

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

LARİNGEAL MASKE UYGULANMASINA İNTRAVENÖZ
LİDOKAİNİN ETKİLERİNİN, FENTANİL İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Dilek TELOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Ankara

2011

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

LARİNGEAL MASKE UYGULANMASINA İNTRAVENÖZ
LİDOKAİNİN ETKİLERİNİN, FENTANİL İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Dilek TELOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Özgür CANBAY

Ankara
2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sunulan imkanlara ve tez çalışmamın yapılmasında sağlanan ideal koşullara önderlik eden ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta değerli hocam Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin oluşum ve gelişim aşamalarında katkı ve desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Saadet ÖZGEN'e,

Tez çalışmamın her aşamasında ilgi ve tecrübesiyle, özveri ile yardımını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özgür CANBAY'a,

Tezimin gerçekleşmesine olan katkılarından dolayı Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Haluk ÖZEN'e, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Emin MAVİLİ' ye, Göz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Uğur ERDENER'e,

Tezimin gerçekleşmesinde, çalıştığım ameliyathane odalarındaki desteğini esirgemeyen çalışanlara,

Eğitimim süresince birçok anı paylaştığımız ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve tüm ameliyathane personeline,

Sonsuz sevgileriyle, yaşamıma ve eğitimime değer katan sevgili aileme,

Hoşgörü ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Mehmet Bülent TELOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Teloğlu, D. Laringeal maske uygulamasına intravenöz lidokainin etkilerinin, fentanil ile karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011. Laringeal maske havayolu, maske ile havalandırılmayan hastalarda ve zor entübasyon durumunda, rahat yerleştirilebilir olması, bronkospazm riskinin daha az olması nedeniyle uygun bir seçenektir. LMA ile hava yolu ile doğrudan bağlantı oluşturarak trakeal entübasyonun olumsuzluklarından kaçınılırken, yüz maskesinden daha güvenilir bir hava yolu sağlanır. Biz çalışmamızda, LMA uygulanan hastalarda, LMA yerleştirmeden 2 dakika öncesinde intravenöz yoldan verilen 2 mg/kg lidokain ile 1 µg/kg fentanilin etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışma, elektif koşullarda, üroloji, göz, plastik cerrahi odalarında ameliyat edilen 18-65 yaş arası ASA I ve II hastalarda yapıldı. Zor hava yolu (mallampati sınıflaması III-IV), gastrointestinal reflü hikâyesi olan, devamlı sedatif ya da antiepileptik ilaç kullanan, iskemik ve valvüler kalp hastalığı olan, renal hastalığı olanlar ve gebeler ile bilinen anesteziik ilaç alerjisi olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Prospektif, randomize ve çift kör olarak 50 hastada yapılan çalışmada 25'er kişilik iki grup oluşturuldu. Her iki gruptaki hastalar anestezi indüksiyonundan 3 dakika önce preoksijenize edildi ve 0,04 mg/kg midazolam verildi. LMA uygulanmadan 2 dk önce 1. gruba 2 mg/kg lidokain, 2. gruba 1 µg/kg fentanil verildi ve 2,5-3,5 mg/kg propofol ile indüksiyon yapıldı. %50 NO₂, %50 O₂ ve %2 sevofluran ile anestezi idamesi sağlandı. Çalışmada herhangi bir kas gevşetici ajan kullanılmadı. LMA yerleştirilmeden önce dış yüzeyine ksilokain (xylocaine pump spray %10; 10 mg/doz) uygulandı. Hastalarda LMA takılmadan önce ve sırasında hemodinamik parametreler (tüm hastalarda ortak süre olan 3 zaman aralığında), ağız açıklığı, öksürük, öğürme refleksi, hareketlilik, hıçkırık, laringospazm ve yerleştirme kolaylığını değerlendirdik. Anestezi ve cerrahi süresi kaydedildi. Postoperatif 1. ve 24. saatte VAS (visual analog scale; 0: Ağrı yok-10: Olabilecek en şiddetli ağrı) ve VRS (verbal rating scale; hiç, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli) ile boğaz ağrısı değerlendirildi. Her iki grupta, tanımlayıcı özelliklerine ait verilerde fark görülmedi. Grup I ve grup II arasında hemodinamik yanıtlar (Sistolik kan basıncı, Diastolik kan

basıncı, Ortalama kan basıncı ve Kalp hızı) ve SpO₂ (periferik oksijen satürasyonu) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hastalarda LMA yerleştirildikten sonra kan basıncı değerleri ve kalp hızı düştü. Periferik oksijen satürasyonları %95,5 ile 98 arasında seyretti ve LMA takıldıktan sonra yükseldi. VAS ve VRS skorlarına göre postoperatif boğaz ağrısı ameliyattan sonra 1. ve 24. saatlerde değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. LMA yerleştirme kolaylığı, ağız açıklığı, öğürme refleksi, öksürük, hıçkırık, hareketlilik, laringospazm insidansı gruplar arasında benzerdi. Sonuç olarak intravenöz lidokain (2 mg/kg) ve fentanil (1 µg/kg) kullanılmasının, LMA yerleştirilmesini kolaylaştırma ve postoperatif boğaz ağrısına etkileri benzer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Laringel maske havayolu, lidokain, fentanil

ABSTRACT

Teloğlu, D. Laringeal maske uygulamasına intravenöz lidokainin etkilerinin, fentanil ile karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011. Comparison of the effects of intravenous lidocaine with fentanyl at LMA application: Laryngeal mask airway is a good choice with patients who can not be ventilated and hard to intubate, because it is easy to apply and the risk of bronchospasm is low. Because the airway provided by LMA is conducted with air directly, the negative effects of tracheal intubation is avoided, also LMA provides a safer airway then face mask. In our study, we aimed to compare the effects of 2 mg/kg lidocaine with 1 µg /kg fentanyl which were given intravenously 2 minutes before the LMA application. The study was done with ASA I-II patients who were between 18 and 65 years old and operated in elective conditions at urology, ophtalmic surgery or plastic and reconstructive surgery departments. The patients with difficult airway (mallampati scor 3-4) or gastrointestinal reflux story, the ones who were using sedative or antiepileptic drugs continuously, had ischemic or valvular heart diseases or renal diseases, pregnant patients and the ones with known anesthetic drug allergy were excluded from the study. The study was prospective, ramdomized and double blinded. There were two groups with 25 patients in each. All patients were preoxygenated for 3 minutes and given 0.04 mg/kg midazolam before the anesthetic induction. Two minutes before the LMA application, 2 mg/kg lidocaine was given at the first group and 1 µg/kg fentanyl was given at the second group and then the induction was done with 2.5-3.5 mg/kg propofol. Anesthetic maintainence was provided with 50% NO₂, 50% O₂ and 2% sevoflurane. We didn't use any muscle relaxant agents in the study. Before LMA application, xylocaine (xylocaine pump spray 10%; 10 mg/dose) was applied over the back surface of the LMA cuff. We evaluated the hemodynamic parameters (at all patients, at 3 comman time intervals), mouth opening, coughing, gag reflex, mobility, hiccup, laryngospasm and application facility at all patients before and after the LMA application. Between two groups, no difference at descriptive properties was seen. There was no statistically significant difference at hemodynamic parameters (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial blood pressure and

heart rate) and SpO₂ (peripheral oxygen saturation) levels between group 1 and group 2. After LMA application, heart rate and blood pressure levels of the patients decreased. Peripheral oxygen saturation levels between 95.5% and 98%, and increased after LMA application. Postoperative sore throat complain was evaluated via VAS and VRS scores at first and 24. hour after surgery and there was no statistically significant difference between two groups. The incidence of LMA application facility, mouth opening, gag reflex, coughing, hiccup, mobility and laryngospasm were found to be similar in both groups. In conclusion, the effects of intravenous lidocaine (2 mg/kg) and fentanyl (1 µg/kg) at facilitating the LMA application and postoperative sore throat were found to be similar.

Key Words: Laryngeal mask airway, lidocaine, fentanyl

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Laringeal Maske Havayolu	4
2.2. Propofol	14
2.2.1. Tarihçe	14
2.2.2. Fizikokimyasal Özellikler	15
2.2.3. Farmakokinetik Özellikler	15
2.2.4. Farmakolojik Özellikleri	17
2.2.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	17
2.2.4.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	18
2.2.4.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	19
2.2.4.4. Diğer Etkileri	19
2.2.4.5. Kullanımı	20
2.2.4.6. Yan Etkileri	21
2.3. Fentanil	22
2.3.1. Tarihçe	22
2.3.2. Fizikokimyasal Özellikler	23
2.3.3. Farmakokinetik Özellikler	23
2.3.4. Farmakolojik Özellikleri	24
2.3.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	24
2.3.4.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	25
2.3.4.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	25
2.3.4.4. Diğer Etkileri	26

2.3.4.5. Kullanımı	26
2.3.4.6. Yan Etkileri	26
2.4. Lidokain	26
2.4.1. Farmakokinetik Özellikleri	27
2.4.2. Farmakodinamik Özellikleri	27
2.4.3. Yan Etkileri	28
2.5. Sevofluran	28
2.5.1. Fizikokimyasal Özellikleri	29
2.5.2. Minimum Alveolar Konsantrasyon	29
2.5.3. Farmakokinetik Özellikler	30
2.5.4. Klinik Kullanım	31
2.5.5. Farmakolojik Özellikleri	31
2.5.5.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	31
2.5.5.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	31
2.5.5.3. Merkezi Sistem Üzerine Etkileri	32
2.5.5.4. Renal Etkileri	32
2.5.5.5. Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri	32
2.5.5.6. Diğer Etkileri	33
2.6. Midazolam	33
2.6.1. Fizikokimyasal Özellikleri	34
2.6.2. Klinik Etkileri	34
2.6.3. Kontrendikasyonları	35
2.6.4. Yan Etkileri	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Hasta Grupları ve Uygulama	36
3.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntem	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

LMA	Laringeal maske havayolu
ASA	Amerikan anesteziyologlar birliği
ETT	Endotrakeal tüp
HFIP	Heksafloroizopropanol
MAC	Minimum alveolar konsantrasyon
MSS	Merkezi sinir sistemi
CO₂	Karbondioksit
NO₂	Nitröz oksit
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
ILMA	Intubating Laringeal maske havayolu
İV	İntravenöz
İM	İntramusküler
GİS	Gastrointestinal sistem
NMDA	N-metil-D-aspartat
GABA	Gamaaminobütirik asit
SKA	Serebral kan akımı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
MG	Myastenia graves
TİVA	Total İntravenöz anestezi
SpO₂	Periferik oksijen satürasyonu
VAS	Visüel analog skala
VRS	Verbal rating skala
mg	miligram
ml	mililitre
cmH₂O	santimetre su
kg	kilogram
µg	mikrogram
SAB	Sistolik arter basıncı
DAB	Diastolik arter basıncı
OAB	Ortalama arter basıncı

KAH	Kalp atım hızı
SD	Standard deviasyon
SPSS	Statistical Packages for the Social Science
ark	arkadaşları
dk	dakika
BİS	Bispektral indeks
ED50	Efektif doz
sn	saniye
SVR	Sistemik vasküler rezistans

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. LMA boyutları ve özellikleri	6
2.2. Opioid bileşiklerin sınıflaması	23
2.3. Sevofluranın değişen yaşlara göre değerleri	30
2.4. Klinik kullanım	35
4.1. Grupların tanımlayıcı özelliklerine göre değerlendirilmesi	38
4.2. Cinsiyet dağılımı	38
4.3. Grupların ASA değerleri	39
4.4. Grupların sigara dağılımı	39
4.5. Ağız açıklığı-Grup	39
4.6. Öğürme refleksi-Grup	40
4.7. Öksürük-Grup	40
4.8. Hareketlilik-Grup	41
4.9. Laringospazm-Grup	41
4.10. LMA'nın yerleştirme kolaylığı	41
4.11. Hıçkırık-Grup	42
4.12. Boğaz ağrısı (VAS)-Grup	42
4.13. Boğaz ağrısı (VRS1)-Grup	43
4.14. Boğaz ağrısı (VRS24)-Grup	43
4.15. Grupların sistolik arter basıncı (SAB) değerleri	43
4.16. Grupların diastolik arter basıncı (DAB) değerleri	44
4.17. Grupların ortalama arter basıncı (OAB) değerleri	45
4.18. Grupların kalp atım hızı (atım/dk) değerleri	46
4.19. Grupların SpO ₂ değerleri	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Laringeal maske havayolu	5
2.2. Laringeal maske havayolu	5
2.3. Laringeal maske havayolunun yerleştirilmesi	7
2.4. İntubating LMA	13
2.5. Pro-Seal LMA	13
2.6. Reinforced LMA	14
2.7. Propofolün kimyasal formülü	14
2.8. Fentanilin kimyasal formülü	22
2.9. Lidokainin kimyasal yapısı	26
2.10. Sevofluranın kimyasal yapısı	29
2.11. Midazolamın kimyasal yapısı	33
4.1. Grupların SAB ölçümlerine göre dağılımları	44
4.2. Grupların DAB ölçümlerine göre dağılımları	45
4.3. Grupların OAB ölçümlerine göre dağılımları	46
4.4. Grupların KAH ölçümlerine göre dağılımları	47
4.5. Grupların SpO ₂ ölçümlerine göre dağılımları	48

GİRİŞ

Laringeal maske havayolu (LMA), laringeal giriş evresinde tıkaç görevi gören distal kafa sahip, supraglottik havayoluna yerleştirilen delikli bir tüptür. Maske ile havalandırılmayan hastalarda ve zor entübasyon durumunda, rahat yerleştirilebilir olması ve bronkospazm riskinin daha az olması nedeniyle uygun bir seçenektir (1). Spontan ventilasyon ve <15 cmH₂O basıncında kontrollü ventilasyona izin verebilir (2).

Son yıllarda laringeal maske havayolu uygulaması, havayolunun kontrolü açısından yüz maskesi, orafaringeal havayolu ve trakeal entübasyon gibi durumlara alternatif olarak sık kullanılan bir yöntem olmaya başlamıştır (3, 4).

Laringeal maskede temel amaç; hastanın doğal hava yolu ile doğrudan bağlantı oluşturarak trakeal entübasyonun olumsuzluklarından kaçınırken yüz maskesine göre daha kolay ve güvenilir havayolu sağlamaktır (5, 6).

Supraglottik havayolu ekipmanlarının kullanımı esnasında kural, havayolu reflekslerini baskılayan yeterli anestezi derinliği sağlanmasıdır. Kas gevşetici kullanımı zorunlu değildir (3, 7-9). Supraglottik havayolu ekipmanları konusunda çok az deneyimi olan kişilerin dahi sıklıkla başarı elde ettiği de belirtilmiştir (10, 11). Havayolu açıklığı sağlamak için kullanılan laringeal maskenin trakeal entübasyona göre yerleştirilmesi kolaydır

Laringoskopi ve trakeal entübasyon hipertansiyon ve taşikardiye yol açarken LMA yerleştirilmesi belirgin derecede daha az hemodinamik değişikliklere neden olur. Bu hemodinamik değişiklikler intravenöz lidokain, fentanil, remifentanil uygulanması ile azaltılabilir (12).

LMA'nın başarılı bir şekilde yerleştirilebilmesi için girişim sırasında görülen öğürme, öksürme, istemsiz hareketler ve laringospazm gibi refleks cevapların önlenmesi amacıyla derin ve dengeli anestezi oluşturarak, solunum reflekslerini baskılayan ajanlar ve kombinasyonlar tercih edilmiştir (4, 13).

LMA hastanın yüz maskesi ve entübasyon olmaksızın obstruksiyonsuz solunmasını ve havalanmasını sağlar (14, 15). LMA uygulanmasını kolaylaştırmak için 2,5-3,5 mg/kg dozlarda propofol kullanımını öneren çalışmalar vardır (3, 4). Propofol üst hava yolu reflekslerini baskılaması, hızlı ve yumuşak bir indüksiyon

sağlaması nedeniyle LMA yerleştirilmesi için uygun bir ajandır (16, 17). Aynı zamanda propofol daha iyi bir çene gevşemesi sağlaması ve havayolu reflekslerini daha fazla baskılaması açısından tiyopentalden güvenilir bulunmuştur (3, 4). Ancak, premedikasyon uygulanmaksızın propofol tek başına kullanıldığında LMA yerleştirilmesi için yeterli koşulları sağlayamadığı (18-21); dozu yükseltildiğinde ise dolaşım ve solunum sistemi üzerinde baskılayıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (19, 22-25). Propofolün gereksinim dozunu; buna bağlı olarak istenmeyen etkilerini azaltmak amacıyla opioidler ve kas gevşeticiler eklenmiştir (21, 26-30). Kas gevşeticilerin etkili olmadığı, bununla birlikte aspirasyon riskini artırdıkları rapor edilmiştir (31).

Hastaların laringeal maske uygulaması sırasında propofol indüksiyonuna yanıtları, birçok faktöre bağlıdır Örneğin; ilaç dozu, ilave metodların kullanılması, hızlı enjeksiyon ve midazolam, opioidler, lidokain, kas gevşeticiler, propofol uygulandıktan ve plazma ve etkin konsantrasyona ulaştıktan sonra geçen zamana bağlıdır (17, 32).

Opioid ajanlar propofol ile birlikte uygulandıklarında laringeal refleksleri azaltırlar ve LMA'nın daha kolay yerleşmesini sağlarlar. Yaygın olarak tercih edilen opioid fentanildir. LMA yerleştirirken 2,5 mg/kg propofol ile birlikte 0,5, 1, 1,5, 2 µg/kg olarak farklı dozlarda fentanil kullanılan çalışmada etkin fentanil dozu 1 µg/kg bulunmuştur (16, 33).

Lidokain doza bağımlı olarak laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı oluşabilecek kardiyovasküler yanıtı azaltır. LMA yerleştirilen, minör cerrahi uygulanan hastalarla yapılan bir çalışmada hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmış, heriki gruptaki hastalara da propofol infüzyonu uygulanmıştır. Propofol infüzyonuna başladıktan 50 saniye sonra bir gruba intravenöz 1,5 mg/kg lidokain, kontrol grubuna salin verilmiş, laringeal maske yerleştirirken ağız açıklığı, yerleştirme kolaylığı, öğürme ve öksürük refleksi, hareketlilik, laringospazm ve hemodinamik yanıtlar değerlendirilmiştir. Lidokainin LMA yerleştirilmesini kolaylaştırdığını gösteren bu çalışmada kontrol grubu ve lidokain grubunda hemodinamik yanıtlar farklılık göstermezken lidokain grubunda öğürme, öksürük ve laringospazm insidansının daha az olduğu gösterilmiştir (34).

Midazolam, fentanil, lidokainle yapılan başka bir çalışmada midazolamın LMA uygularken propofol dozunu azalttığı gösterilmişken lidokain eklemenin klinik yararı gösterilememiştir (35).

Çalışmamızda, LMA uygulanan hastalarda LMA'ı yerleştirmeden 2 dakika öncesinde 2 mg/kg lidokain ile 1 µg/kg fentanilin intravenöz uygulamasının, LMA'ı yerleştirme kolaylığına ve postoperatif boğaz ağrısına olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

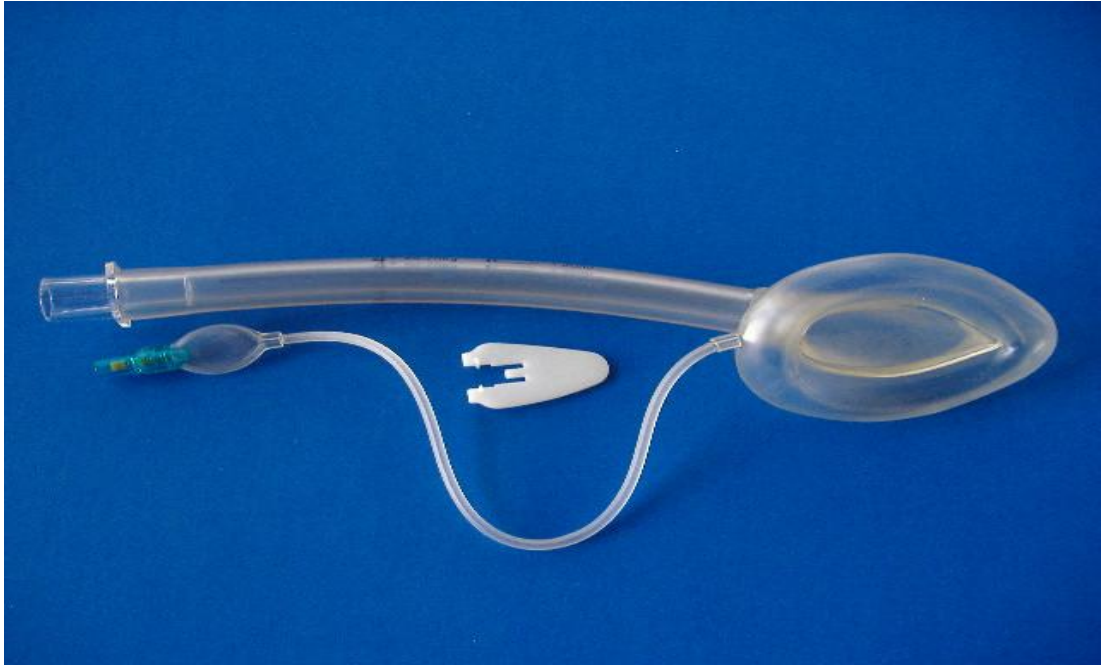
2.1. Laringeal Maske (LMA)

Laringeal maske (LMA), laringeal girişe çepeçevre yerleşen spontan solunuma ve <15 cm H₂O seviyesinde pozitif basınçlı kontrollü ventilasyona izin verebilen supraglottik havayolu aracıdır. Laringeal maske 7 yıllık bir araştırma sonucunda İngiliz anestezi uzmanı Dr. Archie Brain tarafından dental maskenin modifikasyonu ile geliştirilmiştir. Bu havayolu kontrolünde oldukça önemli bir ilerlemedir (14, 36-39).

Klasik LMA, ilk olarak 1988’de tanıtılmıştır. Yüz maskesi veya zor havayolu durumunda endotrakeal tüp (ETT) yerine geçebilecek bir alternatif olarak kullanılmaktadır (39).

LMA otoklavda sterilizasyona uygun olmayan bir paket içerisinde nonsteril olarak sunulur. Yeniden steril etmek için temiz, kuru bir enjektör ile kafın içindeki tüm hava boşaltılmalı ve otoklava konarak standart bir döngüde, maksimum 138°C ve minimum 134°C’de steril edilmelidir. Eğer enjektörün içinde neon olursa veya kafın içinde hava kalırsa gereç, otoklavda hasar görebilir. Gerecin bozulmasındaki en önemli neden otoklavlama işlemine hazırlarken önceden kullanılmış enjektörlerin kullanılmasıdır. Otoklavdan çıktıktan sonra kafının sağlamlığı daima kontrol edilmelidir.

Laringeal maske, proksimal ucu 15 mm’lik standart konnektör ile solunum devresine bağlanan, distal ucu ise pilot bir tüp aracılığıyla hava ile şişirilebilen eliptik kafa sahip geniş çaplı bir tüptür (Şekil 2.1, 2.2). Bu araç; yenidoğan, bebek, küçük çocuk, büyük çocuk ve küçük, normal ve büyük erişkin olmak üzere 7 değişik boyda üretilmiştir (Tablo 2.1) (2).



Şekil 2.1. Laringeal maske (LMA)



Şekil 2.2. Laringeal maske (LMA).

Çeşitli ağırlıkta hastaların larinksine uyması için tasarlanmış çeşitli boyutlarda LMA'lar mevcuttur (37).

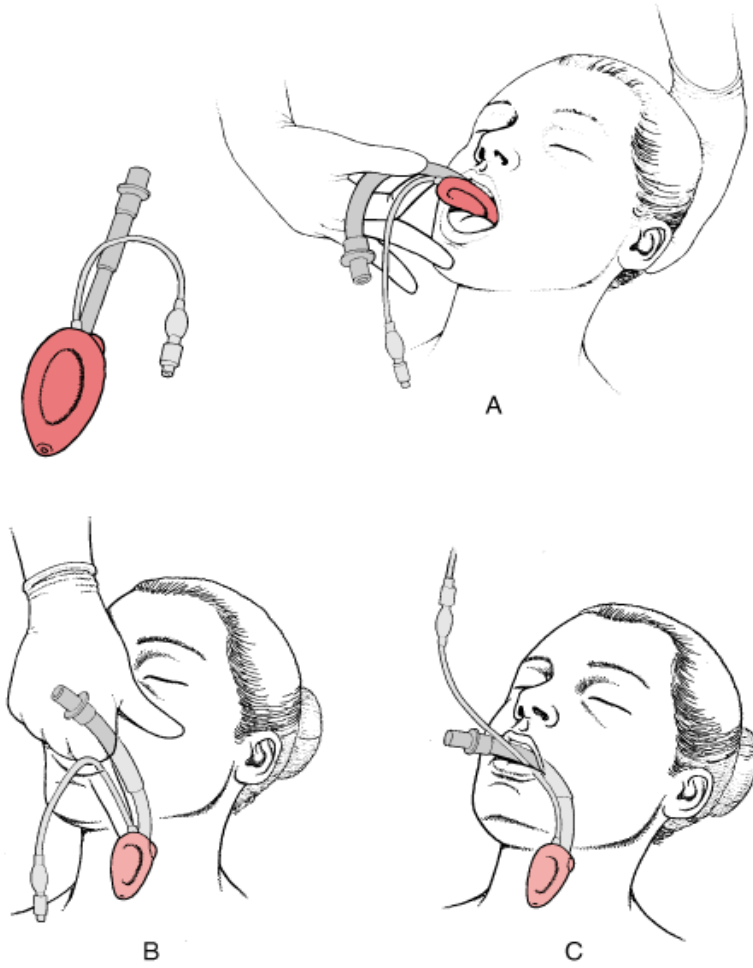
Tablo 2.1. Laringeal maske (LMA) boyutları ve özellikleri.

Boy	Hastanın Ağırlığı (kg)	Uzunluk (cm)	Kaf Hacmi (cc)	İç Çap/Dış Çap	Trakeal Tüp Uzunluğu
1	<5	8	<4	5,25/8,2	3,5
1,5	5-10	10	<7	6,1-9,6	4
2	10-20	11	<10	7,1/11,0	4,5
2,5	20-30	12,5	<14	8,4/13,0	5
3	30-50	16	<20	10/15	6 Kafı
4	50-70	16	<30	10/15	6 Kafı
5	>70	18	<40	11,5/16,5	7 Kafı

Laringeal maskede temel amaç; hastanın doğal hava yolu ile doğrudan bağlantı oluşturarak trakeal entübasyonun olumsuzluklarından kaçınırken yüz maskesine göre daha kolay ve güvenilir hava yolu sağlamaktır (5, 6).

Maske ile havalandırılmayan hastalarda ve zor entübasyon durumunda rahat yerleştirilebilir olması ve bronkospazm riskinin daha az olması nedeniyle uygun bir seçenektir (1).

LMA yerleştirilirken anestezi indüksiyonundaki temel ilke, havayolu reflekslerini baskılayan yeterli anestezi derinliğinin sağlanmasıdır. Kas gevşetici kullanımı zorunlu değildir (3, 7-9). Uygun anestezi sağlandıktan sonra hastaya göre uygun boyutta seçilen LMA'nin distal ucunda bulunan kaf söndürülür. LMA'nin yerleştirilmesi sırasındaki standart yöntem distal kafın tamamen söndürülmesi olmasına rağmen, bazı klinisyenler kısmen şişirilmesinin daha başarılı olduğunu savunurlar. Hastanın başı sol el ile ekstansiyona alınırken diğer ele LMA alınır. Kafın arka yüzü bir jel ile kayganlaştırılır. Açıklığı dil tabanını gösterecek ve kafın ucu arka faringeal duvara yaslanacak şekilde hipofarinkse doğru, sert ve yumuşak damak üzerinden kaydırılarak ilerletilir (2). LMA'nin hipofarinkse yönlendirilmesinde dominant elin işaret parmağı kullanılır (Şekil 2.3). Direnç hissedildiği anda LMA'nin ilerletilmesi durdurulur ve kaf uygun hacimde şişirilir. Direnç, kaf ucunun üst özefageal sfinktere ulaştığını gösterir.



Şekil 2.3. Laringeal maske havayolunun yerleştirilmesi.

A, Orta parmak ile ağız açıklığı sağlanırken, işaret parmağı aracılığıyla kafın ucu sert damağa, yukarı doğru itilir. B, Yavaş bir hareketle LMA ilerletilir. Dominant olmayan elin bu sırada başın uygun pozisyonunu sağladığına dikkat edilmelidir. C, Kesin direnç hissedilene kadar LMA ilerletilir. D, Kaf şişirilir, genellikle şişirme aşamasında LMA'nın dışarıya doğru hareketi izlenir (2).

Kaf, önerilen miktarda hava ile tam olarak şişirilir. Şişirme sırasında 1,5 cm'ye kadar küçük miktarda dışa doğru bir kayma hareketi normaldir (8, 40).

Laringeal maskenin doğru yerleştiğinin, yerleşim sırasında epiglottu aşağıya iterek obstrüksiyona neden olmadığının gösterilebilmesi için kapnografi ve oskültasyon ile hava giriş-çıkışının değerlendirilmesi gerekir (2).

Bir ısırma bloğu ya da 2,5-3,0 cm kalınlığında bir spanç ya da kumaş tomarı katlanarak dişlerin 2 cm gerisine uzanacak şekilde yerleştirilir ve flaster ya da sargı bezi yardımıyla laringeal maskenin ağız dışında kalan tüp kısmı tespit edilir (41).

Bu teknik fonksiyon olarak en iyi sonucu sağlasa da, çok sayıda yerleştirme teknikleri tanımlanmıştır (40).

Modifiye Teknikler (8):

1. Lateral uygulama
2. Rotasyon
3. Portex kılavuz kullanımı
4. Kafın parsiyel şişirilerek ilerletilmesi
5. Kafın tam şişirilerek ilerletilmesi
6. Çene hamlesi
7. Laringoskop kullanımı

Laringeal maske, larenksi faringeal sekresyonlardan kısmen korur ancak mide içeriğinin aspirasyonundan koruyamaz. Bu nedenle aspirasyon riski yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır. Aspirasyon oranı düşüktür (1/5000-11000). Gastrik distansiyon, havayolu basıncı 20 cm H₂O basıncını aşarsa gelişebilir. LMA kullanımı için kontrendikasyonlar arasında faringeal patoloji (abse gibi), faringeal obstrüksiyon, mide boşalmasının gecikmesi (gebelik, hiatal herni gibi), düşük akciğer kompliansı (obezite gibi) yer almaktadır (42).

LMA yerleştirilmesi sırasında başarıyı artırmak için dikkat edilecek önemli noktalar (39):

1. Uygun boyutta seçilmeli ve yerleştirilmeden önce kaçak testi yapılmalıdır.
2. Havası indirilmiş kafın ucu kıvrılmamalı ve lümen açıklığının karşı tarafını göstermelidir.
3. Kafın sadece arka yüzü kayganlaştırılmalıdır.
4. Yerleştirmeyi denemeden önce yeterli anestezi derinliğinin (rejyonel blok veya genel) sağlandığından emin olunmalıdır. Opioidlerle birlikte propofol, tiopental göre daha üstün koşullar sağlar.
5. Hastanın başı 'snif' pozisyonuna getirilmelidir.
6. Kafın sert damak üzerinden ilerletilebilmesi için işaretparmağı kullanılmalı ve direnç hissedilene kadar hipofarinkse doğru itilmelidir. Uzunlamasına siyah çizgi her zaman baş tarafı göstermelidir (Hastanın üst dudağını göstermelidir).
7. Doğru hacimde hava ile şişirilmelidir.

8. Hastaya pozisyon verilmesi sırasında yeterli anestezi derinliği sağlandığından emin olunmalıdır.
9. Yerleşimden sonra gelişen tıkanıklık sıklıkla aşağıya katlanan epiglot veya geçici laringospazm nedeniyle oluşur.
10. Hastanın uyanıklığı sağlanana kadar (örn. Emir ile ağız açma) faringeal aspirasyondan, kafın indirilmesinden veya laringeal maskenin çekilmesinden kaçınılmalıdır.

Yerleştirmede Sorunlar

1. Havayolu reaksiyonu: Anestezi yüzeysel ya da yanlış yerleştirme sonucu maskenin ucu vokal kordların üzerine gelmişse ıkınma, öğürme ya da öksürük gelişebilir. Laringeal maske hemen çıkarılmalı ve anestezi derinleştirilmelidir (41, 42).
2. Maskenin dilin gerisinden aşağıya doğru kaymaması: Boyun fleksiyonunda yetersizlik, kayganlaştırıcı yetersizliği, maske ucunun sert damak üzerine doğru yerleştirilmemesi ve pasajı daraltan hipertrofik tonsil, nedbe dokusu ya da tümör gibi nedenlerden kaynaklanabilir (8).
3. Kafın şişirilmesinden sonra ventilasyon yapılamaması ya da inspiratuar wheezing oluşması: Başlıca nedenleri; anestezinin yüzeysel olması, maskenin lateral ya da posterior rotasyonu, küçük numaralı maske kullanımına bağlı olarak maskenin farinkste çok ileri gitmesidir (8, 43).
4. Ventilasyon yeterliyken kaçak sesi duyulması: Genellikle ventilasyonun yüksek volüm ya da yüksek basınçla yapılmasına bağlıdır. Göğüs hareketi görülebildiği sürece hava kaçağı işitilmeyene kadar ventilasyon volümünü ve basıncını azaltmak gerekir (8, 40, 43).
5. Laringeal spazm: Sekresyon, kayganlaştırıcı ya da mide içeriği aspirasyonunun larinksi irrite etmesinden kaynaklanabilir. Midesi dolu olan hastalarda laringeal maske kullanılmamalıdır (8, 43).
6. Laringeal maskenin yerinin değişmesi: Anestezi hortumlarının ağırlığı, büyük boyda laringeal maske kullanımı, hastanın pozisyonunun değiştirilmesi ya da yetersiz anestezi derinliği sonucu ortaya çıkabilir (8). Yerleştirmede başarısızlık yaklaşık %5, yanlış yerleştirme ise %20-35'tir (44). Genel ilke olarak; laringeal maskenin yerleşiminden kuşku

duyuluyorsa yeniden yerleştirmek ve sorunlu bir laringeal maske ile devam etmektense trakeal entübasyona geçmek daha doğrudur.

7. Regürjitasyon (8, 43).

Laringeal Maskenin Çıkarılması

Laringeal maskenin çıkarılması önemli bir konudur ve yalnızca laringeal maske kullanımını iyi bilen kişilerce yapılmalıdır. Ancak eğitimi çok kolaydır ve kısa sürede uyum sağlanabilir.

Dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

1. Laringeal maske kullanıldığında cerrahi girişimin sonuna doğru anestezi yüzeyelleştirilmemelidir. Çünkü yetersiz anestezi altında oluşabilecek güçlü bir cerrahi uyarı havayolu spazmına yol açabilir ve havayolunun manuel olarak sağlanması gereği ortaya çıkabilir (45).
2. Laringeal maske varken havayolunu açmada sık kullanılan alt çeneyi öne doğru çekme hareketi kesinlikle yapılmamalıdır. Çünkü maskenin malpozisyonuna ya da laringeal spazma yol açabilir.
3. Hasta komut üzerine ağzını açmadıkça kaf asla söndürülmemelidir. Aksi takdirde üst farinksteki sekresyonlar larinkse akarak spazma neden olabilir (8, 42).
4. Hasta komut üzerine ağzını açabilir durumdayken bile öksürmek laringeal maske çıkarılma gerekçesi değildir ve bu özellik trakeal entübasyona üstünlük olarak kabul edilmektedir. Öksürük laringeal maskenin komplikasyonu değil sekresyon varlığının belirtisidir. Larinks spazmı oluşursa anestezi derinleştirilmelidir (8).
5. Anestezi derinliğinin yeterli olması koşuluyla laringeal maske içinden kör aspirasyon yapılabilir. Ancak genel kural olarak spazm olasılığı nedeniyle laringeal maske çıkarılmadıkça aspirasyon yapılmamalıdır. Laringeal maske çıkarıldıktan sonra gerekirse aspirasyon uygulanabilir (8).
6. Laringeal maske çıkarılmadan önce ısırma bloğu çıkarılmamalıdır.
7. Hasta komut üzerine ağzını açabildiği zaman laringeal maskenin kafi söndürülerek çıkarılması en doğru zamanlamadır (8, 42).
8. Derin anestezi düzeylerinde de LMA'nın çıkarılması önerilmiştir ve bazı durumlarda yararlı olabilir (40).

Fizyolojik Etkileri

1. Anatomik ölü boşluğu ortadan kaldırır.
2. Havayolu direncinde küçük de olsa bir artışa neden olur.
3. Yerleştirme ve çıkarılma sırasında kalp hızı ve kan basıncı artar, ancak bu değişikliğin boyutu ve süresi trakeal entübasyona göre anlamlı düzeyde düşüktür (46-47).
4. Propofol ile indüksiyonda bir çalışmada, göziçi basıncında trakeal entübasyona göre fark olmadığı bildirilirken bir başka çalışmada laringeal maske ile göziçi basınç artışının daha az olduğu bildirilmiştir (48).
5. Laringeal maskenin کافی önerilen maksimum volümde hava ile doldurulduğunda farinks mukozasına uygulanan basınç kapiller perfüzyon basıncından fazladır ve kaf basısına bağlı mukoza iskemisi riski vardır. NO₂ ve CO₂'in kaf içine difüzyonu da kaf basıncının süreç içinde daha da artmasına neden olur. Bir saati aşan uzun süreli uygulamalarda kaf basıncının izlenmesi önerilmektedir (49).

Laringeal maske ile spontan, asiste ya da kontrollü solunum uygulanabilir. Spontan soluyan hastalarda yeterli deneyim kazanmadıkça kontrollü solunum amacıyla kullanılması önerilmez. Kontrollü solunum sırasında havayolu basınçları monitörize edilmeli ve yeterli ventilasyonu sağlamaya yeten en düşük basınç ve hacimler tercih edilmelidir.

Laringeal Maskenin Avantajları

Trakeal entübasyona göre:

- Daha az invaziv
- Zor entübasyonda kullanışlı
- Daha az bronkospazm ve laringospazm
- Yerleştirmesi kolaydır.
- Kas gevşetici ve laringoskop kullanımı zorunlu değildir.
- Diş ve havayolu hasarı riski daha azdır.
- Hemodinamik ve intraoküler basınç değişiklikleri daha azdır.

Yüz maskesine göre:

- Yaşlı ve dişsiz hastalarda uyum sorunu yoktur.
- Anestezistin eli serbest kalır.

- End tidal gaz konsantrasyonları daha kolay izlenir (41, 43, 45).

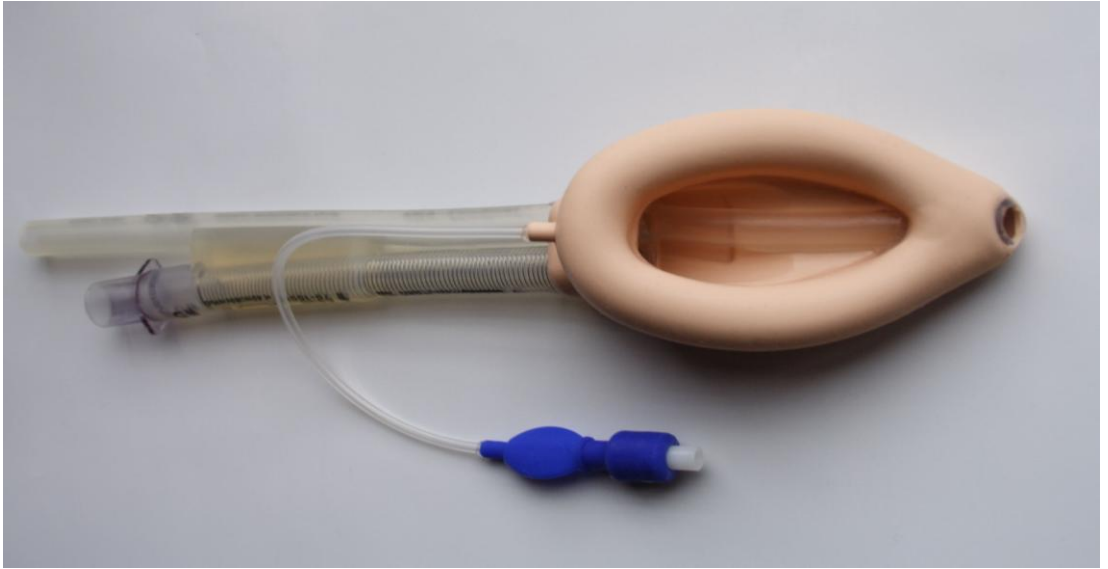
Laringeal maskenin önemli komplikasyonları; indüksiyonda anestezi derinliğinin yetersizliği sonucu oluşan regürjitasyon, yerleştirilmesi sırasında yutkunma, öksürük ve hıçkırık, pulmoner aspirasyon, gastrik distansiyon, mukoza hasarı ve yüzeyel kanamalardır (42, 50-52).

Laringeal maske havayolu, hem inhalasyon, hem de intravenöz indüksiyon teknikleri kullanılarak yerleştirilebilir (53). İntravenöz anestezi, daha kısa zaman alması (18, 53) ve hasta memnuniyetinin daha fazla olması (54) nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir. Genellikle tercih edilen indüksiyon ajanı üst solunum yolu refleksleri üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle propofoldür (20).

Laringeal maske havayolunun bronkospazm veya yüksek havayolu direnci olan hastalarda kullanımı da daha önceleri önerilmemesine rağmen, yeni çalışmalar bu hastalarda LMA kullanımının, ETT kullanımına göre daha avantajlı olduğunu desteklemektedir. LMA'nın, ETT'in yerini alması mümkün değildir; ancak zor havayolu (ventile edilemeyen, entübe edilemeyen hastalarda) durumunda; kolay yerleşimi ve daha yüksek başarı oranı ile geçici bir çözüm sağlayabilir (39). Aynı zamanda, LMA'nın değişik bir tasarım şekli, fiberoptik veya kör oral trakeal entübasyon yapılmasına izin verir. Bu tip LMA, intubating LMA (ILMA) olarak adlandırılır. 3 ve 4 numara ILMA'ların içerisinde 6 mm iç çaplı kafli ETT geçirilebilirken, 5 numara ILMA içerisinde 7 mm iç çaplı kafli ETT geçirilebilir (Şekil 2.4). Mide içeriği aspirasyonunun LMA yerleşiminde risk oluşturmaması için bir başka tasarım kullanılmaktadır. Bu tip LMA ise, ProSeal LMA olarak adlandırılır. Daha büyük bir kafa ve gastrik tüp yerleştirilmesini sağlayan bir drenaj tüpüne sahiptir. Ancak bu tip LMA'nın yerleştirilebilmesi zordur, bu nedenle sert bir ilerleticiye ihtiyacı vardır (Şekil 2.5) (2).



Şekil 2.4. Intubating LMA (ILMA).



Şekil 2.5. Pro-Seal LMA (1).

Reinforced laringeal maske, spiralli trakeal tüplere benzer şekilde kink yapmayı önlemek üzere standart laringeal maskeye esnek metalik tüp eklenmesiyle oluşturulmuş bir modifikasyondur. Baş-boyun, nöroşirürji ve ağız cerrahisine yönelik anestezide kullanılabilir. Reinforced laringeal maske boyları 2 ile 4 numara arasında değişmektedir (Şekil 2.6).

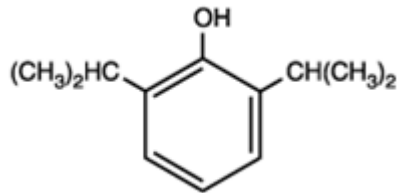


Şekil 2.6. Reinforced laringeal maske.

2.2. Propofol

2.2.1. Tarihçe

Propofol; günümüzde anestezi indüksiyonunda çok sık kullanılan intravenöz bir anesteziktir. 1970'lerin başında hipnotik özellikleri olan fenol türevleri üzerinde yapılan çalışmalar 2,6-diisopropilfenol'un gelişimi ile sonuçlanmıştır (55). 1977'de Kay ve Rolly (56) tarafından yapılan ilk klinik çalışma ile propofolün anestezi indüksiyon ajanı olabileceği gösterilmiştir. Suda çözünmeyen ilk formülasyonunda yer alan "cremophor EL" maddesi ile anaflaktik reaksiyonların bildirilmesinin ve çok fazla enjeksiyon ağrısına neden olmasının ardından (57) ilaç emülsiyon haline getirilmiştir (58).



Şekil 2.7. Propofolün kimyasal formülü.

Propofol, ameliyathanede ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilir. Ameliyathanede, hem anestezinin indüksiyonu, hem de aralıklı doz uygulamaları veya devamlı infüzyon ile anestezinin idamesinde uygulanabilir (59).

2.2.2. Fizikokimyasal Özellikleri

Formülasyon (%1 veya %2 propofol), %10 soya yağı, %2,25 gliserol ve %1,2 yumurta fosfatidi içerir (Şekil 2.7) (42). Propofol, yalnız intravenöz kullanım için uygundur (60-62). Propofol formülasyonları bakterilerin üremesi için uygun bir ortam sağladığından, hazırlanması ve kullanılması sırasında steriliteye önem verilmeli, lastik kapaklar veya ampullerin boyun kısmı açılmadan önce alkol ile silinmelidir. Ampul açıldıktan sonra 6 saat içerisinde uygulanmalıdır. Kontamine propofol solüsyonlarına bağlı sepsis ve ölüm bildirilmiştir (63). Emülsiyonda mikrobiyal çoğalmaya engel olabilmek için %0,05 oranında disodyum edetat eklenmiştir. Bir başka formülasyonda ise antimikrobiyal olarak %0,025 sodyum metabisülfid kullanılmıştır. pH değeri 7'dir ve visköz, süt beyazı renğinde bir maddedir. Oda ısısında stabildir ve ışığa duyarlı değildir. Propofol 20 ml'lik ampullerde %1'lik emülsiyonlar şeklinde bulunur. Sürekli infüzyon için 50 ve 100 ml'lik formları da vardır, bunlar koruyucu içermediğinden multi doz kullanımları uygun değildir. Gerekğinde %5 dekstozun sudaki solüsyonu ile dilüe edilir (64, 65). İntravenöz propofol enjeksiyonu ile hızlı bir anestezi indüksiyonu sağlanabilir (66, 67). Enjeksiyon yerinde ağrıya neden olabilir. Antekübital ven gibi büyük venlerden ve yavaş enjeksiyonu ile bu durum engellenebilir. El sırtı ve bilek venlerinde ise ağrı insidansı %39'a kadar çıkabilmektedir (67). Flebit ve tromboz nadirdir. Hıçkırık, öksürük ve istemsiz kas hareketleri çok az görülür (68).

2.2.3. Farmakokinetik Özellikleri

Propofol, suda çözünür bileşikler oluşturmak üzere, karaciğerde glukronid ve sülfat ile konjuge edilir (69). Hidroksil grubundan glukuronidasyona (%40) ve bununla birlikte oksidasyona (%60) uğrar; 4-hidroksipropofol metaboliti oluşur. Bu metabolitin, idrarın aldığı yeşil renkten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu metabolit, 4-glukuronidasyon (%85) ve sulfasyona uğrar. Metabolitler inaktiftir ve primer olarak idrarla atılırlar. %1 kadarı değişmeden idrarla ve sadece %2'si ise gaita ile atılır. Kronik böbrek yetmezliği ilacın klirensini etkilemez. Propofolün klirensinin

karaciğer kan akımını aşması nedeniyle, ekstrahepatik metabolizma veya ekstrarenal eliminasyonu olduğu düşünülmektedir. Bu yüksek klirens hızı, devamlı infüzyon sonrası hızlı derlenmeyi açıklayabilir. Ekstrahepatik metabolizmada, akciğerler önemli bir role sahip gibi görünmektedirler. Bolus doz sonrasında, alımın ve ilk geçiş eliminasyonunun yaklaşık %30'undan sorumludur (70). İnsan böbrek ve ince barsağı üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda bu dokulara ait mikrozomlarda da propofol glukuronid yapımı gösterilebilmiştir (71). CYP 2B6 ve daha az olarak da CYP 2C9, bu metabolizmada görev alan P450 sisteminin hepatik izoformlarıdır. Propofolun kendisi sitokrom P450'yi konsantrasyon bağımlı olarak inhibe eder ve bu şekilde, metabolizması bu enzim sistemine bağlı olan ilaçların metabolizmalarını değiştirebilir (72). Tek doz bolus enjeksiyon sonrasında propofolün yağda çözünürlüğünün yüksek olmasına bağlı olarak hem yeniden dağılım hem de eliminasyon ile kan propofol düzeyi hızla düşer. Anestezi başlangıcı tiyopental ve metoheksitona benzer biçimde kol-beyin dolaşımı süresinde sağlanır (73). Başlangıç dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır (74). Eliminasyon yarı ömrü ise 1-3 saattir. Propofolün dokulara dağılımı üç kompartmanlıdır.

Tek doz uygulama sonrası üç adet yarılanma ömrü söz konusudur. Birinci yarılanma ömrü, 1,8-4,1 dakikadır. İkinci yarılanma ömrü 35-40 dakika olup kandan metabolik temizlenmesi ile ilgilidir. İlk ikisi perfüze olan dokulara dağılımı yansıtır. Üçüncü ya da terminal yarılanma ömrü ise 262-309 dakika kadardır. Kötü perfüze olan dokulardan propofolün geri dönüşünü yansıtır (75).

Propofol ile sağlanan sedasyon ve anestezi sonrasında derlenme için ihtiyaç duyulan konsantrasyon azalması %50'den azdır; bu nedenle uzamış infüzyonlar sonrasında dahi derlenme hızlıdır. Klirens hızı oldukça yüksek olup 1,5-2,2 L/dk'dir (76). Maksimum etki, 90-100 saniyede ortaya çıkar. Propofolün elektroensefalogram (EEG) üzerindeki etkisinin başlama zamanı yaştan bağımsızdır. Ancak, etkinin parametresi sistolik kan basıncı olursa, başlangıç daha yavaştır (2 katı kadar) ve yaşla birlikte artar (77). Hem EEG, hem de hemodinami bakımından yaşlılarda konsantrasyona bağımlı artan bir duyarlılık mevcuttur (78).

Propofol, yağ emülsiyonu olarak %1 veya %2'lik solüsyonlar şeklinde hazırlanmıştır. Önerilen indüksiyon dozu; 10 sn'de 20-40 mg verilecek şekilde 1,5-2,5 mg/kg'dir. Doz, 55 yaş üzeri hastalarda düşürülmelidir. Bir aydan büyük

çocuklarda anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Anestezi idamesi, 25-50 mg bolus dozlar kullanılarak veya 4-12 mg/kg/sa (3 yaşından büyük çocuklarda 9-15 mg/kg/sa hızlarına ihtiyaç duyulabilir) infüzyon uygulanarak sağlanabilir. İndüksiyon ve idame için hedef-kontrollü infüzyon kullanımı sadece erişkinler için onaylanmıştır (59).

Fentanil uygulamasının, propofolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, fentanilin propofole ait total vücut klirens hızını ve dağılım hacimlerini düşürebildiğini göstermiştir (79). Bir başka çalışmada ise her iki ilacın bolus dozları kullanıldığında; fentanilin, propofol farmakokinetiğini etkilemediğini gösterilmiştir (80).

2.2.4. Farmakolojik Özellikleri

2.2.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol bir hipnotiktir. Bu etkisini γ -aminobütirik asit-A (GABAA) reseptörlerinin β -alt ünitesine bağlanıp, GABA-bağımlı klor akımını potansiyalize ederek ve bu şekilde artmış repolarizasyon sağlayarak gerçekleştirir (58, 81). Sedatif etkisini, hippokampustaki GABAA reseptörlerini etkileyip, burada ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını inhibe ederek gerçekleştirir. Propofolün sedatif etkisi üzerinde α 2-adrenoseptör sisteminin de indirek bir rolü olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda propofol, glutamat reseptörünün N-metil D-aspartat (NMDA) alt tipinin geniş çaplı inhibisyonunu da sağlar. MSS fonksiyonlarında doza bağlı depresyon yapar. Hipnoz 2 mg/kg dozla hızlı başlar. 90-100 saniyede (kol-beyin dolaşımı süresinde) etki görülür. Amnezi için gerekli en düşük doz 2 mg/kg/sa'tır. Daha düşük dozlarda operasyonda farkında olma bildirilmiştir (65). Çalışmalar spinal korddaki nöronlar üzerinde de direk depresan etkisi olduğunu göstermiştir. Propofol bir analjezik değildir. Subhipnotik dozlarda, nöropatik ağrının değil ama santral ağrının tanısında ve tedavisinde yardımcı olabilir (58).

Propofol, GABA reseptörleri üzerinden *area postrema*'da serotonin seviyelerini düşürerek antiemetik etki de gösterir (82).

Propofol'un epileptojenik EEG aktivitesi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Doza bağımlı antiepileptik etki gösterdiğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (83, 84), grandmal nöbetlerle birliktelik gösterdiği ve epileptojenik odağın bulunması için

kullanıldığı da bildirilmiştir (85). İndüksiyon sırasında gelişen miyoklonik hareketler ise EEG üzerindeki artmış δ dalgaları ile ilişkilidir (81).

Nöroprotektif etkisi henüz tartışmalıdır. Nöronal koruyucu etkisi hipoksik hasara bağlı adenosin trifosfat (ATP), kalsiyum, sodyum ve potasyum değişikliklerinin azaltılması (86) ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonuna bağlı antioksidan etkiye bağlı olabilir (87).

Propofolün, diğer ilaçların yokluğunda, sözel uyarana cevabın kaybolduğu, kararlı durum konsantrasyonu 2,3-3,5 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Cilt insizyonuna cevapsızlığı sağlayan konsantrasyonu ise 16 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Bu düzey, fentanil veya alfentanil kullanımında belirgin şekilde düşer (88).

Propofolün özel bir antipurritik etkisi vardır. Antiemetik etkileri (kan propofol konsantrasyonu 200 ng/ml olduğunda), günübirlik operasyonlarda tercih edilmesine neden olur (89).

İntrakranial patolojisi olmayan hastalarda, serebral kan akımının %26-51 oranında düştüğü, serebrovasküler rezistansın %51-55 oranında yükseldiği ve serebral O_2 gereksiniminin %36 oranında düştüğü gösterilmiştir. Kafa içi basıncının yüksek olduğu hastalarda da serebral perfüzyon basıncının düştüğü görülmüştür (65). Beyin koruyucu etkisi de halotan ya da tiyopental ile aynı derecededir. Propofol göz içi basıncını %30-40 azaltır ve bu etki tiyopentalden daha güçlüdür (90).

2.2.4.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Uygulanan doza, uygulama hızına ve ek premedikasyona bağlı olmak üzere propofolün indüksiyon dozunu takiben apne gelişim insidansı %25-30'dur (91, 92). Propofol ile birlikte gelişen apne süresi 30 saniyeden uzun sürebilir. Uzamış apne insidansı opioidlerin propofol indüksiyonuna eklenmesi ile artar (20, 26). Propofol, solunum merkezinin karbondioksit olan duyarlılığını deprese eder. Tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Soluk sonu karbondioksit basıncını artırır (93).

Üst solunum yolu reflekslerini inhibe ederek, kas paralizisi olmadan entübasyona ve laringeal maske kullanımına olanak sağlar (60). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde bronkodilatasyon oluşabilir. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe etmez.

2.2.4.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Propofolün başlıca kardiyovasküler etkisi, sistemik vasküler rezistansı (SVR), kardiyak kontraktiliteyi ve önyükü (preload) azaltarak, arteriyel kan basıncını düşürmesidir. Hipotansiyon, tiyopentalden daha fazla oluşmaktadır. Hızlı injeksiyon, yüksek doz, ileri yaş hipotansiyonu derinleştirebilmektedir. Nabız ve kardiyak debi değişiklikleri, sağlıklı kişilerde geçici ve önemsizdir (94, 95).

Kardiyovasküler hastalık varlığından bağımsız olmak üzere 2-2,5 mg/kg indüksiyon dozunda, kan basıncını %25-40 oranında azaltır. Opioidlerle birlikte kullanıldığında bu düşüşün daha fazla olduğu gösterilmiştir (29). Sistemik kan basıncındaki azalma, vasodilatasyon ve büyük olasılıkla miyokardiyal baskılanmaya bağlı olabilir. Propofolün direkt miyokardiyal baskılayıcı etkileri tartışmalıdır (58). Propofol infüzyonu, hem miyokardiyal kan akımını hem de miyokardiyal oksijen tüketimini belirgin olarak azaltır. Bu durum oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunmasını sağlar. Atım hacminde, kardiyak indekste, sistemik vasküler rezistansta azalmaya neden olarak sol kalbin işini önemli derecede azaltır (96). Anestezi indüksiyonunda görülen hipotansiyon, dozun ayarlanması ile minimuma indirilebilir.

Kalp atım hızı, indüksiyon dozunda genellikle belirgin bir değişime uğramaz. Propofolün barorefleks mekanizmasını inhibe ederek hipotansiyona taşikardik yanıtı baskıladığı ileri sürülmüştür.

2.2.4.4. Diğer Etkileri

Propofolün karaciğer üzerine minimal etkisi olmakla beraber, böbreklerin fonksiyonunu etkilemez (97). Gastrointestinal motiliteyi etkilemez. Santral sinir sisteminde doza bağımlı depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon oluşturur. Doz arttırıldıkça sedasyonu hipnoz izler (98). Serebral vasküler dirençte %51 oranında artışa neden olur. Antikonvülzan etkisi vardır.

Propofolün nöromusküler blokerlerden sık kullanılan veküronyum, atraküryum ve süksinilkolin üzerine etkisi yoktur (65).

Propofol; normal ventilasyonda (normokapni) serebral kan akımını %51 oranında azaltır, serebral vasküler dirençte %55 artışa ve sonuçta serebral oksijen tüketiminde %36 azalmaya neden olur.

Malign hipertermi gelişme ihtimali olan hastalarda tercih edilen ajandır (99). Porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilir (100).

Tek doz enjeksiyonu veya uzun süreli infüzyonu kortikosteroid sentezini etkilemez ve ACTH'ye verilen yanıtı değiştirmez (101). Propofole bağlı anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar genellikle allerjik hikayesi olan hastalarda daha sık gözlenmiştir. Çoklu ilaç allerjisi olan hastalarda, propofol dikkatli kullanılmalıdır (102).

Düşük dozlarda belirgin antiemetik etkiye sahiptir. Nöralaksiyal bloklarda opioid verildikten sonra ortaya çıkan kaşıntıyı azaltır (103).

Polimorfonükleer lökosit kemotaksisini azaltır; fakat fagositozu etkilemez. Bu etki, kemotaktik cevabı inhibe eden tiyopentale zıt bir etkidir (104).

2.2.4.5. Kullanımı

Anestezi İndüksiyonu ve İdamesi

Propofol, hem anestezi indüksiyonu, hem de idamesi için uygun bir ajandır (58). İndüksiyon dozu 1-2,5 mg/kg arasında değişir ve premedikasyon verilmeyen erişkin hastalarda bu doz 2,25-2,5 mg/kg'dır. İleri yaş hastalarda doz azaltılması önerilir. İndüksiyonda eklenen opioidler ve benzodiazepinler ihtiyaç duyulan dozu belirgin şekilde azaltırlar (21, 26, 27).

LMA uygulanmasını kolaylaştırmak için 2,5-3,5 mg/kg dozlarda propofol kullanımını öneren çalışmalar vardır (3). Propofol üst hava yolu reflekslerini baskılaması, hızlı ve yumuşak bir indüksiyon sağlaması nedeniyle LMA yerleştirilmesi için uygun bir ajandır. Aynı zamanda propofol daha iyi bir çene gevşemesi sağlaması ve havayolu reflekslerini daha fazla baskılaması açısından tiyopentalden güvenilir bulunmuştur (2, 19). Ancak, premedikasyon uygulanmaksızın propofolün tek başına kullanıldığında LMA yerleştirilmesi için yeterli koşulları sağlayamadığı (18-21); dozu yükseltildiğinde ise dolaşım ve solunum sistemi üzerinde baskılayıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (19, 22-25).

Çoğu çalışmada; anestezi indüksiyonunda propofol ile inhalasyon anestetiklerinin kullanımı karşılaştırılmıştır. Siddik-Sayyid ve arkadaşlarının çalışması (18), sevofluran (%8) ve propofol'ün (1,5 mg/kg) indüksiyonda birlikte

kullanılmasının, LMA yerleştirilmesi için; sevofluran (%8) ve propofol'ün (3mg/kg) tek başına kullanılmasına göre daha uygun koşullar sağladığını göstermiştir.

İnhalasyon ajanları ile induksiyon sağlandığında, LMA yerleştirilmesine kadar geçen zamanın intravenöz ajanlara göre daha uzun olması nedeniyle genellikle intravenöz induksiyon ajanları tercih edilmiştir (18, 19). Çoğu çalışmada; induksiyon ajanı olarak propofol tercih edilmiş, ancak hemen tümünde bir opioid ya da benzodiazepin gibi adjuvan bir ajanın eklenmesinin; tek başına kullanımdan daha uygun koşullar sağladığı gösterilmiştir. Yazıcıoğlu ve arkadaşları (20), propofol (2 mg/kg) remifentanil (0,25 veya 0,5 µg/kg) ile birlikte kullanıldığında, remifentanilin her iki dozunun da, propofolün (2,5 mg/kg) tek başına kullanılmasına göre daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir. Kodaka ve arkadaşlarının (22) çalışmasında ise, fentanil hangi dozda kullanılırsa kullanılsın (0,5, 1,2 µg/kg) propofolün LMA yerleştirilmesi için gerekli olan etkin konsantrasyonunu, dolayısıyla uygulanması gereken ilaç dozunu ve buna bağlı olarak da maliyeti düşürdüğü rapor edilmiştir. Goyagi ve arkadaşları (23) da benzer şekilde, 2 µg/kg dozda uygulanan fentanilin propofol ihtiyacını azalttığını (fentanil uygulanan grupta 1,17 mg/kg ve kontrol grubunda ise 2,6 mg/kg) göstermişlerdir. Yine bu çalışmalara benzer şekilde, Tonaka ve arkadaşları (24), 1 µg/kg dozda uygulanan fentanilin propofol dozunu 3,42 mg/kg'dan 1,42 mg/kg'a düşürdüğünü göstermişlerdir. Propofole adjuvan bir diğer ajan olarak da midazolam kullanılmış ve bu ajanın da uygulanması gereken propofol düzeyini azalttığı ve buna bağlı olarak maliyeti düşürdüğü rapor edilmiştir (25). Ancak, adjuvan olarak kullanılan remifentanil (20) ve fentanil'in apne süresini uzattığı da yapılan çalışmalarda kaydedilmiştir (21, 22).

2.2.4.6. Yan Etkileri

Propofol uygulaması, enjeksiyon ağrısı, miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme, hıçkırık, anestezi sonrası bulantı kusma, huzursuzluk, konfüzyon, öfori, depresyon ve tromboflebit yapabilir (58, 81, 105, 106). Propofol enjeksiyonu sırasında gelişebilen enjeksiyon ağrısı sıklıkla küçük bir vene hızlı enjeksiyon yapılması durumunda ortaya çıkar. Tromboflebit ise oldukça nadirdir (81).

Propofolden birkaç dakika önce 100 µg fentanil gibi tek doz opioid ya da iv lidokain uygulanması, propofolün soğutulup verilmesi gibi çeşitli yöntemler

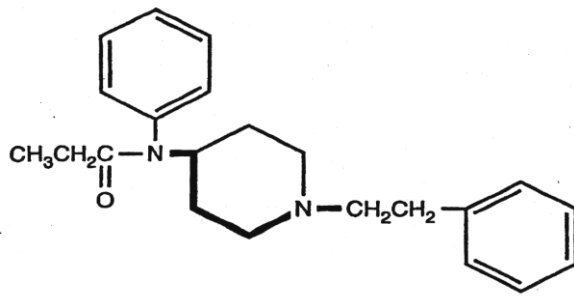
enjeksiyon ağrısını azaltır. Yanlışlıkla arter içine verildiğinde, ağrı dışında sekel bildirilmemiştir (65).

Propofol infüzyon sendromu, 48 saat veya daha uzun süre boyunca 5mg/kg/saat veya daha fazla infüzyon ile birliktelik gösteren, nadir görülen, fakat ölümcül bir sendromdur. Klinik özellikleri, akut kalp yetmezliği ile birlikte kardiyomiyopati, metabolik asidoz, miyopati, hiperkalemi, hepatomegali ve lipemidir (107). Bu sendromun, mitokondriye serbest yağ asitlerinin girişinin inhibisyonu ve mitokondriyel solunum zincirinin bozulmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (108).

2.3. Fentanil

2.3.1. Tarihçe

Opioidler, opiumdan türetilen, morfin ve kodein ile birlikte birçok değişik ilişkili alkaloidleri içerisine alan bir grup ilaçtır. Alkaloid yapıdaki tüm agonist ve antagonistler ile opioid reseptörlerine bağlanan, doğal ve sentetik peptidleri içerisine alır (109). Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid'dir (Şekil 2.8). Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (110, 111). Yan etkilerin azaltılabilmesi için sentetik opioid analjezikler (Tablo 2.2) üretilmiş ancak doğal opioidlerle benzer yan etkilere sahip oldukları görülmüştür.



Şekil 2.8. Fentanilin kimyasal formülü.

Tablo 2.2. Opioid bileşiklerinin sınıflaması (58).

• Doğal varolanlar - Morfin - Kodein - Papaverin - Tebain • Semisentetikler - Eroin - Dihidromorfon/morfinon - Tebain türevleri (örn. Etorfin, buprenorfin) • Sentetik - Morfinan serisi (örn. Levorfanol, butorfanol) - Difenilpropilamin serisi (örn.metadon) - Benzomorfan serisi (örn. Pentazosin) - Fenilpiperidin serisi (örn. Meperedin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil)

2.3.2. Fizikokimyasal Özellikleri

Opioidler zayıf bazlardır. Tüm opioidler belli bir derecede, albumin ve α 1-glikoprotein'i içerisine alan plazma proteinlerine bağlanırlar. Etki başlama hızı, hem yağda çözünürlüğe, hem de proteine bağlanma oranına bağlı olarak değişir (112).

Fentanilin pKa'sı 8,4'dür ve pH 7,4'deki iyonize olmayan fraksiyonu (F) <%10'dur. Plazma proteinlerine bağlanma oranı ise %84'dür. Farmakolojik etkiyi belirleyen interstisyel sıvıdaki iyonize fentanil (F+) konsantrasyonudur; çünkü opioid reseptörleri hücre yüzeyinde yer alırlar. Fentanilin serbest baz formu ise, hücre içerisine girer ve sitomembranlara, mikrosomlara, diğer yapılara bağlanarak hücre içerisinde birikir. Fentanilin %80'i plazma proteinlerine bağlanır ve önemli bir kısmı da (%40) eritrositler tarafından alınır (113).

2.3.3. Farmakokinetik

Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika

arasında gelişir. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (114, 115).

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 L/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar (116).

Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar. Fentanil esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidrosilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil'dir.

Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml iken, 1,5-2 ng/ml konsantrasyonunda ise iyi postoperatif analjezi sağlar.

2.3.4. Farmakolojik Özellikleri

2.3.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Analjezi sağlayan dozun üzerinde, fentanil nadiren konvülsif aktiviteye neden olabilir, ancak bu durum bazı vakalarda opioide karşı gelişen kas rijiditesi ile karışabilir (117).

Medullar kemotaktik triger zon'un aktive olmasına bağlı olarak bulantı ve kusma insidansı yüksektir. Dozdan bağımsız olarak amnestik etkileri yoktur (117).

Opoidler nadiren, ajitasyon, disfori oluşturabilirler. Kafa travması geçiren hastalarda, hiperkarbiye neden olup kafa içi basıncı artırabilirler. Direkt serebral vasodilatasyona da neden olabilirler. Ancak bu durum, etkili ventilasyon ile engellenebilir (118).

Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür. Bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır.

2.3.4.2. Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri

Opioidlerin, solunumu baskılayıcı etkileri en ciddi istenmeyen etkileridir (112).

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunun uzatır ve artırır; bunun nedeni kardiyak output ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımın azalmasıdır. Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır, bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir (114, 119, 120).

Opioidler, öksürük refleksini, üst havayolu, trakea ve alt solunum yollarına ait refleksleri baskırlar; ancak henüz mekanizma kesin değildir. Trakeal entübasyona karşı gelişen somatik ve otonomik cevapların köreltilmesini, bu şekilde hastaların öksürme, öğürme olmaksızın endotrakeal tüpü tolere edebilmelerini sağlarlar (112).

2.3.4.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Çoğu opioid, sempatik tonusu azaltır, vagal ve parasempatik tonusu artırır (112). Normal analjezik dozlarda, bradikardi ve vasodilatasyona neden olurlar. Belirgin bradikardi ve vazodilatasyona bağlı hipotansiyon, özellikle diğer anestetiklerle birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkar (109). Bradikardi santral vagal nükleus üzerindeki direk uyarı etkisi ile oluşur (121).

Miyokard kontraktilesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner wedge basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atriyoventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır (114, 120).

2.3.4.4. Diğer Etkileri

Opioidler, cerrahiye stres cevabı; katekolaminlerin, antidiüretik hormon ve kortizolün salınımını azaltarak baskırlar (117).

Akut ve kronik tolerans gelişebilir. Tolerans; opioidlere bağlı gelişen baskılayıcı etkilere (örn. analjezi ve solunum baskılanması) karşı hızla gelişirken, opioidlere bağlı gelişen uyarıcı etkilere (örn. kabızlık ve miyozis) karşı çok yavaş gelişir. Mekanizma ise tam olarak bilinmemektedir (109).

2.3.4.5. Kullanımı

Anesteziye kullanım amacına göre aşağıdaki gibi gruplandırmak mümkündür:

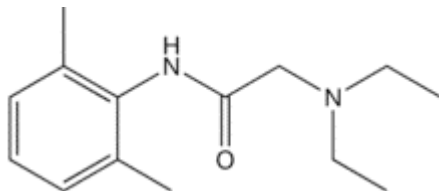
- 1) Analjezik
- 2) Analjezik-anestezi
- 3) Primer olarak anestezi

Fentanil düşük dozda (1-2 µg/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyaranlara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anesteziyle birlikte, 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır (122-124).

2.3.4.6. Yan Etkileri

Peristaltizmi azaltarak, mide boşalma zamanını geciktirirler (117). Kronik opioid tedavisi alan hastalarda ameliyat öncesi uygun süreli açlığa rağmen hastalar tok kabul edilmelidirler (109). Normal intestinal sekresyon ve peristaltizm inhibe olur ve kabızlık gelişir (109). Uzun dönem tedavide, birçok yan etkiye tolerans gelişmesine rağmen, bu etkiye tolerans gelişmez (117).

2.4. Lidokain



Şekil 2.9. Lidokainin kimyasal yapısı.

Başlangıçta lokal anestezi olarak çıkarılmıştır. Sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır. Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut miyokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve tedavisinde intravenöz yoldan verilmek suretiyle sık kullanılan bir antiaritmiktir (125). Anestezide entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin kontrolünde lidokain anestezi indüksiyonundan birkaç dakika önce intravenöz olarak verilmektedir (126).

2.4.1. Farmakokinetik Özellikleri

Plazmada proteinlere fazla bağlanırlar (%55-96) (125). Bağlanma daha çok α -1 asit glikoproteine olur. α -1 asit glikoprotein düzeyindeki değişimler lidokainin inaktive edilmek üzere karaciğere sunumunu etkiler. Metabolizma ve atılımı hepatik yolla olur. Karaciğerden ilk geçiş sırasında %70 inaktive edilir. Oral alımda etkisizdir. Vücutta geniş bir sıvı hacmine dağılırlar (125). Ksilidid metabolitinin sedatif etkisi vardır. Karaciğer hastalıklarında ve propranolol alanlarda etkisi uzar.

2.4.2. Farmakodinamik Özellikler

Etkin plazma konsantrasyonu 2-6 $\mu\text{g/ml}$ ' dir. Doz aşılırsa öncelikle santral sinir sistemi ile ilgili sonra da kardiyovasküler sistemle ilgili yan etkileri ortaya çıkar. Etkisi 30-90 saniyede içinde başlar. Yarılanma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1,5-2 saattir. 24 saatten uzun kullanımlarda hepatik eliminasyon yavaşlar ve dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda 24 saat den fazla süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dakika kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede enjekte edilmişse yeniden dağılım nedeniyle plazmadan, beklenene göre çok daha çabuk kaybolur (125).

Klinikte topikal ve kornea anestezisinde %4, infiltrasyon anestezisinde %0,25-0,50, sinir bloğu ve epidural anestezide %1,5-2, spinal anestezide %5 yoğunlukta kullanılır. Üretra anestezisi için %1-2'lik jel ve trakeal tüplere sürmek için %5'lik pomat veya sprey şekli vardır. Ayrıca status epileptikus ve ventriküler aritmilerin (membran stabilizasyonu, 1 mg/kg bolus, takiben 1-2 mg/kg infüzyon) tedavisinde; ağrılı durumlarda diğer ilaçları potansiyelize etmek üzere (sedatif etki) bolus veya infüzyon şeklinde kullanılır (126).

Lidokain doza bağımlı olarak laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı oluşabilecek kardiyovasküler yanıtı azaltır. Laringoskopi ve entübasyon da oluşan katekolamin deşarjını en aza indirebilmek için laringoskopiden 1-2 dakika önce intravenöz olarak 1,5 mg/kg lidokain verilebilir. Ayrıca ekstübasyon sonrası oluşan larinks spazmını önlemek için ekstübasyondan 2 dk önce 1-1,5 mg/kg lidokain yapılabilir (126). LMA yerleştirilen, minör cerrahi uygulanan hastalarla yapılan bir çalışmada hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmış, heriki gruptaki hastalara da propofol infüzyonu uygulanmıştır. Propofol infüzyonuna başladıktan 50 saniye sonra bir gruba intravenöz 1,5 mg/kg lidokain, kontrol grubuna salin verilmiş, laringeal maske yerleştirirken ağız açıklığı, yerleştirme kolaylığı, öğürme ve öksürük refleksi, hareketlilik, laringospazm ve hemodinamik yanıtlar değerlendirilmiştir. Lidokainin LMA yerleştirilmesini kolaylaştırdığını gösteren bu çalışmada kontrol grubu ve lidokain grubunda hemodinamik yanıtlar farklılık göstermezken lidokain grubunda öğürme, öksürük ve laringospazm insidansının daha az olduğu gösterilmiştir (34).

Kardiyovasküler sistemde; Ventriküler kaynaklı aritmileri engellemede kullanılırlar.

Lidokainde tiyopental gibi nisbeten potent serebral vazokonstriktör ajandır ve kafa içi basıncını akut olarak azaltır. Beyin cerrahisi anestezi indüksiyonunda yaygın kullanılmaktadır (127).

2.4.3. Yan Etkileri

Yüksek doz verilirse başlangıçta uyuşukluk, pareteziler, ataksi, dizartri, nistagmus, dezoryantasyon ve ajitasyon gibi nispeten hafif santral sinir sistemi belirtilerine neden olur. Bu bulgular ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvülziyonlar, solunum depresyonu ve koma gelişebilir.

Özellikle karaciğer bozukluğu olanlarda ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmazsa, eliminasyonun yavaşlaması nedeniyle intoksikasyon belirtileri kolay ortaya çıkar (125).

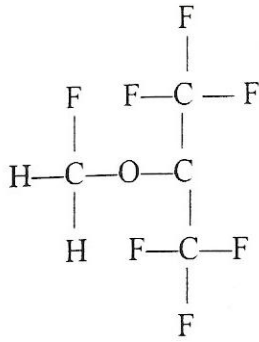
2.5. Sevofluran

Metil izopropil eterin yüksek florürlü bir türevi olan sevofluran halotan ve izofluran karşısında güvenilirlik ve etkinlik yönünden avantaja sahip inhalasyon anesteziğini bulma çabalarının bir parçası olarak ilk kez 1960 yılında sentezlenmiştir.

Ancak florür iyonu salınımı ve CO₂ absorbanları ile etkilesimi nedeniyle bu anestezikle ilgilenilmemiştir. 1988 yılında Japonya’da sevofluran ile ilgili araştırmalar yeniden başlamış ve 1992 yılından sonra da dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (128).

2.5.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Kimyasal formülü; florometil-2,2,2-trifloro-1-(triflorometil)etil eter yapısında (Şekil 2.10), yanıcı ve patlayıcı olmayan, hafif ve hoş kokulu bir inhalasyon ajanıdır. Kaynama noktası 58,6°C olup, 20°C’de 160 mmHg’lik doymuş buhar basıncına sahiptir. Bu nedenle konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilir. Kan/gaz dağılım katsayısı 0,69’dur. Yağ/gaz dağılım katsayısı 47, beyin/kan dağılım katsayısı 1,7’dir (129).



Şekil 2.10. Sevofluranın kimyasal yapısı

2.5.2. Minimum Alveoler Konsantrasyon

Sevofluranın minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değeri %1.7-%2.05 arasındadır (130). Diğer inhalasyon anesteziklerinde görüldüğü gibi azot protoksid hem yetişkinlerde hem de çocuklarda sevofluranın minimum alveoler konsantrasyon (MAC) değerini azaltmaktadır (Tablo 2.3). Ayrıca barbitüratlar, opioidler, benzodiazepinler, alkol, ısı, santral ve periferik katekolamin seviyesini etkileyen rezerpin, alfametildopa gibi ilaçlar da sevofluranın MAC değerini azaltırlar.

Tablo 2.3. Sevofluranın yaşlara göre değişen MAC değerleri.

Yaş	%100 O ₂ içinde	%50 N ₂ O/%50 O ₂ içinde
yenidoğan	%3.3	
1-3	%2.6	%1.98
5-12	%2.4	%2.0
25	%2.5	%1.4
40	%2.5	%1.1
75 yaş ve üzeri	%1.4	%0.78

2.5.3. Farmakokinetik Özellikleri

Sevofluranın kan/gaz partiyon katsayısı 0,69'dur ve yaşla değişmez (131, 132). Hızlı alımve eliminasyona uğrar. Sevofluranın alveolar dengesi izofluran ve halotana göre daha hızlı ama desflurana göre daha yavaştır. Sevofluran kan/doku partiyon katsayısının yüksek olmasına rağmen izoflurandan daha hızlı elimine olur (133). Kandaki düşük çözünürlük nedeniyle, indüksiyon aşamasında alveol havasındaki konsantrasyonun, inspirasyon havasındaki konsantrasyona oranının hızla yükseldiği, anestezi uygulaması sonlandırıldığında bu oranın hızla azaldığı gözlenir.

İnhalasyon anestezikleri primer olarak oksidasyon reaksiyonu ile metabolize olurlar. Anestezik gazların metabolizmasında başlıca sorumlu tutulan reaksiyonlar dehalojenizasyon ve oksidehalojenizasyondur. Sevofluran, P450 enzim sistemi tarafından %2-5 oranında metabolize olur. Tüm florlanmış volatil anestezikler gibi organik ve inorganik metabolitlerine ayrılır. Metabolizması tümüyle florometoksikarbon üzerinden olur. Oksidasyonla inorganik florür ve heksafloroizopropanol'a (HFIP) ayrılan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP bugüne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik florür metaboliti olup, %85' ten fazlası glukronik asit ile hızlıca konjuge olur. İzoniazid, açlık, kronik alkol kullanımı ve tedavi edilmemiş diabetin sevofluranın metabolizmasını artırması beklenir (134).

Sevofluran kimyasal olarak stabildir. Güçlü ısı ve asit varlığında alt gruplara indirgenmez, ancak güçlü baz varlığında indirgenir. CO₂ absorbanları ile temasında Bileşik A, B, C, D, E, F oluşabilir (135). Bileşik A dışındakiler az miktarda bulunur. Ratlarda "Bileşik A", renal tübüler asidozu indükleyen kortikomedüller toksisite ile ilişkilidir (136). Yine 100 ppm'in üzerinde karaciğer ve böbrek toksisitesine yol

açtığı gösterilse de insanda bu kadar yüksek düzeyler ve toksik etkileri bildirilmemiştir (137).

2.5.4. Klinik Kullanım

Keskin ve tahriş edici olmayan hoş kokusu, vücut tarafından hızla alınması, kan/gaz partiyon katsayısının düşük oluşu nedeniyle, çocuklarda ve erişkinlerde anestezi indüksiyonu için uygundur. Ekstübasyona, uyanmaya ve sözlü komutlara yanıt alınana kadar geçen süreler halotan grubuna göre anlamlı şekilde kısa bulunmuştur (138). Sevofluranda öksürük, laringospazm, soluk tutma gibi izofluran ve desfluranda gözlenen sorunlar olmaz.

2.5.5. Farmakolojik Özellikler

2.5.5.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sevofluranın doğrudan myokardı deprese edici etkisi azdır, ancak ciddi sistemik vazodilatasyon etkisi ile arter basıncını doza bağımlı olarak düşürür (139). Kardiyak debi, atım hacmi ve vital organlara kan akımını değiştirmez. Sevofluranın kardiyovasküler sisteme etkileri birkaç farklılık dışında desfluran ve izoflurana benzeyip hemodinamik değişkenlerde belirgin farklılığa neden olmaz. Sevofluran ve izofluranın hemodinamik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, sevofluran ile kalp hızı izoflurana göre daha stabil ve düşük seyretmiştir (133).

Myokardın adrenaline duyarlılığını arttırmaz. Koroner perfüzyon basıncını azaltmasına rağmen myokardın O₂ tüketimini de azaltır. Bu nedenle myokardiyal iskemiye yol açmaz (139).

Sevofluranın neden olduğu kan basıncındaki düşme, desfluran ve izofluran ile oluşandan belirgin derecede azdır. Sevofluranda doza bağlı olarak kardiyak debi, atım hacmi, sistemik ve pulmoner vasküler direnç, aort, pulmoner arter ve sol atrium basıncı değişmez. Kalp hızı ve kardiyak debi, %50 NO₂ ilavesi ile etkilenmez fakat ortalama arter basıncı düşer.

2.5.5.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Sevofluran doza bağımlı olarak, 1 MAC ve üzerindeki konsantrasyonlarda halotan ve enflurandan daha belirgin solunum depresyonu yapar. Anestezi derinliği arttıkça, tidal volüm ve karbondioksit verilen cevap düşer (140).

Sevofluran, izofluran gibi pulmoner vazokonstriksiyonu doza bağımlı olarak inhibe eder. Tek nefes inhalasyon indüksiyonu için uygun olduğu tespit edilmiştir. Özellikle çocuklarda havayolu irritasyonu yapmadığı ve öksürük refleksini uyarmadığı için iyi bir inhalasyon indüksiyonu sağlanabilmektedir (141).

2.5.5.3. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Sevofluranın ve izofluranın beyin üzerindeki doza bağımlı etkilerinin incelendiği bir araştırmada; sevofluranın etkisinin, izofluranla benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (142). Sevofluran orta serebral arter kan akım hızını azaltır ve intrakraniyal basıncı arttırmaz ve serebral metabolizma hızını önemli ölçüde düşürür. Sempatik sinir sistemini uyarmadığı gösterilmiştir. Epileptik elektroensefalografi (EEG) aktivitesine de neden olmaz (143, 144). Bütün inhalasyon ajanlarında olduğu gibi serebral metabolizmayı da azaltmaktadır.

2.5.5.4. Renal Etkileri

Sevofluran anestezisi ile böbrek kan akımı minimal azalır. Oluşan en önemli metaboliti flor iyonudur. Artan inorganik florür konsantrasyonunun böbrek fonksiyonunu etkilemediği gösterilmiştir (145). Sevofluranın uzamış uygulamalarında 24. saat ve 5. gün bitimindeki incelemelerde böbrek konsantrasyon defekti bulunmamıştır.

Plazma florür seviyesi hızla azalarak, yarım gün sonra pik seviyesinin yarısına inmektedir. Akciğerler ve böbrekler yolu ile vücut dışına hızla atılımı da sevofluranın birikimini önlemektedir.

Sevofluran anestezisinde gözlenen artmış florür konsantrasyonu ile böbrek fonksiyon bozukluğu arasında ilişki yoktur. 2 L/dk'nin altındaki taze gaz akımı ile kapalı devre anestezisi ve CO₂ absorbanı kullanılan hastalarda, böbrek fonksiyonlarındaki postoperatif bozuklukların derecesi sevofluran ve diğer inhalasyon anesteziikleri arasında benzer bulunmuştur. Bu durum sevofluranın "Bileşik A" konsantrasyonlarının böbrek fonksiyonlarını etkilemediğini ve daha önceden mevcut olan böbrek disfonksiyonunu alevlendirmedeğini düşündürmektedir.

2.5.5.5. Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Sevofluran, trifloroasetik asitle ilgili bileşiklerle metabolize olmayan ilk bileşiktir. Bundan dolayı immünolojik hepatit oluşumu olası değildir. Hayvanlar

üzerinde yapılan araştırmalarda karaciğer kan dolaşımının etkilenmediği ve klinik uygulamalar da karaciğer üzerine olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir (146). Transaminaz düzeylerini anlamlı derecede yükseltmediği bildirilmiştir (147).

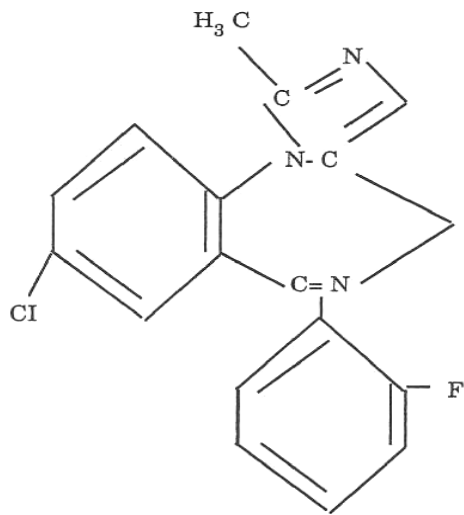
Sevofluranın, karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda kullanıldığında, izofluran kadar iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ajanın kendisi veya yıkım ürünleri karaciğerde hasara neden olmamaktadır. Sevofluran, karaciğer kan akımını koruma özelliği nedeniyle, sirozlu hastalarda kabul edilebilir bir inhalasyon anestezi ajanıdır (148).

2.5.5.6. Diğer Etkileri

Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini artırır (149). Sevofluranın veküronyum, panküronyum ve atraküryumun nöromusküler etkilerini izofluranla eşit düzeyde arttırdığına ilişkin çalışmalar mevcuttur (150).

Sevofluran da; desfluran ve izofluran gibi malign hipertermi sendromunu tetikleyebilir. Ama sevofluranın bu potansiyeli daha azdır. Sevofluran ve diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (151).

2.6. Midazolam



Şekil 2.11. Midazolamın kimyasal yapısı

2.6.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Walser ve Fryer tarafından 1976'da sentezlenmiştir. Kimyasal formülü 8-kloro-6-(2 florofenil) 1-metil 4 H imidazol-(1,5-a)(1,4) benzodiazepindir (Şekil 2.11) (152). Farmakolojik etkileri diazepama benzeyen fakat etki süresi daha kısa ve spesifik çözücü gerektirmeyen, suda çözünen bir benzodiazepindir (153-155). Uygulandığı yerde ağrıya neden olmaz (153).

Diazepamdan bir diğer farklılığı venöz irritasyon, ağrı ve trombofilebit yapmamasıdır (153, 156, 157). Molekül ağırlığı 362 dir (153, 156).

Midazolam amnestik, anksiyolitik, antikonvülzan, hipnotik, sedatif ve kas gevşetici etkiye sahiptir. Analjezik etkisi yoktur. Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini uzatırlar, ancak depolarizan ajan olan süksinil kolini etkilemezler (153).

Midazolam oral, nazal, intramüsküler (im), intravenöz (iv) uygulanabilir. Gastrointestinal sistemden (GİS) emilimi hızlıdır. İm uygulama ile absorpsiyonu iyidir ve maksimum etki 15-30 dakikada başlar. İv verildiğinde hızla MSS'ne girer, ancak maksimal etki 3 dakikadan önce oluşmaz.

Biyoyaralınım fraksiyonları: İntravenöz 0,9, intramüsküler 0,57, intranasal 0,4, rektal 0,5 ve oral 0,3'tür (158). Midazolamın klirensi 6-11 ml/kg/dk'dır ve benzodiazepinler içinde plazma yarılanma ömrü en kısa olanıdır (1,7 - 2,6 saat) (159).

Midazolam %95 oranında albumine bağlanır (153).

Karaciğerde metabolize olur ve %0,5'i değişmeden idrarla atılır. Temel atılım ürünü midazolam glukronittir. Hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda yarı ömrü uzar. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olanlarda plazmadaki bağlanmış midazolam oranı, dağılım volümü ve total klirens artar (153, 159).

2.6.2. Klinik Etkileri

Sedasyondan genel anesteziye kadar geniş bir uygulama alanı vardır. Doza bağlı olarak serebral kan akımını (SKA) ve oksijen kullanımını düşürür, solunumu deprese eder. İndüksiyon dozlarında; kan basıncında azalma, kalp hızında ise artış gözlenir, kardiyak debi genellikle değişmez. Trakeal entübasyona bağlı stres cevabı önlemez, antegrat ve retrograt amneziye yol açar. Volatil ajanların minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değerini düşürür (153, 159).

Midazolam, fentanil, lidokainle yapılan bir çalışmada, midazolamın LMA uygularken propofol dozunu azalttığı gösterilmişken lidokain eklemenin klinik yararı gösterilememiştir (35).

Tablo 2.4. Klinik Kullanım (158, 160).

1. Premedikasyon
2. İndüksiyon
3. Anestezinin idamesi
4. Bazal sedasyon
5. Antikonvülzan
6. Ataralji
7. Spinal analjezi

2.6.3. Kontrendikasyonları

Midazolamın kullanımı, aşırı duyarlılık, akut dar açılı glokom, şok, hipotansiyon, kafa travması, miyastenia gravis (MG), alkol intoksikasyonu, depresyon, şizofren, 1.trimester gebelik ve laktasyon durumlarında kontrendikedir (159).

2.6.4. Yan Etkiler

Midazolamın solunum depresyonu, hipotansiyon ve kardiyopulmoner arrest gibi nadir ancak ciddi yan etkileri vardır. Hayatı tehdit eden bu yan etkiler daha çok yaşlı, altta kalp ve akciğer hastalığı olanlarda özellikle yüksek doz uygulandığında ve enjeksiyon çok hızlı yapıldığında ortaya çıkar.

Rektal uygulamadan sonra çocuklarda kısa süreli öfori gözlenmiştir.

Bazı olgularda ajitasyon, hiperaktivite ve hıçkırık gibi reaksiyonlar bildirilmiştir.

Total intravenöz anestezi (TİVA) uygulanan hastalarda derlenme uzayabilir ve postoperatif bulantı kusma olabilir (153, 159). Doz aşımında somnolans, mental konfüzyon, hipotansiyon ve koma görülebilir.

Tüm benzodiazepinlerin antidotu flumazenildir (161).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grupları ve Uygulama

Hacettepe üniversitesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Etik Kurulu izni ve hastalardan yazılı izin belgesi alındıktan sonra, prospektif, randomize, çift kör yapılan bu çalışmaya 18-65 yaşları arasında 45-100 kg aralığında olan, göz, plastik ve rekonstruktif cerrahi, üroloji bölümlerinde minör cerrahi uygulanacak ve ASA I-II sınıfı 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Zor havayolu (mallampati sınıflaması III-IV), gastrointestinal reflü hikâyesi olan, devamlı sedatif ya da antiepileptik ilaç kullanan, iskemik ve valvüler kalp hastalığı olan, renal hastalığı olanlar ve gebeler ile bilinen anestezi ilaç alerjisi olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Ameliyat odasına alınan hastalar; demografik özellikleri (yaş, kilo, boy, ASA) kaydedildikten sonra, preoperatif olarak değerlendirilen ve onamları alınan hastalar noninvaziv kan basıncı, elektrokardiyogram, soluk sonu karbondioksit ve periferik oksijen satürasyonu monitörize edilerek, koldan 18 G ile kanüle edildi. Anestezi indüksiyonundan 3 dakika önce peroksijenizasyonla birlikte 0,04 mg/kg intravenöz midazolam verildi. Hastalara uygulanacak ilaçların hazırlanması, hastaların kapalı zarf usulü ile her biri 25 hastadan oluşan iki gruba randomize edilmesi, ilaçların uygulanması, LMA'nın yerleştirilmesi ve parametrelerin takibi farklı anestezi uzmanları tarafından yapıldı. Bu şekilde LMA'yı yerleştiren, LMA'ya hastanın verdiği cevabı izleyen ve parametreleri takip edip, kaydeden anestezi uzmanının verilen ilaçlara kör olması sağlandı.

1. Grup (Lidokain grubu) LMA uygulamasından 2 dakika önce intravenöz 2 mg/kg lidokain verildi

2. Grup (Fentanil grubu) LMA uygulamasından 2 dakika önce 1 mcg/kg fentanil verildi

Anestezi indüksiyonu her iki grupta da 2,5-3,5 mg/kg propofol (%1) ile yapıldı ve anestezi idamesinde %2 MAC değerinden sevofluran-O₂: oksijen (%50)-NO₂: Nitroz oksit (%50) karışımı kullanıldı. Çalışmada herhangi bir kas gevşetici ajan kullanılmadı. LMA yerleştirilmeden önce dış yüzeyine ksilokain (xylocaine pump spray %10; 10 mg/doz) uygulandı. LMA yerleştirilirken ağız açıklığı, öğürme refleksi, öksürük, hıçkırık, hareketlilik, laringospazm ve yerleştirme kolaylığı değerlendirildi. Hemodinamik parametreler cerrahi süresince kaydedildi: anestezi

indüksiyonundan önce, LMA yerleştirildikten 3 dakika sonra ve operasyonun süresine göre 10., 20., 30., 40., 50., 60. dakikalarda hemodinamik yanıtlar (sistolik arter basıncı: SAB, diastolik arter basıncı: DAB, ortalama arteryal basınç: OAB, kalp atım hızı: KAH, periferik oksijen saturasyonu: SpO₂) kaydedildi. Ayrıca indüksiyonun başlangıcından anestezinin sonlandırılmasına kadar geçen anestezi süresi ile cerrahinin başlangıcından bitimine kadar geçen süre (cerrahi süresi) de kaydedildi. LMA'nın yerleştirilmesi sırasında hastanın laringeal refleksler nedeniyle tepki vermesi durumunda intravenöz olarak propofol titre edilerek verildi ve uygulanan ek propofol dozu kaydedildi. Aynı zamanda 1. saatte ayılma odasında ve 24. saatte telefonla görsel analog skala (VAS; visual analog scale 0: Ağrı yok–10: Olabilecek en şiddetli ağrı) ve sözel nümerik skala (VRS: verbal rating scale; hiç, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli) ile postoperatif boğaz ağrısı da değerlendirildi.

3.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde (%) biçiminde özetlenmiştir. Sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma biçiminde ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki ölçümlerin benzer meydanlı olup olmadığı Mann Whitney U testiyle araştırılmıştır. Tekrarlayan SAB, OAB, DAB, SpO₂, ve KAH ölçümlerinin hem gruplar hem de zamanlar açısından karşılaştırmalarında Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılmıştır. Tekrarlayan Ölçümler zaman içerisinde anlamlı bir değişim gösterdiği için farka neden olan ölçüm zamanını belirlemek için Bonferroni çoklu Karşılaştırma testi kullanılmıştır. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare veya Fisher'in Kesin testi kullanıldı. $p > 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapılan çalışmamıza toplam 50 hasta dahil edildi.

Her iki grup yaş, boy, ağırlık, cerrahi süre ve anestezi süreleri açısından benzerdi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların tanımlayıcı özelliklere göre değerlendirmesi.

Değişken	Grup I = Lidokain(ortalama±SD)	Grup II = Fentanil(ortalama±SD)
Yaş (yıl)	50.48 ± 14.0	48.48 ± 11.73
Ağırlık (kg)	73.84 ± 11.96	75.56 ± 11.52
Boy (cm)	170.52 ± 5.76	169.8 ± 7.38
Cerrahi süre (dk)	34.56 ± 21.35	24.2 ± 12.83
Anestezi süre (dk)	42.56 ± 23.38	30.08 ± 12.67

Repeated Measures Variance Analysis

Gruplarla arasındaki kadın erkek oranları benzerdi (p = 0,32) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Cinsiyet dağılımı.

	Grup I	Grup II	Toplam
Cinsiyet Kadın	4	8	12
%	33,3	66,7	100,0
Erkek	21	17	38
%	55,3	44,7	100,0
Toplam	25	25	50
%	50,0	50,0	100,0

Sonuç olarak her iki grubun ASA sınıflamaları benzerdi ($p= 0,753$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların ASA dağılımı.

		Grup I	Grup II	Toplam
ASA	1,00	19	17	36
	%	52,8	47,2	100,0
	2,00	6	8	14
	%	42,9	57,1	100,0
Toplam		25	25	50
	%	50,0	50,0	100,0

Her iki hasta grubunda sigara içme oranında farklılık bulunmamaktadır ($p= 1,00$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların sigara dağılımı.

		Grup I	Grup II	Toplam
Sigara	Yok	15	16	31
	%	48,4	51,6	100,0
	Var	10	9	19
	%	52,6	47,4	100,0
Toplam		25	25	50
	%	50,0	50,0	100,0

Ağız açıklığı ile gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p= 1,00$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ağız açıklığı-Grup.

		Sınırlı	Tam	Toplam
Grup I		6	19	25
	%	24,0	76,0	100,0
Grup II		5	20	25
	%	20,0	80,0	100,0
Toplam		11	39	50
	%	22,0	78,0	100,0

Hastaların %98'inde öğürme refleksi gözlenmezken, %2'sinde hafif düzeyde öğürme (lidokain grubunda 1 hasta) gözlenmiştir. İki grup arasında öğürme refleksleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p= 1,00$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Öğürme Refleksi-Grup.

	Hiç	Hafif	Toplam
Grup I	24	1	25
%	96,0	4,0	100,0
Grup II	25	0	25
%	100,0	0,0	100,0
Toplam	49	1	50
%	98,0	2,0	100,0

Öksürük sadece lidokain grubunda bir hasta tarafından hafif olarak belirtilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p= 1,00$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Öksürük-Grup.

	Hiç	Hafif	Toplam
Grup I	24	1	25
%	96,0	4,0	100,0
Grup II	25	0	25
%	100,0	0,0	100,0
Toplam	49	1	50
%	98,0	2,0	100,0

Her iki grupta hareketlilik görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p= 0,724$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hareketlilik-Grup.

	Yok	Var	Toplam
Grup I	19	6	25
%	76,0	24,0	100,0
Grup II	21	4	25
%	84,0	16,0	100,0
Toplam	40	10	50
%	80,0	20,0	100,0

Her iki grupta Laringospazm görülen hasta bulunmamaktadır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Laringospazm-Grup.

	Yok	Toplam
Grup I	25	25
%	100,0	100,0
Grup II	25	25
%	100,0	100,0
Toplam	50	50
%	100,0	100,0

LMA yerleştirme zorluğu olan sadece bir hasta grup I’de vardır. Bu durum iki grup arasında LMA yerleştirme kolaylığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamaktadır ($p= 1,00$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. LMA yerleştirme kolaylığı-Grup.

	Kolay	Zor	Toplam
Grup I	24	1	25
%	96,0	4,0	100,0
Grup II	25	0	25
%	100,0	0,0	100,0
Toplam	49	1	50
%	98,0	2,0	100,0

Her iki grupta hıçkırığı olmayan hastalar, hastaların %86'sı, olanlar ise %16'sını oluşturmaktadır. İki grupta hıçkırık görülme olasılığı benzerdir ($p= 1,00$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hıçkırık - Grup.

	Yok	Var	Toplam
Grup I	24	4	25
%	84,0	16,0	100,0
Grup II	22	3	25
%	88,0	12,0	100,0
Toplam	43	7	50
%	86,0	14,0	100,0

Postoperatif boğaz ağrısı gruplar arasında hem 1. saatte, hem de 24. saatte istatistiksel olarak benzerlik göstermiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Boğaz ağrısı (VAS) - Grup I-II.

VAS 1	Minimum	Maksimum	Ortanca
Grup I	0,00	4,00	0,00
Grup II	0,00	5,00	0,00
Toplam	0,00	5,00	0,00
VAS 24			
Grup I	0,00	1,00	0,00
Grup II	0,00	2,00	0,00
Toplam	0,00	2,00	0,00

Gruplarda VRS ile boğaz ağrısı değerlendirmede ağrıyı hafif ve orta olarak tanımlayan hasta sayısı toplam 5'dir ve hiç ağrısı olmayan hasta oranı %90'dır.

Postoperatif boğaz ağrısı istatistiksel olarak gruplar arasında benzerlik göstermiştir ($p= 0,837$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Boğaz ağrısı (VRS1) – Grup.

	Hiç	Hafif ağrı	Orta ağrı	Toplam
Grup I	23	1	1	25
%	92,0	4,0	4,0	100,0
Grup II	22	1	2	25
%	88,0	4,0	8,0	100,0
Toplam	45	2	3	50
%	90,0	4,0	6,0	100,0

VRS1 ve VRS24 sonuçları benzerdir. Ancak VRS1 de 1'i lidokain, 2'si fentanil grubunda olmak üzere 3 hasta tarafından orta derecede ağrı tanımlandığı halde, VRS24'te her iki grupta toplam 5 hasta hafif derecede ağrı tanımlamıştır.

Sonuç olarak; postoperatif 24. saatte boğaz ağrısı görülme oranı iki grupta benzerdi ($p= 1,00$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Boğaz ağrısı (VRS24) - Grup.

	Hiç	Hafif	Toplam
Grup I	23	2	25
%	92,0	8,0	100,0
Grup II	22	3	25
%	88,0	12,0	100,0
Toplam	45	5	50
%	90,0	10,0	100,0

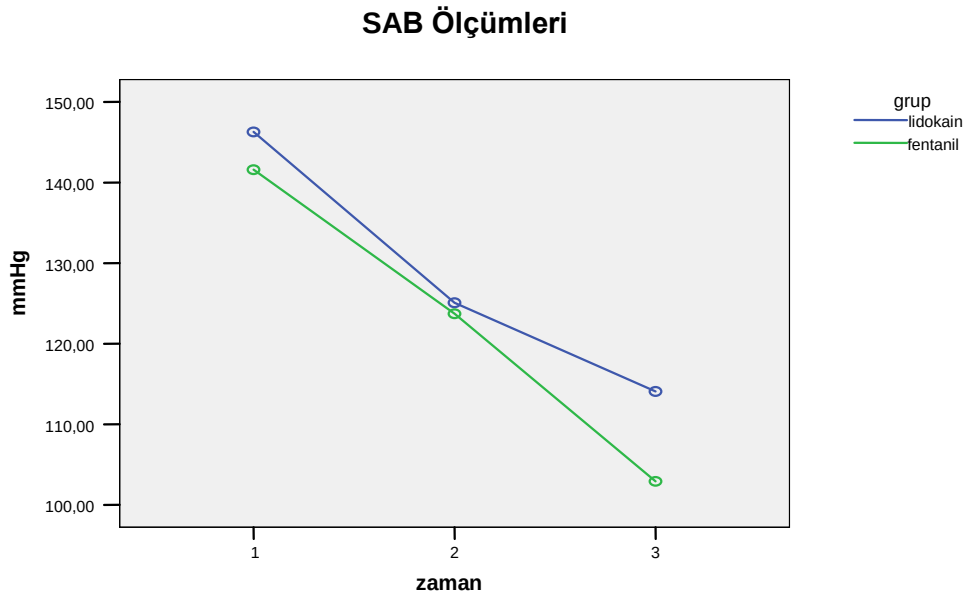
Sistolik kan basıncı ölçümlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 4.15) (Şekil 4.1).

Her iki hasta grubunda indüksiyon öncesi SAB düzeyine göre, LMA yerleştirildikten sonra 3. ve 10 dk. SAB düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$)

Tablo 4.15. Grupların sistolik arter basıncı (SAB) değerleri.

	Grup I(ort±sd)	Grup II(ort±sd)	P
İndüksiyon öncesi (mmHg)	146,28 ±22,70	141,60 ±23,24	0,979
LMA sonrası 3. dakika (mmHg)	125,08 ±23,22*	123,72 ±16,71*	0,133
LMA sonrası 10. dakika (mmHg)	114,08 ±18,82*	102,92 ±11,04*	0,022

*: $p<0,01$; grup içi indüksiyon öncesi dönemle karşılaştırıldığında



Şekil 4.1. Grupların Sistolik kan basıncı (SAB) ölçümlerine göre dağılımı.

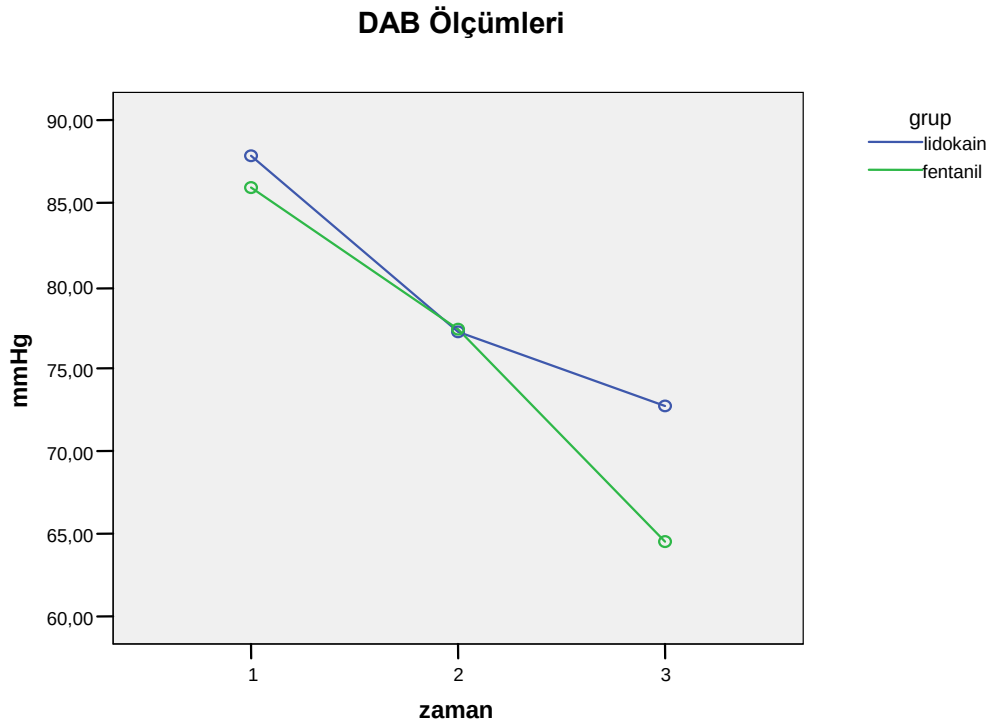
İndüksiyon öncesi, LMA sonrası 3. ve 10. dk. DAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Her iki hasta grubunda indüksiyon öncesi DAB düzeyine göre, LMA yerleştirildikten sonra 3. ve 10. dk. DAB düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$) (Tablo 4.16) (Şekil 4.2).

Tablo 4.16. Grupların diastolik arter basıncı (DAB) değerleri.

	Grup I(ort±sd)	GrupII(ort±sd)	P
İndüksiyon öncesi (mmHg)	87,84 ± 13,01	85,92 ± 13,38	0,816
LMA sonrası 3. dakika (mmHg)	77,20 ± 14,70*	77,36 ± 13,06*	0,543
LMA sonrası 10. dakika (mmHg)	72,72 ± 13,41*	64,52 ± 8,74*	0,125

*: $p < 0,01$; grup içi indüksiyon öncesi dönemle karşılaştırıldığında



Şekil 4.2. Grupların Diastolik kan basıncı (DAB) Ölçümlerine göre dağılımı.

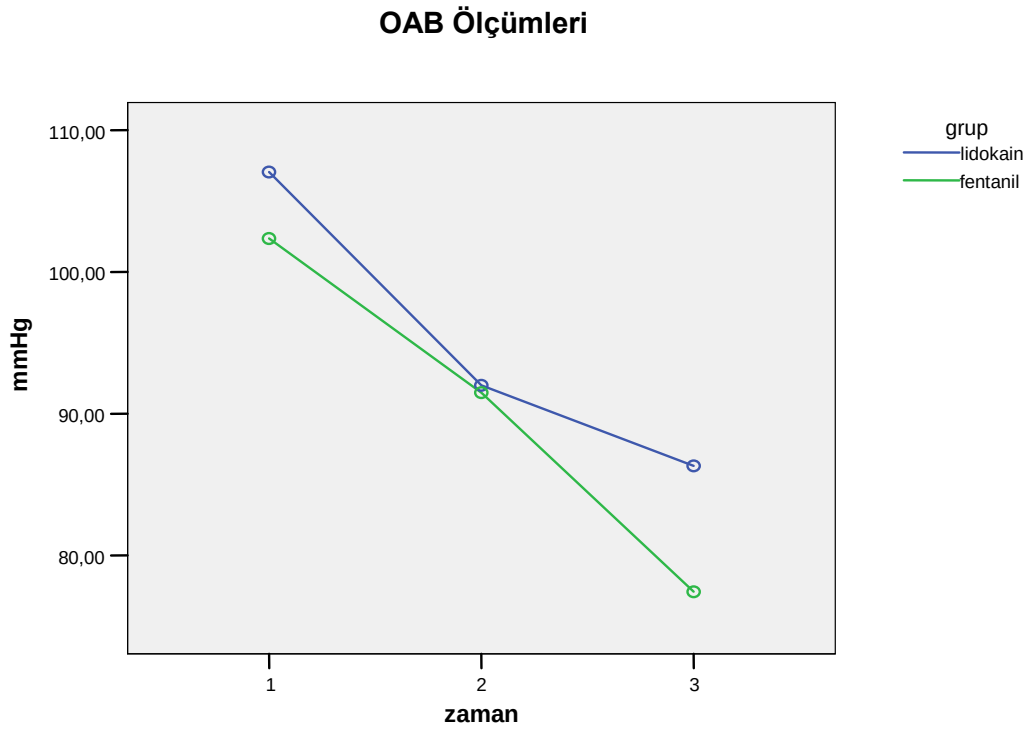
İndüksiyon öncesi, LMA yerleştirme sonrası 3. ve 10. dakika OAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Her iki hasta grubunda indüksiyon öncesi OAB düzeyine göre, LMA yerleştirildikten sonra 3. ve 10. dk. OAB düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$) (Tablo 4.17) (Şekil 4.3).

Tablo 4.17. Grupların ortalama arter basıncı (OAB) değerleri.

	Grup I(ort $\pm$ sd)	Grup II(ort $\pm$ sd)	P
İndüksiyon öncesi (mmHg)	107,04 $\pm$ 18,89	102,36 $\pm$ 18,51	0,790
LMA sonrası 3. dakika(mmHg)	92,00 $\pm$ 19,46*	91,48 $\pm$ 14,67*	0,133
LMA sonrası 10. dakika (mmHg)	86,32 $\pm$ 15,34*	77,44 $\pm$ 9,72*	0,066

*: $p<0,01$; grup içi indüksiyon öncesi dönemle karşılaştırıldığında



Şekil 4.3. Grupların Ortalama kan basıncı (OAB) Ölçümlerine göre dağılımı.

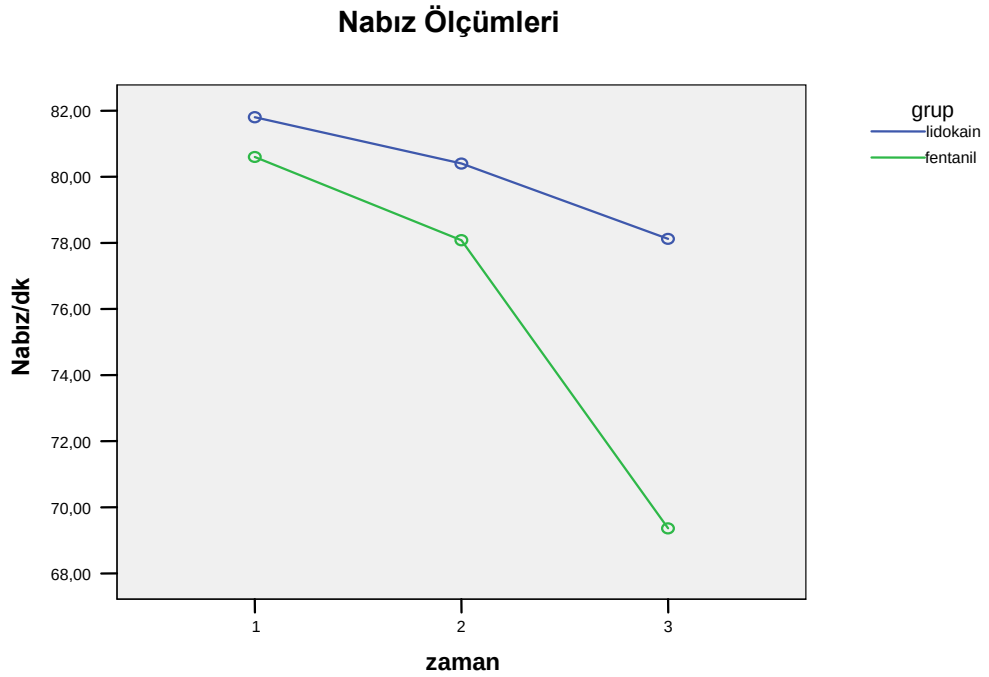
İndüksiyon öncesi, LMA yerleştirme sonrası 3. ve 10. dakika Kalp atım hızı (KAH) düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Her iki hasta grubunda indüksiyon öncesi KAH düzeyine göre, LMA yerleştirildikten sonra 10. dk. KAH düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$) (Tablo 4.18) (Şekil 4.4).

Tablo 4.18. Grupların kalp atım hızı (atım/dk) değerleri.

	Grup I(ort±sd)	Grup II(ort±sd)	P
İndüksiyon öncesi (mmHg)	81,80 ± 11,93	80,60 ± 13,70	0,449
LMA sonrası 3. dakika(mmHg)	80,40 ± 12,31	78,08 ± 14,33	0,606
LMA sonrası 10. dakika (mmHg)	78,12 ± 11,87*	69,36 ± 10,59*	0,509

*: $p<0,01$; grup içi indüksiyon öncesi dönemle karşılaştırıldığında



Şekil 4.4. Grupların Kalp atım hızı (KAH) Ölçümlerine göre dağılımı.

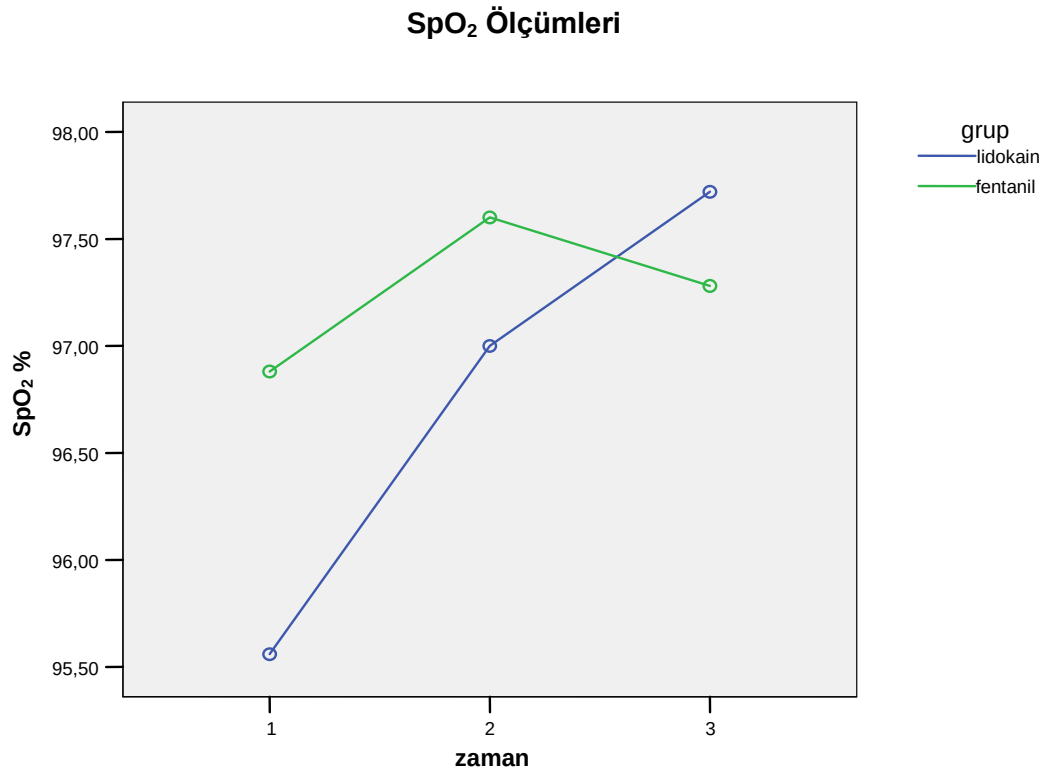
Periferik oksijen satürasyonu (SpO_2) ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Her iki hasta grubunda indüksiyon öncesi SpO_2 düzeyine göre, LMA yerleştirildikten sonra 3. ve 10. dk. SpO_2 düzeylerinde görülen yükselmeler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$) (Tablo 4.19) (Şekil 4.5).

Tablo 4.19. Grupların SpO_2 değerleri.

	Grup I(ort±sd)	Grup II(ort±sd)	P
İndüksiyon öncesi (mmHg)	95,56 ± 2,18	96,88 ± 1,71	0,137
LMA sonrası 3. dakika(mmHg)	97,00 ± 1,60*	97,60 ± 1,60*	0,776
LMA sonrası 10. dakika (mmHg)	97,72 ± 1,40*	97,28 ± 2,66*	0,281

*: $p<0,01$; grup içi indüksiyon öncesi dönemle karşılaştırıldığında



Şekil 4.5. Grupların Periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) Ölçümlerine göre dağılımı.

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda, LMA uygulanan hastalarda, LMA yerleştirmeden 2 dakika öncesinde intravenöz yoldan verilen 2 mg/kg lidokain ile 1 µg/kg fentanilin LMA yerleştirilmesini kolaylaştırma ve postoperatif boğaz ağrısına etkilerini istatistiksel olarak benzer bulduk ($p > 0,05$)

Laringeal maske havayolu (LMA) Dr. Archie Brain tarafından 7 yıllık bir araştırmanın sonucunda dental maskenin modifikasyonu ile geliştirilmiştir (14, 37, 38). Laringeal maske havayolu uygulaması, havayolunun kontrolü açısından yüz maskesi, trakeal entübasyon gibi durumlara alternatif olarak sık kullanılan bir yöntem olmaya başlamıştır (3). Trakeal entübasyonun olumsuzluklarından kaçınırken yüz maskesine göre daha kolay ve güvenilir hava yolu sağlamaktır (5, 6). Ayrıca nöromüsküler blokör kullanımı da zorunlu değildir.

Laringoskopi ve trakeal entübasyon hipertansiyon ve taşikardiye yol açarken LMA yerleştirilmesi belirgin derecede daha az hemodinamik değişikliklere neden olur. Bu hemodinamik değişiklikler intravenöz lidokain, fentanil, remifentanil uygulanması ile azaltılabilir (12).

T. Goyagi ve ark. (26) yaptıkları çalışmada elektif jinekolojik ve ortopedik cerrahi uygulanacak 41 hastadan oluşan 2 gruba normal salin ve 2 µg/kg fentanil vermişler ve LMA yerleştirilen hastalarda uygulanan fentanilin propofol dozuna etkilerini karşılaştırmışlar. Her iki grupta da hemodinamik parametrelerde değişiklik ve laringospazm gözlemezlerken, 2µ/kg iv fentanil ile LMA yerleştirirken propofol gereksinimini azalttığını (%60 düzeyinde) göstermişlerdir; ancak ciddi düzeyde uzamış solunumsal baskılanma ile karşılaşmışlardır.

Junko Yumura ve ark. (162) düşük doz fentanil (0,25 mg/kg) eklemenin, fleksibil LMA yerleştirilen hastalarda BIS'i, hemodinamiyi etkilemeden ve solunumu deprese etmeden propofol dozunu azalttığını göstermişlerdir.

Goyagi ve ark. (26) ile Kodaka ve ark.'nın (27), fentanil ve plasebo arasında herhangi bir hemodinamik farklılık gözlememiş olmalarına rağmen, Kazama ve ark. (163), propofol ile birlikte uygulanan fentanilin hemodinamik değişkenler üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir.

Yazıcıoğlu ve ark. (20) ise, propofol ile birlikte remifentanilin değişik dozlarını kullanmışlardır; ciddi düzeyde solunumsal baskılanma ve klinik olarak anlamlı olmasa da hemodinamik değişkenlerde farklılık geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu nedenlerle, opioidler yerine LMA yerleştirilmesi için propofole ketamin ve midazolam eklenmesi de denenmiştir (19, 164). Ketamin, propofol dozunu düşürmede ve daha az solunumsal baskılanma ile kabul edilebilir LMA yerleşimi sağlamada başarılı bulunmuş, ancak fentanil ile karşılaştırıldığında hastaların daha fazlasında harekete neden olduğu rapor edilmiştir (19).

Biz bu çalışmada daha az solunumsal baskılanma ve hemodinamik değişikliklerle birlikte LMA yerleştirilmesini hedefledik Her iki grupta (fentanil, lidokain) hemodinamik parametreler (SAB, OAB, DAB, KAH) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenemedi ($p>0,05$). Periferik oksijen saturasyonu açısından gruplar istatistiksel olarak benzerken, LMA yerleştirildikten sonra SpO_2 düzeyleri, indüksiyon öncesi düzeylere yükselmiştir ($p=0,002$).

LMA'nın başarılı bir şekilde yerleştirilebilmesi için girişim sırasında görülen öğürme, öksürme, istemsiz hareketler ve laringospazm gibi refleks cevapların önlenmesi amacıyla derin ve dengeli anestezi oluşturarak, solunum reflekslerini baskılayan ajanlar ve kombinasyonlar tercih edilmiştir (4, 13). Bu amaçla opioid ajanlarla propofol birlikte uygulandıklarında LMA'nın daha kolay yerleşmesini sağlarlar. Yaygın olarak tercih edilen opioid fentanildir (16).

K. Grewal ve ark. (16) LMA takılmasının kolaylaştırılmasında hedef kontrollü propofol ile indüksiyon öncesi uygulanacak remifentanilin etkilerini çalışmışlar. Elektif ortopedik cerrahi uygulanan 86 hastada prospektif olarak yapılan çalışmada, hastalar 2 gruba ayrılmış; 1. gruba (grup R) $0,3 \mu\text{g/kg}$ remifentanil, 2. gruba (grup S) eşdeğer volümde %0,9'luk sodyum klorür vermişler. İndüksiyonda kullanılan %1'lik propofolün hedef kan konsantrasyonu diprifusor pompa üzerinde $9 \mu\text{g/ml}$ kabul edilmiş, etkin konsantrasyonunu da $2 \mu\text{g/ml}$ olarak belirlemişlerdir. Ağız açma ve LMA yerleştirme kolaylığını maske takıldıktan hemen sonra değerlendirmişler ve anestezi indüksiyonunda başarısızlığı kontrol grubunda daha fazla tespit etmişler. Ağız açıklığını 3 sınıfta değerlendirmişler; 1. sınıf: LMA kolay yerleştirilmesi, öksürük ve öğürmenin olmaması, 2. sınıf: orta derecede kolay yerleştirme, öksürük ve öğürme olması, hava yolunun korunması, 3. sınıf: öksürük

öğürme ve LMA'nın yerleştirilememesi (hasta tarafından reddi). Remifentanil eklenen grupta (29; %68) öksürük ve öğürme olmadan LMA'nın kontrol grubuna (21; %49) göre daha başarılı yerleştirildiğini ve kardiyovasküler instabilitenin daha az olduğunu görmüşler 0,3 µg/kg remifentanilin hedef kontrollü propofol infüzyonu ile birlikte kullanımı, en az hemodinamik değişikliklerle LMA yerleştirilmesini kolaylaştırır sonucuna varmışlardır.

M. Kodaka ve ark. (27) minör jinekolojik cerrahi uygulanacak 64 hasta ile yaptıkları çalışmada LMA takılması için propofol ile birlikte kullanılan fentanil dozunu araştırmışlar. Hastaları 4 gruba ayırmışlar; salin (kontrol), fentanil 0,5, 1 ve 2 µg/kg dozlarını karşılaştırmışlar. LMA yerleştirme kolaylığını, ağız açıklığını, hareketliliği (LMA takıldıktan 1 dk sonra kas hareketi ya da ıkmama), öğürme ve öksürüğü değerlendirmişler Tahmini olarak hastaların yarısında LMA'yı yerleştirmek için gereken etkin propofol konsantrasyonu (EC50 LMA) (Dixon'ın yukarı-aşağı yöntemini), kontrol, fentanil 0,5, 1 ve 2 µg/kg grupları için sırasıyla, 3,25 (0,20), 2,06 (0,55), 1,69 (0,38) ve 1,50 (0,54) µg/ml; tüm fentanil gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulmuşlar. Solunum hızında azalma 1 µg/kg ile ilgili bulunmuştur. Gruplar arasında hemodinamik yanıtlarda farklılık görmemişler. Bu çalışmada LMA takılırken propofole ek 0,5 µg/kg fentanil kullanılması minimal solunum depresyonu ve yüksek BIS değeri olmadan hastaların yarısında LMA yerleştirmek için gereken etkin propofol konsantrasyonunu azaltmak için yeterlidir sonucuna varmışlardır.

Üzümcügil ve ark. (165) sistoskopi uygulacak 52 hastada deksmedetomidin-propofol ve fentanil-propofol kombinasyonlarının laringeal maske uygulamasına etkilerini karşılaştırmışlar ve 2 gruba ayırdıkları hastalara 1µg/kg fentanil ve 1µg/kg deksmedetomidin vermişler. Propofol ağrısı için 3 ml %2'lik prilokain uygulamışlar LMA yerleştirilmesine verilen yanıtlar, hemodinamik parametreler, cerrahi süresi, uyanma zamanını takip etmişlerdir. Dexmedetomidinin daha az sayıda hastada apneye neden olduğu ve apne sürelerinin daha kısa olduğu ve sistolik ve ortalama arter basınçlarının bazalden, LMA'dan hemen önceki ölçüme kadar yüzde olarak düşme derecelerinin fentanil grubunda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak, 1,5 mg/kg propofol indüksiyonundan 30 sn önce uygulanan 1 µg/kg

dexmedetomidinin, 1 µg/kg fentanile göre solunumsal fonksiyonları daha fazla koruyarak, eşdeğer nitelikte LMA yerleşimi sağlayabildiğini göstermişlerdir.

C.M. Wong ve ark. (33) LMA yerleştirirken fentanil doz eğrisini değerlendirmişler. Minör cerrahi uygulanan 75 hastayı 5 gruba ayırmışlar (plasebo, 0,5, 1, 1,5, 2 µg/kg). Hastaların %95'inden fazlasında en uygun koşulları sağlamak için klinik yelpazesi oldukça yüksek fentanil dozları seçilmiştir. LMA'nın yönetim ve yerleştirilme koşulları 6 kategori skoru (yutma, öğürme-öksürük, laringospazm, ağız açıklığı, LMA'nın yerleştirme koşulları) ile değerlendirilmiştir. Doz-yanıt eğrileri ED50 de sadece yutma ve hareket kategorileri için tahmin edilebilirken, 90 saniyenin fentanilin etkisinin zirveye ulaşabilmesi için yeterli süre olabileceği sonucuna varılmıştır. Biz de çalışmamızda bu çalışmayı örnek alarak etkin fentanil dozu olarak 1 µg/kg iv fentanil kullandık ve LMA yerleştirmeden 2 dk önce uyguladık. LMA yerleştirilirken ağız açıklığı, öğürme refleksi, öksürük, hareketlilik, laringospazm ve yerleştirme kolaylığını değerlendirdik ve fentanil ile LMA yerleştirme koşullarının C.M. Wong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzerlik gösterdiğini gördük. Grup II'de LMA'yı yerleştirmede zorluk, öksürük, öğürme ve laringospazm gözlemlenmedi. Yine çalışmamızda grup II hastalarda; 4 hastada baş, kol ve bacaklarda hareket (%16), 3 hastada hıçkırık (%12) gözlemlerken, 5 hastada ağız açıklığının sınırlı (%20) olduğunu gördük. Çalışmamızda 1 µg/kg iv fentanil ile karşılaştırdığımız 2 mg/kg iv lidokainin LMA yerleştirilmesini kolaylaştırmasına etkilerinin istatistiksel olarak benzer olduğunu gösterdik ($p>0,05$).

Hee Jung Baik ve ark. (34) Minör cerrahi uygulanan 80 hastada yaptıkları çalışmada lidokainin LMA takılması için koşulları iyileştirmesini değerlendirmişlerdir. Hastaları 2 gruba ayırmışlardır. Propofol infüzyonundan 50 sn önce 1. gruba 1,5 mg/kg lidokain, 2. gruba (kontrol) normal salin vermişlerdir. Hastaların hemodinamik parametrelerini, öksürük, öğürme refleksi, ağız açıklığını, baş ve kol ve bacak hareketlerini, laringospazm gelişimini, LMA'nın yerleşim kolaylığını değerlendirmişlerdir. Sonuçta hemodinamik parametreler açısından her iki grupta fark bulmamışlardır; ancak lidokain uygulanan grupta öksürük (5 vs. %22,5), öğürme refleksi (25 vs. %55) ve laringospazm (2,5 vs. %17,5) ($p<0,05$) insidansının daha az olduğunu göstermişler ve hedef kontrollü propofol infüzyonu

sırasında 1,5 mg/kg iv lidokain uygulanan LMA takılmasını kolaylaştırdığı sonucuna varmışlardır.

Biz çalışmamızda, 2 mg/kg iv lidokain ile birlikte 2,5-3,5 mg/kg propofol kullanarak yapılan indüksiyon sonrası 2. dk'da LMA'ı yerleştirdik. Hee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, hastalarımızda LMA'nın kolay yerleştiğini (1 hastada zor), laringospazm olmadığını (25 hastanın tamamında) gözlemledik, aynı zamanda 4 hastada (%16) hıçkırık, 6 hastada kollarda ve bacaklarda hareket (%24), 1 hastada öksürük (%4) ve 1 hastada (%4) öğürme refleksi gördük. Çalışmamızda 2 mg/kg iv lidokain uygulayarak, çalışmalarında 1,5 mg/kg lidokain kullanan Hee ve arkadaşlarına göre daha az öğürme refleksi gözledik ve hastaların tümünde laringospazm görmedik. İntravenöz olarak uygulanan 2 mg/kg lidokainin LMA yerleştirilmesini kolaylaştırması ve havayolu reflekslerini azaltması nedeniyle, 1,5 mg/kg iv lidokainle de karşılaştırıldığında intravenöz uygulanan 1 µg/kg fentanile alternatif olabileceğini düşünüyoruz.

Chih-Fang Changchien ve ark. (166) yaptıkları çalışmada elektif cerrahi uygulanan 90 hastayı 3 gruba ayırmışlar; 40 mg topikal lidokain (%10'luk ksilokain) ile 2 mg/kg propofol, %0,9'luk salinle 2 mg/kg propofol ve %0,9'luk salinle birlikte 3 mg/kg propofol uygulamışlar. Topikal lidokain uygulamanın LMA yerleştirmesini kolaylaştırdığını görmüşler. 3 mg/kg propofol verilen grupta OAB diğer gruplara göre düşükken, LMA'ı yerleştirdikten sonra 3 grupta benzer bulunmuş; sonuç olarak 40 mg lidokain ve salin ile 2 mg/kg propofol uygulanan iki grupta hemodinamik değişikliklerin ve apne insidansının 3 mg/kg propofol verilen gruptan düşük olduğunu göstermişlerdir. Biz de yaptığımız çalışmada, iv lidokaine ek olarak %10'luk topikal lidokain kullandık. LMA'nın dış yüzeyine uyguladığımız topikal lidokainin hastalarımıza LMA'ı yerleştirme kolaylığı sağlamış olabileceğini düşünüyoruz.

Postoperatif dönemde ETE nedeniyle oluşan boğaz ağrısı hasta konforunu bozan nedenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda LMA takılan hastalarda boğaz ağrısı, ETE yapılan hastalardan daha az (%4-12) bulunmuştur ki bu da genel anestezi alıp ETE yapılmayan hastalardaki boğaz ağrısı insidansı (%4-10) ile eşdeğerdir (14). LMA grubunda daha az boğaz ağrısı oluşmasının nedenleri laringoskopi

yapılmaması, direkt trakeal temasın bulunmaması ve hastaların rutin olarak aspire edilmemeleridir (167).

Hatem Doğu ve ark. (168) laringeal maske takılan ortopedi, göz, üroloji ve plastik cerrahi kliniklerinde 100 hastada ses kısıklığı ve boğaz ağrısını araştırmışlar. İndüksiyon sonrasında randomize olarak hastalara ETE veya LMA uygulamışlar. Ekstübasyon sonrası hastalar, boğaz ağrısı ve ses fonksiyonları açısından hemen uyanınca (T1), 1 saat (T2), 6 saat (T3) ve 24 saat sonra (T4) çalışmaya katılanlar tarafından düzenlenen skalaya (boğaz ağrısı; ağrı yok, hafif ağrı, rahatsız edici ağrı, dayanılmaz ağrı, ses fonksiyonları; koopere, konuşamıyor, kısık sesle konuşabilir, normal sesle konuşabilir, bağırarak konuşabilir) göre değerlendirmişlerdir. Çalışmada LMA yerleştirilen hastalarda T1'de 45 (%90), T2'de 48 (%96), T3'de 49 (%98), T4'de 50 (%100) hastada boğaz ağrısı görülmezken, T1'de 5 (%10), T2'de 2 (%4), T3'de 1 (%2), hastada hafif boğaz ağrısı görülmüştür. ETE yapılan hastalarda ise T1'de 25 (%50), T2'de 37 (%74), T3'de 42 (%84), T4'de 50 (%100) hastada boğaz ağrısı görülmezken, T1'de 17 (%34), T2'de 10 (%20), T3'de 7 (%14) hastada hafif boğaz ağrısı, T1'de 8 (%16), T2'de 3 (%6), T3'de 1 (%2) hastada ise rahatsız edici boğaz ağrısı görmüşlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre laringeal maskenin erken dönemde endotrakeal entübasyondan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az boğaz ağrısı ve ses kısıklığına neden olduğunu göstermişlerdir.

P.P. Higgins ve ark. (169) yaptıkları çalışmada 5264 hastada postoperatif boğaz ağrısını değerlendirmişlerdir; bu prospektif çalışmada boğaz ağrısı hasta, anestezi ve cerrahi faktörlerle ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %12,1'inde boğaz ağrısı rapor edilmiş; %45,4 ETE yapılan hastalar, %17,5 LMA takılan hastalar, %3,3'ü yüz maskesi ile havalandırılan hastalar (en düşük insidans). Kadınlarda erkeklerden fazla (13,4 vs. %9,1), litotomi pozisyonunda supin pozisyona göre (jinekolojik cerrahiler) ve süksinil kolin kullanılan hastalarla, zor entübasyon yapılanlarda boğaz ağrısını yüksek oranda bulmuşlardır.

Yuu Tanaka ve ark. (170) genel anestezi alan, endotrakeal tüp takılan hastalardan oluşan 15 çalışmadan elde ettikleri verilerle, postoperatif boğaz ağrısını önlemek için lidokain kullanımını VAS ile değerlendirmişlerdir. Topikal ya da sistemik olarak uygulanan lidokainin postoperatif boğaz ağrısı riskini ve şiddetini

azalttığını görmüşlerdir. Biz de çalışmamızda iv ve topikal lidokain uygulamanın posoperatif boğaz ağrısını azaltmış olabileceğini düşünüyoruz.

Biz çalışmamızda postoperatif boğaz ağrısını değerlendirirken hem VAS, hem de VRS skorlamalarını kullandık. Hastaların postoperatif 1. saatte ayılma odasında ve 24. saatte telefonla boğaz ağrılarını değerlendirdik. Hem 1. hem de 24. saatlerde her iki grupta toplam 5 (%10) hastada boğaz ağrısı tespit ettik; 1. saatte lidokain (2 mg/kg) grubunda 1 hasta hafif şiddette (%4), 1 hasta orta şiddette (%4) boğaz ağrısı tanımlarken, fentanil (1 µg/kg) grubunda 1 hasta hafif (%4), 2 hasta orta şiddette (%8) ağrı tanımlamıştır. Yine 24. saatte lidokain grubunda 2 (%8) ve fentanil grubunda 3 hasta hafif şiddette (%12) boğaz ağrısı tanımlamıştır. Çalışmalarında 2-3 µg/kg iv fentanil kullanan, LMA ve ETE uygulanan hastaları karşılaştıran Hatem Doğu ve arkadaşları, LMA yerleştirilen hastalarda 24. saatte boğaz ağrısı görmezken, bizim çalışmamızda hem 1. hem de 24. saatte her iki grupta toplam 5 (%10) hastada boğaz ağrısı görüldü. Biz bu çalışmamızda postoperatif boğaz ağrısı açısından her iki grubun (1 µg/kg fentanil-2 mg/kg lidokain) benzer olduğunu gördük.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Laringeal maske havayolu uygulaması, havayolunun kontrolü açısından yüz maskesi, trakeal entübasyon gibi durumlara alternatif olarak sık kullanılan bir yöntem olmaya başlamıştır (3). Trakeal entübasyonun olumsuzluklarından kaçınırken yüz maskesine göre daha kolay ve güvenilir hava yolu sağlamaktır (5, 6).

Laringoskopi ve trakeal entübasyon hipertansiyon ve taşikardiye yol açarken LMA yerleştirilmesi belirgin derecede daha az hemodinamik değişikliklere neden olur. Bu hemodinamik değişiklikler intravenöz lidokain, fentanil, remifentanil uygulanması ile azaltılabilir (12).

Biz de bu çalışmamızda, LMA uygulanan hastalarda, laringeal maskeyi yerleştirmeden 2 dakika öncesinde 2 mg/kg lidokain ile 1 µg/kg fentanilin intravenöz uygulamasının etkilerini karşılaştırdık

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada propofol indüksiyonunda uygulanan lidokainin, LMA yerleştirilmesini daha önceden etkinliği kanıtlanmış propofol ve fentanil kombinasyonu ile benzer oranlarda kolaylaştırdığını gördük. Lidokain ve fentanilin hemodinamik parametrelere ve postoperatif boğaz ağrısına olan etkileri de benzerdir. Lidokainin LMA yerleştirilmesinin kolaylaştırılmasında, fentanile alternatif, bir ajan olabileceğini düşünmekteyiz. Lidokainin propofol dışında diğer indüksiyon ajanları ile de kombine kullanımı araştırılmaya değer görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wilkins, C.J., et al., *Comparison of the anesthetic requirement for tolerance of laryngeal mask airway and endotracheal tube*. Anesth Analg, 1992. 75(5): p. 794-7.
2. Miller), T.J.G.E.R.D., *Airway management*. Miller's Anesthesia, Elsevier, Churchill Livingstone,, 2005. Vol.2(6. edition): p. 1617-53.
3. Brown, G.W., N. Patel, and F.R. Ellis, *Comparison of propofol and thiopentone for laryngeal mask insertion*. Anaesthesia, 1991. 46(9): p. 771-2.
4. Scanlon, P., et al., *Patient response to laryngeal mask insertion after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone*. Can J Anaesth, 1993. 40(9): p. 816-8.
5. C, H., *Larengeal mask airway*. Benumof' s airway management, 2007(21): p. 476-501.
6. Z, E., *Endotrakeal entübasyon*. Klinik Anestezi, 1997. 9: p. 218-43.
7. Driver, I., et al., *Co-induction and laryngeal mask insertion. A comparison of thiopentone versus propofol*. Anaesthesia, 1997. 52(7): p. 698-700.
8. Parkan), B.A.Ç.S., *Intavent Larinks Maskesi*. Türe Medikal, 1993. ikinci baskı: p. 1-53.
9. Trevisanuto, D., et al., *The laryngeal mask airway: potential applications in neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004. 89(6): p. F485-9.
10. Agro, F., G. Barzoi, and B. Galli, *The CobraPLA in 110 anaesthetized and paralysed patients: what size to choose?* Br J Anaesth, 2004. 92(5): p. 777-8.
11. Wahlen, B.M., et al., *Tracheal intubation and alternative airway management devices used by healthcare professionals with different level of pre-existing skills: a manikin study*. Anaesthesia, 2009. 64(5): p. 549-54.
12. G. Edward Morgan, J.M., Maged S. Mikhail, Michael j. Murray (Prof.Dr. Melek Tulunay, Prof.Dr. Handan Cuhruk), *Havayolunun kontrolu*. Lange, 2008: p. 111.

13. Cheam, E.W. and P.T. Chui, *Randomised double-blind comparison of fentanyl, mivacurium or placebo to facilitate laryngeal mask airway insertion*. *Anaesthesia*, 2000. 55(4): p. 323-6.
14. Brain, A.I., et al., *The laryngeal mask airway. Development and preliminary trials of a new type of airway*. *Anaesthesia*, 1985. 40(4): p. 356-61.
15. Brimacombe, J. and A. Berry, *The laryngeal mask airway--anatomical and physiological implications*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996. 40(2): p. 201-9.
16. Grewal, K. and G. Samssoon, *Facilitation of laryngeal mask airway insertion: effects of remifentanyl administered before induction with target-controlled propofol infusion*. *Anaesthesia*, 2001. 56(9): p. 897-901.
17. Chui, P.T. and E.W. Cheam, *The use of low-dose mivacurium to facilitate insertion of the laryngeal mask airway*. *Anaesthesia*, 1998. 53(5): p. 491-5.
18. Siddik-Sayyid, S.M., et al., *A comparison of sevoflurane-propofol versus sevoflurane or propofol for laryngeal mask airway insertion in adults*. *Anesth Analg*, 2005. 100(4): p. 1204-9.
19. Goh, P.K., et al., *Randomized double-blind comparison of ketamine-propofol, fentanyl-propofol and propofol-saline on haemodynamics and laryngeal mask airway insertion conditions*. *Anaesth Intensive Care*, 2005. 33(2): p. 223-8.
20. Yazicioglu, H., et al., *Laryngeal mask airway insertion with remifentanyl*. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2005. 56(2): p. 171-6.
21. Tanaka, M. and T. Nishikawa, *Propofol requirement for insertion of cuffed oropharyngeal airway versus laryngeal mask airway with and without fentanyl: a dose-finding study*. *Br J Anaesth*, 2003. 90(1): p. 14-20.
22. Taylor, I.N. and G.N. Kenny, *Requirements for target-controlled infusion of propofol to insert the laryngeal mask airway*. *Anaesthesia*, 1998. 53(3): p. 222-6.
23. Chaudhri, S., M. White, and G.N. Kenny, *Induction of anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system*. *Anaesthesia*, 1992. 47(7): p. 551-3.

24. Claeys, M.A., E. Gepts, and F. Camu, *Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol*. Br J Anaesth, 1988. 60(1): p. 3-9.
25. Goodman, N.W., A.M. Black, and J.A. Carter, *Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent*. Br J Anaesth, 1987. 59(12): p. 1497-503.
26. Goyagi, T., M. Tanaka, and T. Nishikawa, *Fentanyl decreases propofol requirement for laryngeal mask airway insertion*. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. 47(6): p. 771-4.
27. Kodaka, M., et al., *Relation between fentanyl dose and predicted EC50 of propofol for laryngeal mask insertion*. Br J Anaesth, 2004. 92(2): p. 238-41.
28. Driver, I.K., et al., *Midazolam co-induction and laryngeal mask insertion*. Anaesthesia, 1996. 51(8): p. 782-4.
29. Vuyk, J., et al., *Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia*. Anesthesiology, 1996. 84(2): p. 288-99.
30. Short, T.G., J.L. Plummer, and P.T. Chui, *Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil*. Br J Anaesth, 1992. 69(2): p. 162-7.
31. Hemmerling, T.M., et al., *Neuromuscular blockade does not change the incidence or severity of pharyngolaryngeal discomfort after LMA anesthesia*. Can J Anaesth, 2004. 51(7): p. 728-32.
32. Molloy, M.E., D.J. Buggy, and P. Scanlon, *Propofol or sevoflurane for laryngeal mask airway insertion*. Can J Anaesth, 1999. 46(4): p. 322-6.
33. Wong, C.M., et al., *Fentanyl dose-response curves when inserting the LMA Classic laryngeal mask airway*. Anaesthesia, 2007. 62(7): p. 654-60.
34. Baik, H.J., Y.J. Kim, and J.H. Kim, *Lidocaine given intravenously improves conditions for laryngeal mask airway insertion during propofol target-controlled infusion*. Eur J Anaesthesiol, 2009. 26(5): p. 377-81.

35. Gill, P.S., J. Shah, and A. Ogilvy, *Midazolam reduces the dose of propofol required for induction of anaesthesia and laryngeal mask airway insertion*. Eur J Anaesthesiol, 2001. 18(3): p. 166-70.
36. Pearce A. (Ed. NJH Davies, J.C., *Airway management Lee's synopsis of Anesthesia*, 2006. Elsevier. Butterworth Heinemann. UK(13th edition): p. 201-230.
37. Özyurt G., *Larins maskesi ve özefagotrakeal kombi tüp*. Zor Havayolu Yönetimi El Kitabı, 2004. 3(8): p. 171-18.
38. Brain, A.I., *The laryngeal mask--a new concept in airway management*. Br J Anaesth, 1983. 55(8): p. 801-5.
39. Morgan G.E., M.M., Murray M.J., et al., *Airway management*. Clinical Anesthesiology, 1996. Appleton and Lange(3rd edition): p. 59-86.
40. H.C.Ç.E.Ö.G., *Zor havayolu yönetimi el kitabı*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, 2004. 84(6): p. 1222 -6.
41. Barash P.G., C.B., Stoelting RK, *Handbook of Clinical Anaesthesia*. Lippincot Company Philadelphia, 1991: p. 22-5.
42. Asai, T. and S. Morris, *The laryngeal mask airway: its features, effects and role*. Can J Anaesth, 1994. 41(10): p. 930-60.
43. Morgan G.E., M.M., Murray M.J., (Çev Editörleri: Tulunay M, Cuhruk H.) *Klinik Anesteziyoloji*. Lange, Güneş Tıp Kitabevleri, 2006(4. Baskı): p. 602-6.
44. Özgen S., D.D., *Laringeal Maske*. Anestezi Dergisi, 1996(4): p. 7-13.
45. Z., K., *Klinik anestezi*. Logos yayıncılık. İstanbul, 2006. 3. Baskı: p. 247-8.
46. Fujii, Y., H. Tanaka, and H. Toyooka, *Circulatory responses to laryngeal mask airway insertion or tracheal intubation in normotensive and hypertensive patients*. Can J Anaesth, 1995. 42(1): p. 32-6.
47. Fujii, Y., H. Toyooka, and H. Tanaka, *Cardiovascular responses to tracheal extubation or LMA removal in normotensive and hypertensive patients*. Can J Anaesth, 1997. 44(10): p. 1082-6.

48. Whitford, A.M., et al., *Intra-ocular pressure changes following laryngeal mask airway insertion: a comparative study*. *Anaesthesia*, 1997. 52(8): p. 794-6.
49. Marjot, R., *Pressure exerted by the laryngeal mask airway cuff upon the pharyngeal mucosa*. *Br J Anaesth*, 1993. 70(1): p. 25-9.
50. Dasey, N. and N. Mansour, *Coughing and laryngospasm with the laryngeal mask*. *Anaesthesia*, 1989. 44(10): p. 865.
51. Devitt, J.H., et al., *The laryngeal mask airway and positive-pressure ventilation*. *Anesthesiology*, 1994. 80(3): p. 550-5.
52. Gürsel S., B.E., Çelebioglu B., Aypar Ü., *Larengeal maske ve endotrakeal tüpün çıkarılması esnasında ve erken dönemde görülen komplikasyonlar*. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1997. 25: p. 273-286.
53. Leong, W.M. and E.L. Ong, *Laryngeal mask airway can be inserted with inhaled desflurane induction*. *J Anesth*, 2005. 19(2): p. 112-7.
54. Suzuki, K.S., M. Oohata, and N. Mori, *Multiple-deep-breath inhalation induction with 5%sevoflurane and 67%nitrous oxide: comparison with intravenous injection of propofol*. *J Anesth*, 2002. 16(2): p. 97-101.
55. RJ, F., *Diprivan (propofol)*. *Semin Anesth*, 1988. A historical perspective: p. 7:1.
56. Kay, B. and G. Rolly, *I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent*. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1977. 28(4): p. 303-16.
57. Briggs, L.P., R.S. Clarke, and J. Watkins, *An adverse reaction to the administration of disopropofol (Diprivan)*. *Anaesthesia*, 1982. 37(11): p. 1099-101.
58. Reves J.G., G.P., Lubarsky D.A., et al., *Intravenous nonopioid anesthetics*. *Miller RD Anesthesia*, Churchill Livingstone, 2005. 6th: p. 317-379.
59. Harrison N.L., S.J.I.E.A.S. and M.M. Evers, *Intraveneous Anesthetics*. *Anesthetic Pharmacology-Physiologic principles and Clinical practice*, 2004. Elsevier, Churchill Livingstone USA: p. 395-417.

60. Morgan G.E., M.M., Murray M.J., *Clinical Anaesthesiology*. McGraw Hill, USA, 2001. 3rd: p. 151-77.
61. SL, S., *Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics (abstract)*. J Clin Anesth, 1993. 5 (suppl 1): p. 14-21.
62. Bryson H.M., F.B., Faulds D., *Propofol, an update of its use in Anaesthesia an Conscious sedation*. Drugs Today (Barc), 1995. 50:: p. 513-59.
63. Bennett., *Propofol and postoperative infections*. NEJM, 1995. (333): p. 1505-1507.
64. Z., K., *Klinik Anestezi*. Logos yayıncılık. İstanbul, 1997: p. 83-350.
65. Sebel, P.S. and J.D. Lowdon, *Propofol: a new intravenous anesthetic*. Anesthesiology, 1989. 71(2): p. 260-77.
66. McLeod, B. and N. Boheimer, *Propofol ('Diprivan') infusion as main agent for day case surgery*. Postgrad Med J, 1985. 61 Suppl 3: p. 105-7.
67. Briggs, L.P., et al., *Use of di-isopropyl phenol as main agent for short procedures*. Br J Anaesth, 1981. 53(11): p. 1197-202.
68. Boysen, K., et al., *Comparison of induction with and first hour of recovery from brief propofol and methohexital anesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand, 1990. 34(3): p. 212-5.
69. Simons P.J., C.I., Douglas E.J., et al., *Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanaesthetic intravenous dose of 14(C)-propofol (Diprivan) in male volunteers (abstract)*. Postgrad Med J, 1985. 3: p. 61-64.
70. Kuipers, J.A., et al., *First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model*. Anesthesiology, 1999. 91(6): p. 1780-7.
71. Raoof, A.A., et al., *Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney*. Eur J Clin Pharmacol, 1996. 50(1-2): p. 91-6.
72. Chen, T.L., et al., *Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol*. Br J Anaesth, 1995. 74(5): p. 558-62.

73. de Grood, P.M., et al., *Comparison of etomidate and propofol for anaesthesia in microlaryngeal surgery*. Anaesthesia, 1987. 42(4): p. 366-72.
74. Kay, N.H., et al., *Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women*. Br J Anaesth, 1986. 58(10): p. 1075-9.
75. Collins J, V.I.V.J.C.e., *Principles of Anesthesiology*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993. 3rd: p. 712-722 and 768-772.
76. Schuttler, J., H. Stoeckel, and H. Schwilden, *Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients*. Postgrad Med J, 1985. 61 Suppl 3: p. 53-4.
77. Kazama, T., et al., *Comparison of the effect-site $k(eO)$ s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients*. Anesthesiology, 1999. 90(6): p. 1517-27.
78. Schnider, T.W., et al., *The influence of age on propofol pharmacodynamics*. Anesthesiology, 1999. 90(6): p. 1502-16.
79. Benoni G., C.L., Gilli E., *Pharmacokinetics of propofol: Influence of fentanyl administration (abstract)*. Eur J Anaesthesiol 1990(183): p. 147.
80. Gill, S.S., E.M. Wright, and C.S. Reilly, *Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl: single bolus injection study*. Br J Anaesth, 1990. 65(6): p. 760-5.
81. Hill S. (Ed. NJH Davies, J.C., *Intravenous Anesthesia*. Lee's synopsis of Anesthesia, Elsevier. Butterworth Heinemann. UK, 2006. 13. edition: p. 149-174.
82. Cechetto, D.F., et al., *The effects of propofol in the area postrema of rats*. Anesth Analg, 2001. 92(4): p. 934-42.
83. al-Hader, A., M. Hasan, and Z. Hasan, *The comparative effects of propofol, thiopental, and diazepam, administered intravenously, on pentylenetetrazol seizure threshold in the rabbit*. Life Sci, 1992. 51(10): p. 779-86.
84. Heavner J, A.J., Zou J., *Propofol vs thiopenthal for treating bupivacaine induced seizures in rats*. Anesthesiology, 1992. 77(A802).

85. Hodkinson, B.P., R.W. Frith, and E.W. Mee, *Propofol and the electroencephalogram*. Lancet, 1987. 2(8574): p. 1518.
86. Amorim, P., et al., *Propofol reduces neuronal transmission damage and attenuates the changes in calcium, potassium, and sodium during hyperthermic anoxia in the rat hippocampal slice*. Anesthesiology, 1995. 83(6): p. 1254-65.
87. Ergun, R., et al., *Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats*. Neurosurg Rev, 2002. 25(1-2): p. 95-8.
88. Smith, C., et al., *The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision*. Anesthesiology, 1994. 81(4): p. 820-8; discussion 26A.
89. Morgan G.E., M.M., Murray M.J., *Nonvolatile anesthetic agents: Propofol*. Clinical Anesthesiology, 2002: p. 173-174.
90. Reves J.G., G.P., Lubarsky D.A., *Nonbarbiturate intravenous anesthetics; Churchill Livingstone*. Anesthesia, 2000: p. 228-286.
91. Sanderson, J.H. and J.F. Blades, *Multicentre study of propofol in day case surgery*. Anaesthesia, 1988. 43 Suppl: p. 70-3.
92. Taylor, M.B., et al., *Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. Comparison with thiopentone*. Anaesthesia, 1986. 41(8): p. 816-20.
93. RK., S., *Pharmacology in Anaesthetic Practice* Philadelphia, J.B. Lippincott, 1987. 6: p. 69.
94. Corssen G., R.J., Stanley T.H., *Intravenous Anaesthesia and analgesia*. Philadelphia. Lea&Febiger, 1988: p. 39-321.
95. Holaday, D.A. and F.R. Smith, *Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers*. Anesthesiology, 1981. 54(2): p. 100-6.

96. Patrick, M.R., et al., *A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease.* Postgrad Med J, 1985. 61 Suppl 3: p. 23-7.
97. Morcos, W.E. and J.P. Payne, *The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients.* Postgrad Med J, 1985. 61 Suppl 3: p. 62-3.
98. Russell, G.N., et al., *Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass.* Anaesthesia, 1989. 44(3): p. 205-8.
99. E.Z., *Klinik anestezi.* Logos yayıncılık. İstanbul, 1991: p. 378-383.
100. Mitterschiffthaler, G., et al., *Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria.* Br J Anaesth, 1988. 60(1): p. 109-11.
101. Kenyon, C.J., L.M. McNeil, and R. Fraser, *Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis.* Br J Anaesth, 1985. 57(5): p. 509-11.
102. Laxenaire, M.C., et al., *Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan).* Anesthesiology, 1992. 77(2): p. 275-80.
103. Torn, K., et al., *Effects of sub-hypnotic doses of propofol on the side effects of intrathecal morphine.* Br J Anaesth, 1994. 73(3): p. 411-2.
104. Skoutelis, A., et al., *Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro.* Acta Anaesthesiol Scand, 1994. 38(8): p. 858-62.
105. Reves JG, G.P., Lubarsky DA, *nonbarbiturate intravenous anesthetics.* anesthesia, 1994. 4 th ed: p. 247-289.
106. Agarwal, A., et al., *Vein pretreatment with magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol is not justified.* Can J Anaesth, 2004. 51(2): p. 130-3.
107. Kang, T.M., *Propofol infusion syndrome in critically ill patients.* Ann Pharmacother, 2002. 36(9): p. 1453-6.
108. Wolf, A., et al., *Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome.* Lancet, 2001. 357(9256): p. 606-7.

109. Stein C., R.C. and. *Analgesics. Anesthetic Pharmacology-Physiologic principles and Clinical practice*, 2004. Churchill Livingstone: p. 457-471.
110. R.K., s., *opioid agonist and antagonist. pharmacology in Anaesthetic Practice* Philadelpha, J.B. Lippincott, 1999. 3 th ed: p. 77-111.
111. Sear, J.W., *Recent advances and developments in the clinical use of i.v. opioids during the peroperative period.* Br J Anaesth, 1998. 81(1): p. 38-50.
112. F.K., *Intravenous Opioid Anesthetics.* Miller's Anesthesia, 2005. Vol 1 (Ed. R.D. Miller)'de (Elsevier, Churchill Livingstone, USA): p. 379-439.
113. Meuldermans, W.E., R.M. Hurkmans, and J.J. Heykants, *Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood.* Arch Int Pharmacodyn Ther, 1982. 257(1): p. 4-19.
114. Derbyshire D.R., C.A., Fell D., Vater M., Achola K., Smith G *Plazma catecolamine responses to tracheal intubation.* Br.J.Anesthesia, 1993. 55: p. 855-59.
115. Shepard L.C., G.S., Reves J.G., *Humoral response of hypertensive patients to laryngoscopy.* Anesth. Analg., 1981. 60: p. 276-77.
116. Anesthesia, C.V.I., *Narcotic and Neuroleptic Agents.* s. Principles of Anesthesia, 1993. vol.1, Second 26(3 th edition): p. 701-734.
117. Morgan G.E., M.M., Murray M.J., et al, *Nonvolatile Anesthetic Agents.* Appleton and Lange 1996. 3. edition(Clinical Anesthesiology' de): p. 151-178.
118. Shupak, R.C. and J.R. Harp, *Comparison between high-dose sufentanil-oxygen and high-dose fentanyl-oxygen for neuroanaesthesia.* Br J Anaesth, 1985. 57(4): p. 375-81.
119. O, K., *Narkotik (Opioid) Analjezikler.* Tıbbi Farmakoloji, 1992. cilt 2 (Altıncı baskı): p. 1987-2030.
120. S, E., *Opioid Analjezikler.* Ağrı, 2000: p. 494-509.

121. Laubie, M., H. Schmitt, and M. Vincent, *Vagal bradycardia produced by microinjections of morphine-like drugs into the nucleus ambiguus in anaesthetized dogs*. Eur J Pharmacol, 1979. 59(3-4): p. 287-91.
122. O, K., *Fentanil*. Tıbbi Farmakoloji, 2000. 54(Ankara): p. 783-784.
123. Collins V, e., *Intravenous Anesthesia Narcotic Agents*. Principles of Anesthesiology, 1993: p. 712-722.
124. Morgan G.E., M.M., editör, *Opioidler*. Klinik Anesteziyoloji, 2004. 8 (Ankara): p. 164-175.
125. Kayaalp O., e., *Lidokain*. Tıbbi Farmakoloji, 2000. 40(Ankara): p. 506-507.
126. Esener Z., e.İ., *İleri yaşam desteği/ lokal Anestezikler*. Klinik Anestezi 1997. 12/19(İstanbul): p. 318/ 446.
127. Morgan G.E., M.M., editör, *Lokal Anestezikler*. Klinik Anesteziyoloji, 2004. 14(Ankara): p. 233-240.
128. M.S., S., *New volatil anesthetics: Desflurane and Sevoflurane*. Seminars in Anesthesia, 1992. 11(2): p. 114-22.
129. Strum D.P., E.E., *Partition coefficient for sevoflurane in human blood saline and olive oil*. Anest Analg, 1995. 81: p. 347-352.
130. Lerman, J., et al., *The pharmacology of sevoflurane in infants and children*. Anesthesiology, 1994. 80(4): p. 814-24.
131. Kharasch E.D., K.M., Lanni C., *Clinical sevoflurane metabolism and disposition*. Anesthesiology, 1995. 82: p. 1369 - 78.
132. Kathy W., C.M., *Desflurane and sevoflurane New volatile anesthetic agents*. Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract, 1999. 29(3): p. 793-810.
133. Frink E.J., M.T., Atlas M., Dominguez I.M., Rinardo J.A., Brown and B.R., *Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients*. Anesth Analg, 1992. 74: p. 241-245.
134. Doi M., İ.K., *Postanesthetic respiratory depression in humans: A comparison of sevoflurane, isoflurane and halotane*. J Anesth, 1987. 1: p. 137-142.

135. Holoday D.A., S.F.A., *Clinical charecteristies and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers..* 1981. 6: p. 54:100.
136. Young C.J., A.J.B., *Adult clinical experience with sevoflurane and pharmaco-economic aspects.* Acta Anaesthesiol Belg, 1996. 47: p. 29-42.
137. Goldberg M.E., C.J., Larijani G.E., *Sevoflurane versus isoflurane for maintainence of anaesthesia: are serum inorganic fluoride ion concentrations of concerns?.* Anesth & Analg, 1996. 82: p. 1268 - 72.
138. Taivainen T., T.P., et al., *Comparison of the effects of sevoflurane and halothane on the quality of anaesthesia and serum glutathione transferase alpha and fluoride in paediatric patients.* Br J Anaesth, 1994. 73: p. 590-595.
139. Kersten, J.R., et al., *Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane.* Anesthesiology, 1994. 81(4): p. 995-1004.
140. WB, G., *The ventilatory effects of sevoflurane.* Anesth Analg, 1996. 81: p. 23-26.
141. Inomata, S., et al., *End-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients.* Anesthesiology, 1994. 80(1): p. 93-6.
142. Scheller, M.S., et al., *The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit.* Anesthesiology, 1988. 68(4): p. 548-51.
143. Artru, A.A., et al., *Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane.* Anesth Analg, 1997. 85(3): p. 587-92.
144. JF, B., *New Inhalation Anesthetics.* Anesthesiology, 1994. 80 (4): p. 906 - 18.
145. Frink, E.J., Jr., et al., *Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function.* Anesth Analg, 1992. 74(2): p. 231-5.

146. Frink, E.J., Jr., *The hepatic effects of sevoflurane*. Anesth Analg, 1995. 81(6 Suppl): p. S46-50.
147. O'Keeffe, N.J. and T.E. Healy, *The role of new anesthetic agents*. Pharmacol Ther, 1999. 84(3): p. 233-48.
148. Frink EJ, M.T., Patel C.B., et al, *Hepatocellular function following sevoflurane or isoflurane anesthesia in cirrotic patients*. Anesthesiology, 1995. 83(3A): p. 329.
149. Morita, T., et al., *The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium*. Br J Anaesth, 1994. 72(4): p. 465-7.
150. Patel D, M.G., *Paediatric airway management*. Current Anaesthesia & Critical Care, 2000. 11: p. 262-8.
151. Shulman, M., et al., *Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine*. Anesthesiology, 1981. 54(3): p. 259-60.
152. V.J., C., *Intravenous Anesthesia. Nonbarbiturates-non narcotic*. In: Principles of Anesthesiology 1996. Vol 1Lea & Febiger, Philadelphia (3 rd ed): p. 756 - 62.
153. V.J., C., *Intravenous Anesthesia, Non Barbiturates Non Narcotics*. In Principles of Anesteshiology 1993. R3d Edition(Philedelphia: Lea & Febiger): p. 756-772.
154. Mc Clure J.H., B.D.T., Wildsmith J.A., *Comparison of the IV Administration of Midazolam and Diazepam as Sedation During Spinal Anaesthesia*. British Journal of Anaesthesia, 1983: p. 1089-1093.
155. Barclay, J.K., K.M. Hunter, and W. McMillan, *Midazolam and diazepam compared as sedatives for outpatient surgery under local analgesia*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1985. 59(4): p. 349-55.
156. Reves, J.G., et al., *Midazolam: pharmacology and uses*. Anesthesiology, 1985. 62(3): p. 310-24.

157. White, P.F. and J.B. Negus, *Sedative infusions during local and regional anesthesia: a comparison of midazolam and propofol*. J Clin Anesth, 1991. 3(1): p. 32-9.
158. Liu LMP, R.J., *Premedication and induction of anesthesia*. W.B. Saunders Company, 1993. 2 nd ed(Philadelphia): p. 135 - 42.
159. J. Gerald Reves, P.S.G., David A. Lubarsky *Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics*. In Miller RD(ed). *Anaesthesia*, 2000. 4th ed (Churchill Livingstone Philadelphia): p. 228 - 72.
160. Serrao, J.M., et al., *Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: a controlled comparison with epidural steroid in a pilot study*. Pain, 1992. 48(1): p. 5-12.
161. Morgan G.E., M.M.S., *Nonvolatile Anesthetic Agents*. In: Clinical Anesthesiology, 2002. 3th ed (Appleton & Lange, Stamford, USA): p. 151 - 77.
162. Junko Yumura, Y.K., Ken-Ichi Fukuda, Yuzuru Kaneko, and Tatsuyo Ichinohe, *Low dose of fentanyl reduces predicted effect-site concentration of propofol for flexible laryngeal mask airway insertion*. J Anesth, 2009. 23: p. 203-208.
163. Kazama, T., K. Ikeda, and K. Morita, *Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli*. Anesthesiology, 1997. 87(2): p. 213-27.
164. Godsiff, L., L. Magee, and G.R. Park, *Propofol versus propofol with midazolam for laryngeal mask insertion*. Eur J Anaesthesiol Suppl, 1995. 12: p. 35-40.
165. Uzumcugil, F., et al., *Comparison of dexmedetomidine-propofol vs. fentanyl-propofol for laryngeal mask insertion*. Eur J Anaesthesiol, 2008. 25(8): p. 675-80.
166. Chih-Fang Changchien, M.H.-S.C., Shao-Wei Hsieh, *Topical lidocaine improves conditions for laryngeal mask airway insertion*. Can J Anesth/J Can Anesth 2010. 57: p. 446-452.

167. Pennant, J.H. and P.F. White, *The laryngeal mask airway. Its uses in anesthesiology*. Anesthesiology, 1993. 79(1): p. 144-63.
168. Hatem Doğu, F.A., Fulya Tarhan, Banu Çevik, Melihan Geliş, Zühal Arıkan, *laringeal maske takılan hastalarda ses kısıklığı ve boğaz ağrısının araştırılması*. 1994 (kartal eğitim ve araştırma klinikleriXXVLLL. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi- poster): p. 588-590.
169. Higgins, P.P., F. Chung, and G. Mezei, *Postoperative sore throat after ambulatory surgery*. Br J Anaesth, 2002. 88(4): p. 582-4.
170. Tanaka, Y., et al., *Lidocaine for preventing postoperative sore throat*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. CD004081.