol by modification of the solution. *Anesth Analg* 2005; 101:385-8
41. Liljeroth E, Grauers A, Åkeson J. Pain on injection of propofol with or without infusion of carrier fluid. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 839-841

42. Schaub, E., Kern, C., Landau, R. Pain on Injection: A double-blind comparison of propofol with lidocaine pretreatment versus propofol formulated with long and medium chain triglycerides. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 99:1699-1702
43. Doenicke A, Roizen M, Rau J, et al. Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent. *Anesth Analg* 1996; 82:472-4.
44. Rau J, Roizen MF, Doenicke AW et al. Propofol in a emulsion of long- and medium-chain triglycerides: The effect on pain. *Anesth Analg* 2001; 93:382-4
45. Liljeroth E, Åkeson J. Less local pain on intravenous infusion of a new propofol emulsion. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 248-251
46. Miller RD. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. *Anesthesia*. Churchill Livingstone 1994; 269
47. Baker MT, Naguib M.. Propofol The Challenges of formulation. *Anesthesiology* 2005;103:860-76
48. Diprivan Data on File; AstraZeneca Pharmaceuticals
49. % 1 Propofol Fresenius prospektüsü
50. Trapani G, Altomare C, Sanna E, Biggio G, Liso G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships and drug delivery. *Current Chemical Chemistry* 2000; 7:249-271
51. Vickers M.D. Propofol. *Drugs in Anaesthetics & Intensive Care Practise*. Butterworth Heinemann 1999;111
52. Paul M, Dueck M, Kampe S, Freundt H, Kasper S.M. Pharmacological characteristics and side effect of a new galenic formulation of propofol without soyabean oil. *Anaesthesia* 2003;58:1056-62
53. Propofol. *Anesthesiology & Critical Care Drug Handbook*. Lexi-Comp. 2005;945-949
54. Picard P, Tramér MR. Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systemic review. *Anesthesia&Analgesia* 2000;90:963-9
55. Bernard SF, Keogh E, Lima ML. Bridging the gap between pain and gender research: A selective literature review. *Eur J Pain*. 2007; Oct 11(Abtract)

56. Dao TT, LeResche L. Gender differences in pain. *J Orofac Pain*. 2000;14(3):169-84(Abtract)
 57. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996;65(2-3):123-67.
 58. Şahin Ş. Ağrı ve cinsiyet. *Ağrı* 2004;16(2):17-25
 59. Uchiyama K, Kawai M, Tani M et al. Gender differences in postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2006; 20: 448–451
 60. Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1997; 85:808-16
 61. Tai S, Clark R, Ramsay M et al. Women of Middle age are more resilient to postoperative pain than young men. *Anesthesiology* 2003; 99: A 1025
 62. Frolich MA, Price DD, Robinson ME et al. The effect of propofol on thermal pain perception. *Anesth Analg* 2005;100:481–6
 63. Ann J. Genetics of Pain: Lessons for future studies. *International Anesthesiology Clinics* 2007; 45(2):13-25
 64. Tripp DA, Stanish WD, Reardon G et al. Comparing postoperative pain experiences of the adolescent and adult athlete after anterior cruciate ligament surgery. *Journal of Athletic Training* 2003;38(2):154–7
 65. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *B J of Anaesthesia* 1988; 60: 13-9 (Abstract)
 66. Brüssel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Lawin P. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg* 1989; 69:35-40(Abtract)
 67. Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* 1993; 77(4 Suppl):S21-9(Abtract)
-