

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİMPANOMASTOİDEKTOMİLERDE KETOFOL İLE
PROPOFOLÜN KAS GEVŞETİCİSİZ ENTÜBASYON KOŞULLARI
VE HEMODİNAMİYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR.DUYGU DEMİRÖZ ASLAN
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİMDALI**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. MUHARREM UÇAR**

MALATYA-2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ii
TABLO VE GRAFİK DİZİNİ	iii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Endotrakeal entübasyon ve ekileri.....	3
2.1.1.Endotrakeal entübasyon.....	3
2.1.2.Endotrakeal entübasyon endikasyonları.....	3
2.1.3.Endotrakeal entübasyonda kullanılan araç ve gereçler.....	4
2.1.4.Endotrakeal entübasyonun fizyopatolojik etkileri.....	4
2.1.4.1.Kardiyovasküler sisteme etkileri.....	4
2.1.4.2.Solunum sistemine etkileri.....	5
2.1.4.3.İntrakranial basınç değişiklikleri.....	5
2.1.4.4.İntraoküler basınç artışı.....	5
2.1.4.5.Sindirim sistemine etkileri.....	6
2.1.5.Endotrakeal Entübasyon Komplikasyonları.....	6
2.2.Endotrakeal entübasyon için kullanılan ilaçlar.....	7
2.2.1.Propofol.....	8
2.2.1.1.Fizikokimyasal özellikleri.....	8
2.2.1.2.Metabolizması.....	9
2.2.1.3.Farmakokinetik etkileri.....	9
2.2.1.4.Etki mekanizması.....	10
2.2.1.5.Santral sinir sistemine etkileri.....	10
2.2.1.6.Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	10
2.2.1.7.Solunum sistemi üzerine etkileri.....	11
2.2.1.8.Diğer sistemlere etkisi.....	11
2.2.1.9.Kullanımı.....	12
2.2.1.10.Yan etkileri.....	12
2.2.2.Ketamin.....	13
2.2.2.1.Fizikokimyasal özellikleri.....	13
2.2.2.2.Metabolizması.....	13
2.2.2.3.Farmakokinetik etkileri.....	13
2.2.2.4.Etki mekanizması.....	14

2.2.2.5.Santral sistem üzerine etkileri.....	14
2.2.2.6.Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	15
2.2.2.7.Solunum sistemine etkileri.....	15
2.2.2.8.Diğer etkileri.....	16
2.2.2.9.Kullanımı.....	16
2.2.2.10.Yan etkileri ve kontrendikasyonları.....	16
2.2.3.Ketamin propofol kombinasyonu.....	16
2.2.4.Tiyopental.....	17
2.2.5.Opioidler.....	17
2.2.5.1.Remifentanil.....	17
2.2.5.1.1.Fizikokimyasal özellikleri.....	17
2.2.5.1.2.Metabolizması.....	18
2.2.5.1.3.Farmakokinetik etki.....	19
2.2.5.1.4.Etki mekanizması.....	20
2.2.5.1.5.Santral sistem üzerine etkileri.....	20
2.2.5.1.6. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	21
2.2.5.2.Fentanil.....	21
2.2.5.3.Alfentanil.....	21
2.2.6. İnhalasyon Ajanları.....	22
2.2.6.1. Halotan, Enfluran ve Sevofluran.....	22
2.2.7.Lidokain.....	22
2.3.Kas gevşeticisiz entübasyon.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	31
6.SONUÇ.....	35
7.ÖZET.....	36
8.SUMMARY.....	38
9.KAYNAKLAR.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- DAB** : Diyastolik arteriyal basınç
EKG : Elektrokardiyografi
IV : İntravenöz
KAH : Kalp atım hızı
KB : Kan basıncı
KVS : Kardiyovasküler sistem
LMA : Laringeal maske
MAC : Minimal alveolar konsantrasyon
OAB : Ortalama arteriyal basınç
SAB : Sistolik arteriyal basınç
SpO₂ : Periferik oksijen saturasyonu

TABLO VE GRAFİK DİZİNİ

Tablo 1. Entübasyon skorlaması.....	25
Tablo2. Gruplara ait demografik veriler.....	26
Tablo 3. Operasyon başlangıcına ait hemodinamik veriler.....	28
Tablo 4. Derlenme dönemi verileri.....	29
Tablo 5. Aldrete derlenme skoru verileri.....	30
Tablo 6. Operasyona ait yan etki oranları.....	30
Grafik 1. Ekstübasyon öncesi SAB değerleri.....	27
Grafik 2. Grupların efedrin kullanımı.....	29
Grafik 3. Grupların 30. dk Aldrete skoru.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kas gevşeticiler ve antagonistlerinin yan etkilerinden kaçınmak istediğimiz veya kas gevşetici kullanımının gerekli olmadığı hastalarla sıklıkla karşılaşmaktayız. Çeşitli kas ve kas-sinir kavşağı hastalıklarında kas gevşetici ilaçların kullanımı postoperatif dönemde solunum desteği ve mekanik ventilatör ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır (1-4). Ayrıca kas gevşeticileri antagonize etmek için kullanılan ilaçlar da kalp atım hızı (KAH) ve kan basıncı (KB) değişikliklerine, aritmilere, artmış postoperatif bulantı ve kusmaya, santral antikolinergik sendroma neden olabilmektedir (1, 2, 5-8). Bu nedenlerle kas gevşeticisiz entübasyon kavramı ve yöntemlerini araştıran çalışmalar hızla artmaktadır. Ayrıca kas gevşeticisiz entübasyon güç hava yolu belirteçlerinin bulunduğu hastalarda da önemli bir seçenektir (1, 9, 10). Kulak cerrahisi geçirecek hastalarda özellikle fasiyal sinirin ortaya çıkarılması ve korunması açısından kas gevşetici kullanılması önerilmez. Çünkü otolojik cerrahi girişimler %0,6-3 sıklıkta fasiyal sinir paralizisi ile ilişkilendirilmektedir (1). Bu nedenle induksiyon için kas gevşetici kullanılan hastalarda dahi entübasyon dozundan sonra kas gevşetici verilmemesi ve kısa etkili opioid verilerek belirli derinlikte stabil tutulmaya çalışılır (13). Kas gevşetici kullanılması gerekiyorsa, hasta monitörize edilmeli ve kas cevabının en az %10-20'si kalacak şekilde doz ayarlanmalıdır.

Kas gevşeticisiz entübasyon koşullarını sağlamak için günümüze kadar propofol ve tiyopental kullanılmıştır. Ancak propofol kullanılan hastalarda kalp hızı ve ortalama arteriyal basınçta belirgin düşme gibi istenmeyen etkiler mevcuttur. Tiyopentalden derlenme ise propofole göre uzundur. Ketofol; ketamin ve propofolün değişik oranlarda kombinasyonu ile elde edilen bir karışım olup, günümüzde anestezi uygulamalarında sık

kullanılan bir ilaçtır. Ketofolde, propofolün kısa etki süresi nedeniyle hızlı derlenmeye imkan tanınması ve bulantı-kusma yapmaması gibi özellikleri ile ketaminin nispeten uzun etki süresi, analjezik etkinliğinin olması ve hemodinamik stimulan etkileri kombine edilmiştir. Böylece tek başına kullanıldıklarında verilecek dozlarından daha düşük dozlarda kullanılabilmesi ve doz artışı ile ortaya çıkabilecek yan etkilerden kaçınılabileceği gösterilmiştir. Hemodinamik değişiklikler üzerine etkisi yeterince araştırılmamıştır.

Çalışmamızda timpanoplasti ve masteidektomi cerrahisi geçirecek olgularda propofol veya ketofolle uyguladığımız kas gevşeticisiz entübasyonun hemodinamik parametreler ve entübasyon skorları üzerine etkisini gözlemsel olarak değerlendirilmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON VE ETKİLERİ

2.1.1. ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON

Endotrakeal entübasyon, solunum yolunu güvenlik altına almak veya solunumu kontrol etmek amacı ile trakea içine bir tüp yerleştirme işlemidir. Orotrakeal entübasyonu ilk tanımlayanın İbni Sina (980-1037) olduğu belirtilmektedir. Bir laringoskop yardımı ile entübasyon ise ilk kez Kirstein tarafından (1895) tarafından yapılmıştır (11).

Laringoskopların ve endotrakeal tüplerin gelişmesi, kas gevşeticilerin anestezide kullanımı, entübasyon alanında gelişmeyi başlatmış ve anestezide vazgeçilmez bir yöntem haline gelmiştir (12).

2.1.2. ENTÜBASYON ENDİKASYONLARI

Anestezi uygulaması sırasında:

Anestezi uygulaması sırasında endikasyon sınırları uygulama yerine göre değişmektedir. Entübasyonun amacı hava yolu açıklığı ve güvenliğini sağlamak ya da solunumu kontrol veya asiste edebilmektir.

Baş-boyun ameliyatları, torasik ve abdominal girişimler, hava yolunun kontrolünü güçleştiren pozisyonlarda yapılacak girişimler (pron pozisyon, yan ve ya oturur pozisyon, başaşağı ve litotomi pozisyonu); kas gevşetici verilmesi ve IPPV

uygulanması gereken durumlar; refleks laringospazm gelişebilecek, hemoroidektomi, sistoskopi gibi girişimler; mide içeriği, mukus, kan veya sekresyon aspirasyonu riski olan hastalar; hipotermik ve hipotansif yöntemler uygulanacaklar, genel durumu düşkün hastalar; özellikle yenidoğan grubu olmak üzere pediatrik hastalar; maske ile ventilasyonda, girişimin uzunluğu nedeniyle güçlük olabilecek hastalar; hava yoluna dışarıdan bası yapan durumlar, vokal kord paralizi ve bu bölgedeki oluşumlarda entübasyon yapılması gerekir (12).

Anestezi uygulaması dışındaki endikasyonları:

Sinir-kas hastalıkları ilaç zehirlenmeleri, kardiyak arrest veya kafa travmalı, bilinci kapalı hastalarda hava yolunu açık tutmak, aspirasyondan korumak; hava yolu obstrüksiyonuna neden olan durumlar (tümör, yabancı cisim, infeksiyon, laringospazm, iki taraflı vokal kord paralizi); yapay solunum gereken durumlar (solunum yetmezlikleri yapan durumlar) anestezi uygulaması dışında endotrakeal entübasyonun uygulanması gereken durumlar olarak özetlenebilir (12).

2.1.3. ENTÜBASYONDA KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

Entübasyon işlemine başlamadan önce gerekli malzemenin hazır ve çalışır durumda olduğunun kontrolü şarttır. Bulundurulması gereken malzemeler; endotrakeal tüpler, tüp stilesi, tüp balonu şişirilmesi için enjektör, laringoskop, aspiratör, maske, oksijen kaynağı ile anestezi ilaçlarıdır. Ayrıca özel durumlarda özel laringoskop, tüp ve bronkoskop gerekebilir (12).

2.1.4. ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONUN FİZYOpatolojik ETKİLERİ

Entübasyonun fizyopatolojik etkileri, mekanik ve travmatik komplikasyonları kadar önemlidir. Bu etkiler tüm sistemde görülebilir.

2.1.4.1. Kardiyovasküler sisteme etkileri

Genel anestezi altında yapılan trakeal entübasyon sırasında anestezi derinliği sağlanamadıysa öksürme, ıkınma olmasa da laringoskop ve tüpün trakea içerisine yerleştirilmesi sırasında taşikardi ve kan basıncında yükselme olmaktadır. Kalp

hızındaki artış yaklaşık 20 atım/dk, sistolik basınçta yükselme 50 mmHg, diyastolik basınçta 30 mmHg dolaylarındadır. Bu değişiklikler laringoskopi ile başlar. 1-2 dk içinde maksimuma ulaşır ve 5 dk sonra laringoskopi öncesi değerlere iner. Taşikardi dışında ekstrasistol ve prematür ventriküler atımlar da görülebilmektedir. Kardiyovasküler yanıt, trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede yaptığı refleks artış sonucunda ortaya çıkmaktadır (12, 13).

2.1.4.2. Solunum sistemine etkileri

Hipoventilasyon, obstrüksiyon, solunum kaslarında spazm, apne gibi nedenler ve entübasyon işlem süresinin uzaması kan gazında değişik derecelerde bozulmalara neden olmaktadır. Laringoskopi ve entübasyon sırasında PCO_2 'de yükselme olmakta ancak bu normal ve preoksijenizasyonu iyi sağlanmış kişilerde sorun olmamaktadır. Üst solunum yollarının kullanılmaması sonucu mukozalarda kuruma, kabuk ve silier aktivitede bozulma olmaktadır (12, 13).

2.1.4.3. İntrakranial basınç değişiklikleri

Laringoskopi ve entübasyon doğrudan işleme bağlı veya hipoksi, hiperkapni, ıkınma, öksürük, solunum yollarında obstrüksiyon, süksinilkolin kullanımı, inhalasyon anestezikleri, ketamin kullanımı, arterial ve venöz basınçlarda artma gibi dolaylı nedenlerle intrakraniyal basıncı arttırır (12, 13).

2.1.4.4. İntraoküler basınç artışı

Laringoskopi ve entübasyon sırasında öksürme, ıkınma ve solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı venöz basınç artışı, süksinilkolin, hipoksi ve hiperkapni gibi nedenler intraoküler basıncı arttırmaktadır. Özellikle süksinilkolinin intraoküler basıncı artırıcı etkisi önemlidir. Mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, eksternal oküler kaslardaki fasikülasyon ve kontraktür ile koroidal damarların geçici dilatasyonuna bağlanmaktadır (12, 13).

2.1.4.5. Sindirim sistemine etkileri

Kafli endotrakeal tüp, aspirasyon riskini ortadan kaldırırken, entübasyon işleminin kendisi veya bu sırada kullanılan ilaçlar aspirasyon riskini arttırmaktadır. Öksürük refleksi, topikal anestezi, genel anestezi ve kas gevşemesi ile deprese olmaktadır. Süksinilkoline bağlı fasikülasyonlar intragastrik basıncı ve aspirasyon olasılığını arttırmaktadır (12, 13).

2.1.5. ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONUN KOMPLİKASYONLARI

Risk faktörleri:

Yaş: Küçük çocuk ve bebeklerde hava yolları travmaya daha duyarlıdır. Ödem ve subglotik stenoz olasılığı daha fazladır.

Cinsiyet: Boğaz ağrısı, kas ağrısı, granülom oluşumu kadınlarda daha sıktır.

Üst solunum yolu enfeksiyonları komplikasyon riskini artırır.

Yüz ve boyun anomalileri, laringeal anomaliler gibi işlemi güçleştiren anatomik özellikler komplikasyonları arttırır.

Entübasyon süresinin uzaması önemli bir risk faktörüdür.

Entübasyonun yeri ve şekli: Nazal yolla burun mukozasında travma ve kanama olasılığı vardır ve büyük tüp, kafi çok şişirilmiş tüp, tüpün trakea içinde fazla hareketi, tüpün yapıldığı madde ile stile kullanımı komplikasyonları arttırmaktadır.

İşlemi yapanın deneyimi de komplikasyon riski ile ilişkilidir.

Entübasyon yapılırken ve ya entübasyon süresince görülebilen komplikasyonlar:

Direkt travma: Yapan kişinin deneyimine ve entübasyon zorluk derecesine göre artar. Dudaklar ve dilde ezilme, dışkılanması ve çıkması, laringeal ve faringeal yumuşak dokularda, kas ve ligamentlerde ezilme, kanama ve hematoma oluşumu, vokal kordlarda yırtılma, epistaksis, nazal polip, adenoid ve tonsillerin travmatize olması, amfizem gelişebilir.

Tüpün özofagusu yerleştirilmesi: Glottisin görülmediği durumlarda tüp yanlışlıkla özofagus içine yerleştirilebilir ve bu durum fark edilmezse mortalitesi yüksektir. Anesteziye bağlı ölüm nedenlerinin başında yanlışlıkla özofagusun entübe

edilmesi ve durumun farkedilmemesi gelmektedir. Preoksijenasyon nedeniyle siyanoz ve kardiyovasküler değişikliklerin hemen ortaya çıkmaması, tanıyı geciktirebilir.

Mide içeriği veya yabancı cisim aspirasyonu: Zor ve uzun süren entübasyon girişimleri sırasında, regürjitasyon materyali, kan, diş parçaları, protez, laringoskopa ait kısımlar aspire edilebilir. Entübasyon sonrasında, kafın yetersiz şişirilmesi ve kafın inmesi sonrası kaf kenarından, birikmiş sekresyon, kan veya regürjite edilmiş mide içeriği trakea içine, oradan da akciğere aspire edilebilir.

Tüpün bronş içine girmesi: Tüp trakea içinde fazla itilirse, ana bronşlardan birine, genellikle sağ tarafa girer.

Tüpün yer değiştirilmesi: Doğru yerleştirilmiş bir tüp, daha sonra bronşlardan biri içine veya yukarı hipofarenkse doğru yer değiştirebilir.

Hava yolu obstrüksiyonu: Endotrakeal tüp dışardan ve içinden tıkanabildiği gibi kendisi de tıkanmaya neden olabilir. Anestezi yüzeyel olduğunda veya ekstübasyon öncesi hasta tarafından ısırılabilir. Tüpün uç açıklığı trakea duvarına dayanarak tıkanabilir. Kan pıhtısı, doku parçaları, kurumuş sekresyon, yabancı cisimler de tüpü içinden kısmen veya tamamen tıkalabilir.

Trakea ve bronş rüptürü: Nadir ancak çok ciddi bir komplikasyondur. Trakea rüptürü daha çok arkada, membranöz kısımda bildirilmiştir.

Servikal omurgalarda kırık ve çıkık: Kas gevşetici etkisi altındaki hastada başın dikkatsiz hareket ettirilmesi, kemik tümörü, osteoporoz, bağ dokusu hastalıkları, servikal deformitesi olan hastalarda kolaylıkla gelişebilir. Akut servikal travmalarda entübasyon riskli olabilir. Boynun mutlaka stabilize edilmesi gerekir.

Tüpün tutuşması: Laringeal cerrahide giderek daha çok kullanılan karbondioksit lazeri, tüpü bazen de doku parçalarını tutuşturarak, havayollarında yanıklara neden olabilir (12, 13).

2.2. ENTÜBASYON İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR

İntravenöz induksiyon ajanları: Tiyopental, metohexitan, etomidat, propofol, midazolam, ketamin opioid olarak; fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, nalbufin, morfin, petidin ve α_2 klonidin, deksmedetomidindir.

İntravenöz anestetik ajanlar ile, maske ile inhalasyondaki nefes alamama hissi, anestetik maddenin hoş gitmeyen kokusu, bilincin yavaş kaybolması, uzun induksiyon gibi rahatsız edici sakıncalar olmaksızın, hızlı bir induksiyon sağlanabilir (12, 13).

İntravenöz anestetik ajanlar tek başına veya kombine, devamlı infüzyon veya bolus şeklinde kullanılabilirler. İntravenöz anestetik ajanlardan ilk kullanılan barbituratlardır. İlerleyen yıllarda ketamin ve propofol de avantajları nedeni ile kullanılmaya başlanmıştır (12).

İndüksiyonda kullanılan mevcut intravenöz ajanların tümü doza, uygulama hızına ve hastanın duyarlılığına bağlı olarak değişen derecelerde istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Bu ajanlardan hiçbiri tek başına anestezi indüksiyonunun ideal şartları olan, hipnoz, amnezi ve analjezi özelliklerini sağlamaz. Son yıllarda anestetik ilaçların sedasyon, amnezi ve hipnotik etkilerinden yararlanılarak oluşturulan kombinasyonları sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Tek bir ilaca göre daha az yan etki, daha düşük maliyet ve daha güçlü anestetik etkiye sahip olan bu ko-indüksiyon çalışmaları giderek daha sık yapılmaktadır (15, 16, 17).

2.2.1. PROPOFOL

İlk olarak 1970’de fenol deriveleri üzerinde çalışmalar yapılmış, klinik olarak ise Kay ve Rolly tarafından 1977’de çalışılmıştır (1). Propofol çok kısa etkili, sedatif, hipnotik ve minimal analjezik özelliklere sahip sık kullanılan bir intravenöz anestezi ajanıdır.

2.2.1.1. Fizikokimyasal özellikleri

Propofol formülün yapısından “Cremophor EL” maddesi aşırı derecede enjeksiyon ağrısına neden olduğundan çıkarılmıştır. Yeni formüle bir fenol halkasına iki izopropil grubu, katkı maddesi olarak da %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 pürifiye yumurta fosfatidi eklenmiştir (19). Süt beyazı görünümünde, %1’lik ve %2’lik sulu çözeltileri mevcuttur. pH’sı 7 hafif visköz yapıdadır (20). Oda ısısında stabildir ve ışığa duyarlı değildir. Eğer propofolün dilüe solüsyonlarına ihtiyaç olursa %5 dekstroz ile sulandırılabilir (26).

Yapısında bulunan yumurta lesitini yumurta alerjisi olanlarda herhangi bir alerjiye neden olmaz. Çünkü yumurta alerjisi yumurta beyazındaki yumurta albuminine karşı oluşur. Lesitin ise yumurta sarısında bulunur (21).

Propofol bakterilerin üremesi için uygun bir ortam sağladığından, hazırlanması ve kullanılması sırasında steriliteye önem verilmelidir. Lastik kapaklar veya ampuller

açılmadan önce alkol ile silinmelidir. Ampul açıldıktan sonra 6 saat içerisinde kullanılmalıdır. Kontamine propofol solüsyonlarına bağlı sepsis ve ölüm bildirilmiştir (21). Propofol içeriğinde mikroorganizma üremesini geciktirmek üzere %0,005 disodyum edetat veya %0,025 sodyum metabisülfid içerir.

2.2.1.2. Metabolizması

Propofol karaciğerde konjugasyonla glukuronit ve sülfatlara metabolize olur. Metabolitleri suda çözünebilir ve idrar yoluyla atılır. Çok az kısmı ise değişmeden idrarla ve feçesle atılır (%1-2). Propofolün metabolitleri aktif değildir.

Propofolün klerens hızı hepatic kan akımından yüksek olması durumunda, bu ilacın karaciğer dışı organlarda da metabolize olduğu ve eliminasyonunda da ekstrarenal yolun rol aldığı düşünülür. Akciğerler ekstrahepatik metabolizmada önemli rol oynamaktadır. Uzun süreli propofol infüzyonlardan sonra kan, idrar ve saç renginde, hatta karaciğerin renginde geçici değişiklik yapıldığı görülmüştür. İdrarda yeşil ya da kahverengimsi renk değişikliği görülebilir. Bu değişiklik propofol metaboliti olan kinon nedeniyle ortaya çıkar ve tehlikeli değildir. Propofol sitokrom p450 enziminde inhibisyona yol açar ve bu enzimle ilişkisi olan diğer ilaçların metabolizmasını etkiler (21, 22, 23).

2.2.1.3. Farmakokinetik Etkileri

Lipid çözünürlüğü yüksektir, etkisi hızlı başlar ve hızlı sonlanır. Plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır (19). Propofolün farmakokinetik özellikleri iki ve üç kompartmanlı modellere ayrılmıştır. Tek bir bolus enjeksiyonu takiben tüm kandaki propofol düzeyi redistribüsyon ve eliminasyonun sonucunda hızlı bir şekilde azalır. Propofolün başlangıç yarılanma ömrü 2-8 dakika arasında değişir. İki kompartmanlı modeller kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda, induksiyon dozundaki propofolün eliminasyonu 2 yaşın altında en yüksek iken artan yaşla birlikte azaldığı görülmüştür (24, 25). Propofolün farmakokinetiği; cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, önceden var olan hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlar gibi birçok faktörlerden etkilenir. Kadınlarda daha yüksek dağılım hacmi ve yüksek klirens hızına sahip, ancak eliminasyon yarı ömrü her iki cinsiyette benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır, fakat daha küçük bir dağılım

hacmi vardır. Propofol kinetiği renal hastalıklardan etkilenmez (18). Opioidlerle birlikte kullanımı total propofol dozunu azaltır buna karşın uyanma süresini uzatır (18).

2.2.1.4. Etki mekanizması

Propofol primer olarak hipnotiktir. Etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Etki mekanizmasında gamma aminobütirik asit (GABA) ile aktive olan klor kanallarının fonksiyonlarını değiştirerek etki ettiği düşünülmektedir. Propofol barbitüratlardan farklı olarak antianaljezik etki göstermez. Propofolün dozu bolus 1-2,5 mg/kg' dır. Hipnoz süresi doz bağımlıdır. Propofolün 2-2,5 mg/kg bolus uygulamasını takiben 5-10 dakika hipnoz devam eder (18, 24).

Subhipnotik dozdaki propofol sedasyon ve amnezi sağlamak amacıyla kullanılır. Cerrahi sırasında farkında olma durumu, yüksek infüzyon dozlarına rağmen bildirilmiştir. Propofol uygulanmasından sonra halüsinasyonlar, opistotonus ve seksüel fantaziler görülebilir (25).

2.2.1.5. Santral sinir sistemine etkileri

Propofol 2,5 mg/kg indüksiyon dozu sonrasında bir kol-beyin dolaşım süresinde hipnoz oluşturur, tepe etki süresi 90-100 saniyedir. Santral sinir sistemini doz bağımlı olarak baskılar. Düşük dozlarda sedasyon ve amnezi oluştururken, doz yükseldikçe hipnoz gelişir (26).

Propofolün antikonvülzan etkisi vardır ve status epileptikusun sonlandırılmasında etkilidir. Propofol ile anestezi indüksiyonuna nadiren nonepileptik miyokloni şeklinde eksitator motor aktivite eşlik edebilir (26).

Tekrarlayan anestezi uygulamaları ve uzamış infüzyonları takiben tolerans geliştiği gözlenmesine karşın tek bir kullanımda da akut tolerans bildirilmiştir (27).

2.2.1.6. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Propofol direkt olarak kardiyovasküler sistemi deprese eden anestezi ajanlardandır. Anestezi indüksiyonu sırasında arteryel kan basıncındaki düşüş en belirgin etkisidir. İndüksiyon da 2-2,5 mg/kg dozu sistolik arter basıncını (SAB) %25-40 azaltır. Ortalama arter basıncı ve diyastolik arter basıncı benzer şekilde azalır.

Arteriyel kan basıncındaki bu değişikliklere kardiyak output/kardiyak indeks oranında %15, SVR'de %15–25 ve stroke volüm indeksinde %20 düşme ile birlikte dir. Sol ventrikül stroke volüm indeks %30 azalır. Kalp atım hızı indüksiyon dozunda genellikle belirgin değişmez. Propofol infüzyonu, hem miyokard kan akımını hem de miyokard oksijen tüketimini belirgin olarak azaltır. Oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunmasını bu mekanizma sağlar (18, 28, 29)

2.2.1.7. Solunum sistemini üzerine etkileri

Propofol, solunum sistemi üzerine etkileri barbituratlara benzer. Propofolün indüksiyon dozundan sonra apne görülür. Apnenin süresi ve insidansı; doza, enjeksiyon hızına ve sonraki ilaç uygulamalarına bağımlıdır. Propofolün indüksiyon dozunda apne oluşturma insidansı %25-30'dur. Apne oluşmadan önce genellikle tidal volümde azalma ve takipne görülür. Apne süresi 30 saniyeden fazla olabilir.

Sedasyon amacıyla düşük doz kullanıldığında dahi hipoksik solunum uyarısını inhibe eder. Tiyopentale göre hava yolu reflekslerinde görülen baskılanma daha fazladır (15, 21).

Propofol hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu azaltır (31). Propofolün halotan gibi efektif olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatasyon özelliği bulunmaktadır (3).

2.2.1.8. Diğer Sistemlere Etkisi

Propofol mevcut intravenöz ajanların içinde yarı ömrü en kısa olandır. Hızlı metabolizma ve eliminasyona bağlı olarak hızlı derlenme sağlar (33).

Propofol subhipnotik dozlarda antiemetik etkiye sahiptir ve 10 mg bolus tek dozu postoperatif kusmalara karşı ekilidir (34).

Propofol kullanımında bulantı, kusma, laringospazm, bronkospazm görülme sıklığı azdır. Ameliyat sonrası analjezi ihtiyacı azdır, fakat huzursuzluk, ajitasyon %2 oranında görülebilir (33).

Propofol plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Anaflaktik reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken tiyopental için 1/30000, kas gevşeticiler için 1/6000 dir. Propofole karşı anaflaktik reaksiyon gelişen hastalarda büyük oranda alerjik hastalık

öyküsü bulunmaktadır. İlaç allerjisi bulunan hastalarda propofol dikkatli kullanılmalıdır (35).

Akut porfiria ve diğer porfiria türlerinde güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir (37, 38).

Propofol malign hipertermiyi tetiklemez ve bu gibi durumlarda tercih edilmesi gereken anestetik ajandır (25).

Antioksidan özelliğe sahip olması önemli bir avantajdır (38).

Tek doz yapılan veya infüzyon halinde verilen propofol kortikosteroid sentezini ve ACTH'nın salınımını etkilemez (15).

Enjeksiyon yerinde ağrı %40–85 oranında görülebilmektedir. Büyük ven kullanımı, opioid veya lidokain ilavesi enjeksiyon ağrısını azaltmaktadır (30).

2.2.1.9. Kullanımı

İndüksiyon dozunu yaş, vücut kitlesi ve santral kan volümü belirler. Genel anestezi indüksiyonu için 1-2,5 mg/kg arası dozda kullanılır. Anestezi idamesi sağlamak amacıyla 50-150 µg/kg/dk intravenöz infüzyon olarak verilir.

2.2.1.10. Yan Etkileri

Propofol ile anestezi indüksiyonunda pek çok yan etki görülebilir. Enjeksiyon yerinde ağrı, apne, arteryel kan basıncında düşme, myoklonus ve nadiren propofolün enjekte edildiği vende tromboflebit şeklindedir (29, 39). İndüksiyon sırasında en sık görülen yan etkisi sistemik kan basıncında meydana gelen düşmedir. Yavaş uygulama ve daha düşük dozlarda, uygun olarak hidrate edilmiş olan hastalara uygulama, kan basıncındaki düşmeyi belirgin olarak azaltmaktadır (25, 29, 40).

Pediyatrik hastalarda propofolün 48 saatten uzun süre kullanımında ve yüksek dozlarında (>66 µg/kg/dk) bradikardi, lipidemi, laktik asidoz görülebilir.

Propofol infüzyon sendromu; hem erişkinlerde hem de çocuklarda görülebilen myokard yetmezliği, metabolik asidoz ve rbdomyolizle karakterize nadir bir komplikasyondur. Hiperkalemi ve böbrek yetmezliği de bu sendromda görülebilir. Hipertrigliseridemi ve pankreatit sık olmayan komplikasyonlardır (41).

2.2.2. KETAMİN

Ketamin bir fensiklidin derivativesidir.1962 yılında Stevens tarafından sentezlenmiş ve Corssen ve Domino tarafından 1965 yılında ilk kez insanlar üzerinde kullanılmıştır (42). Ketamin hem intravenöz hem de intramusküler yolla uygulanabilir (19).

2.2.2.1 Fizikokimyasal özellikleri

Asidik olarak formüle edilmiştir (pH 3,5-5,5). Steril solüsyonları 10-50 veya 100 mg/ml konsantrasyonları bulunmaktadır. Benzetonium klorid bileşiğe prezervatif olarak eklenmiştir. Ketamin pKa'sı 7,5 olan suda eriyen bir bileşiktir (43). Ketamin iki tane stereoisomer içerir: S-(+) ve R(-). S izomeri daha potenttir ve daha az yan etkisi vardır. Ketamin HCl bu iki izomerin rasemik karışımıdır.

2.2.2.2. Metabolizması

Ketamin karaciğer mikrozomal enzimlerince demetilasyonla, hidroksilasyonla ve glukuronid konjugasyonu ile metabolize edilir. Atılımı %80 oranında idrar yoluyla olur. Metabolizması sonucu oluşan norketamin, diğer metabolitlerine nazaran ana bileşiğe göre %20-30 aktiviteye sahiptir. Norketamin tekrarlayan dozlarda uzamış analjezik etkiden sorumludur. Ketaminin kronik uygulanmasına tolerans gelişmesine neden olur (44). Yarı ömrü yaklaşık 2,5 saattir.

2.2.2.3. Farmakokinetik etki

Ketamin kısmen suda çözünürlüğe sahipken yüksek oranda yağda çözünür. Ketaminin yağda çözünürlüğü fazla olduğu için, beyin ve kanlanması fazla dokulara gider, zarları kolaylıkla geçer, yayılımı dolaşım hızına bağlı olarak değişir. Farmakokinetiği dozdan bağımsız olarak iki kompartman modeline göre tanımlanabilir. Dağılım hacmi geniştir, klirens de göreceli olarak yüksektir. Eliminasyon yarı ömrü (2-3 saat) ise kısadır (18). Ketamin, induksiyonda 2 mg/kg dozunda kullanıldığında, pik etkisi 2-3dk., dağılım yarı ömrü 8-9 dk., eliminasyon yarı ömrü ise 2,2-2,9 saattir (14). Karaciğer kan akımındaki değişiklikler klirensi etkilemektedir. Hepatik kan akımını

azaltan halotan gibi ilaçların kullanımı ketamin klirensini azaltır. Düşük doz alfentanil ketaminin dağılım hacmi ve klirensini artırır (15).

2.2.2.4. Etki mekanizması

Ligand bağımlı iyon kanalı olan NMDA reseptörlerinin aktive olabilmesi için eksitatör nörotransmitter olan glisin ve glutamatın birlikte bağlanması gerekmektedir. Ketamin N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörüne non-kompetitif olarak bağlanarak etki gösterir ve postsinaptik NMDA reseptörlerini glutamat aracılığı ile inhibe eder. Bunun dışında GABA'nın inhibitör etkisini potansiyalize etmesi, opioid reseptörünün bir kısmına, monoaminerjik reseptörlere, nikotinik ve muskarinik ve reseptörlere, L-tipi kalsiyum kanalları ve voltaj bağımlı sodyum gibi birçok reseptöre de etki etmektedir (46, 47).

2.2.2.5. Santral sistemi üzerine etkileri

Ketamin santral sinir sisteminde, spinal korda polisınaptik refleksleri bloke eder. Formasyo-retikularisten gelen duysal iletileri beynin korteksine gönderen talamus ile limbik korteksin ilişkisini keserek etki eder. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu ile beynin bu iki bölgesi dissosiyeye olur. Klinik olarak "dissosiyatif anestezi" hastaların şuurlu kalmasına neden olur. Fakat hastalar sensoriyel uyarıyı değerlendirme ve cevap verme yetisi yoktur (18).

Ketamin santral sinir sistemi üzerinde doz bağımlı olarak bilinçsizlik ve amnezi sağlar. Ketaminin analjezik etkisi subanestezik dozda başlar. Analjezik etkisini nosiseptif santral hipersensitizasyonu inhibe ederek oluşturur. Ketamin, postoperatif analjezik etkisi vardır. Bu etki postoperatif opioid gereksinimini azaltır (48).

Anestezi durumu ise disosiyatif olarak tanımlanır. Tek başına ketamin verilen hastalar kataleptik bir durum sergiler. Hastalar derin bir analjezi içindedirler, korneal, öksürük, yutma reflekslerinin baskılanmamasına rağmen aspirasyon açısından koruyucu olmayabilir (48).

Ketamin serebral metabolizmayı, serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı artırır. Diazepam ve tiyopental ile birlikte kullanımı ile serebral metabolik hız ve kan akımındaki artışı azaltılabilir. Erken derlenme döneminde ketamin kabuslar, halüsinasyonlar, kognitif fonksiyonlarda ve kısa dönemli hafızada değişiklikler gibi

psikomimetik reaksiyonlara neden olur. Bu etkiler doz bağımlıdır ve benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofol kullanımı ile azaltılabilir (50).

2.2.2.6. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Diğer anestezi ajanlarından farklı olarak kardiyovasküler sisteme etkileri stimulan yöndedir. Bu etkiyi nükleus solitariusta NMDA reseptörlerine etki ile barorefleks inhibisyonu yaparak ve sempatorenal norepinefrin salınımını artırarak sağlar. Arteriyel kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini artırır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncı ve miyokardiyal aktivitede artış eşlik eder. Bu nedenle koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arteriyel anevrizması olan hastalarda ketamin kullanılmamalıdır (18, 21).

Hemodinamik değişiklikler doz bağımlı değildir. Ketaminin 0,5-1,5 mg/kg dozunda intravenöz uygulamalarda anlamlı farklılıklar olmaz. Tekrarlayan uygulamalarında ilk uygulamanın tersi hemodinamik etkiler oluşabilir. Ketaminin kardiyak yan etkilerini önlemede midazolam kullanılabilir. Ketamin kardiyak tamponad, konstrüktif perikardit, sağdan sola şantı olan hastalarda güvenli indüksiyona olanak sağlar (18, 21).

2.2.2.7. Solunum Sistemine Etkileri

Santral respiratuar dürtü üzerine minimal etki gösterir. Ketamin indüksiyonunu takiben solunum sayısında bir azalma olur. Ketaminin 2 mg/kg bolus dozu sonrası dakika ventilasyonunda azalma izlenir. Yüksek doz ve hızlı infüzyon ile uygulandığında solunum depresyonu ve apne oluşabilir (18).

Ketamin bronşiyal düz kaslarda bronkodilatatör etkiye sahiptir. Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen astım krizinde kullanılmaktadır (52, 53). Bu etki bronş düz kasında karbakol ve histamini antagonize etmesi ile olur. Bronkospazmda pulmoner kompliyansı artırıcı etkiye sahiptir (18). Solunum sistemiyle ilgili oluşabilecek komplikasyon sekresyonlardaki artış sonucu üst hava yolu obstrüksiyonu yapabilir ve laringospazmı tetikleyebilir (18).

2.2.2.8. Diğer Etkileri

NSAİ ilaçlardan kaçınılması gerektiğinde ve opioidlerin solunum depresyonu yapıcı etkilerinden uzak durulması gerektiğinde analjezik olarak kullanılabilir (53).

Ketamin uygulaması sonrası diplopi, nistagmus, intraoküler basınçta artış, anoreksi, bulantı ve kusma görülebilir. Ancak bilinç açıldıktan sonra oral alıma başlanabilir. Tonik klonik kasılmalara benzer iskelet kas tonusu artışı izlenebilir (54).

2.2.2.9. Kullanımı:

Premedikasyon, genel anestezi indüksiyonu ve idamesine kadar geniş bir kullanım alanında iv, im, oral, nazal, rektal, epidural olarak kullanılabilir. Genel anestezi indüksiyonunda 1-2 mg/kg intravenöz, 5-10 mg/kg, intramüsküler; sedasyon amacıyla 0,25-1 mg/kg dozunda kullanılabilir. İntravenöz kullanımdan 30-60 sn sonra pik etki seviyesine ulaşır. İntramüsküler uygulamadan sonra 5 dakika içinde etki başlar. Oral doz sonrası 20-45 dakika içinde sedatif etki ortaya çıkar. Çocuklarda solunumu deprese etmemesi, havayolu reflekslerini koruması, dissosiyatif anestezi sağlaması, analjezik etkisinin de bulunması nedeniyle kullanımı yaygındır. Hipotansif hastalarda anestezi indüksiyonunda kullanılabilir. Propofolle birlikte kullanımı additif etki oluşturur ve birlikte kullanımlarında her birinin dozu yarı yarıya azaltılabilir (56).

2.2.2.10. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Hipertiroidi, epilepsi, psikiyatrik bozukluklar, kontrol edilmemiş hipertansiyon, anstabil anjina pectoris, intraoküler veya intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır (14).

2.2.3. KETAMİN-PROPOFOL KOMBİNASYONU

Ketamin ve propofolun aynı enjektörde birleştirilmesiyle oluşan karışım ketamin propofol kombinasyonu olarak adlandırılır (ketofol). Ketamin propofol kombinasyonu; 20 mL enjektör içinde 1/1 oranında 10 mg/mL ketamin 10 mg/mL propofol içerecek şekilde hazırlanır. Bu karışım kimyasal ve fiziksel yapı olarak geçimlidir ve oda ısısında, ışıklı ortamda saklanabilir. Ketamin ve propofolün 23°C'de bir saat boyunca

aynı enjektörde partikül oluşturmaları ve fiziksel olarak birlikte kullanılmaya uygun oldukları bulunmuştur. Bu iki ilaç yan etkilerinin azaltılması ve etkilerinin artırılması amacıyla kombine edilirler. Acil serviste, operasyon odalarında, etkili olarak kullanılır (56).

Ketamin propofol kombinasyonu hemodinamik stabilite sağlar ve havayolu ve solunum sistemini korur (56). Ketaminin kusmaya neden olması ve diğer fiziksel etkileri, propofolün antiemetik ve sedatif etkileri ile önlenir (57).

Ketofol uzun yıllardır anestezide başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem son zamanlarda diğer birimlerde de kullanılmaya başlanmıştır. Pediatrik hastalarda ketamin propofol kombinasyonu kullanımını araştırılmış ve kardiyak kateterizasyonda, işitme testinde, manyetik rezonans görüntüleme, gastrointestinal endoskopide kullanımı önerilmiştir (58). Ayrıca koroner arter bypass cerrahisinde, girişimsel radyolojide, yanık hastalarında, onkoloji hastalarında kullanımı yaygınlaşmıştır (56).

2.2.4. TİYOPENTAL

1948 yılında Lewis tarafından 200 hasta üzerinde yapılan çalışmada 500-750 mg tiyopentalin nazal ya da oral entübasyon için yeterli olduğu gösterilmiştir (94, 104).

2.2.5. OPIOİDLER

Trakeal entübasyon için yapılan detaylı çalışmalarda fentanil, alfentanil ve remifentanil kullanılmıştır.

2.2.5.1. REMİFENTANİL

1996'da ABD'de klinik kullanımı onaylanan yeni sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir.

2.2.5.1.1. Fizikokimyasal özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspropil)-fenilamina] Lpiperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak,

beyaz liyofilize toz şeklinde piyasada bulunmaktadır. Formülde glisin de vardır. Flakonları 1, 2 ve 5 mg'lık olarak bulunmaktadır. Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 µg/mL'lik çözeltiliye sulandırılması gerekir. Hazırlandıktan sonra pH: 3,0 ve pKa: 7,07'dir, pH < 4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür. Oktanol/su partiyon katsayısı pH: 7,4'te 17,9'dur. Remifentanil proteine %92 oranında bağlanır. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır.

İlacın üstünlüğü, atılımının organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasına ve etkisinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasına bağlıdır. Remifentanil uyanma gecikmesi kaygısı olmadan uzun dönem boyunca kullanılabilen derin bir analjezi sağlayabilen dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid ajandır (21, 59-63).

2.2.5.1.2. Metabolizması

Opioidlerin çoğu karaciğerde metabolize olur. Remifentanilin esteraza dayalı metabolizması son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Bir çalışmada karaciğer yetersizliği olan hastaların opioidlere daha duyarlı olduğu, dakika ventilasyonun %50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gerektiği saptanmıştır. Buna göre karaciğer hastalığı bulunanlarda, belli bir etki için verilmesi gerekli dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin ortadan kalkması aynı derecede hızlıdır (66). Böbrek yetersizliği olan hastalarda ise duyarlılık artışı gözlemlenmemiştir, dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır (66).

Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, diğer opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilebilmesine olanak sağlar (65, 67). Bunun sonucu olarak, fentanil gibi diğer opioidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyi korunur. Bununla birlikte derlenme üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaz ve cerrahi girişim bitene kadar remifentanilin uygulanmasına devam edilebilir (67-73). Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve dengeli anestezi sağlar. Klinik deneyimler remifentanilin geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabildiğini göstermiştir (74, 75).

Akciğerlerin remifentanil metabolizmasında önemli bir rolü olmadığı düşünülmektedir. Remifentanilin iv uygulamadan sonra akciğerlerde ilk geçiş metabolizmasına uğramadan beyne iletiildiğini gösterir (76).

2.2.5.1.3. Farmakokinetik etki

Remifentanilin konfigrasyonu diğer piperidin türevlerine çok benzer. Kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı içerir. Kanda yapılan invitro, köpeklerde yapılan invivo çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3,8-8,3 dk olduğu gösterilmiştir. İnvitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir (77).

Remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmemektedir (79). İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8,8-40 dk olarak saptandığı belirtilmiştir (74, 79, 80). Yayınlanmış çalışmalarda, remifentanilin yarı ömrü konusunda farklı sonuçlar verilmektedir. Bunun nedeni çok yüksek dozlar uygulandığında daha yavaş bir eliminasyon evresi gözlemlenmesidir. Tipik klinik dozlar temel alındığında, bu yavaş evre, testin saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan bütün çalışmalar, remifentanil uygulamasının sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğu görüşündedirler.

Remifentanil infüzyon süresinden bağımsız bir şekilde 3-5 dk gibi son derece kısa süreli olan koşullara duyarlı yarılanma ömrüne sahiptir. Remifentanilin yarılanma ömrü, alfentanilinkinden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Alfentanile eşdeğer güçteki konsantrasyonlar da 3 saat süreli remifentanil infüzyonlarından sonra, solunum remifentanille 15 dakikada yeterli hale gelirken, alfentanille bu süre 45 dakikadan uzundur (81, 82). Eşdeğer güçte alfentanil ve remifentanil kullanılarak yapılan bir klinik çalışmada, infüzyon kesildikten 5 dakika sonraki nalokson gereksinimi, alfentanil grubunda remifentanil grubundakinden anlamlı ölçüde daha yüksek (%17'ye karşılık %50) bulunmuştur (83). Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük

düzye de olmasına neden olur. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır (65).

2.2.5.1.4. Etki mekanizması

Opioid bağlanma çalışmaları remifentanilin mü (μ) opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, sigma (σ) ve kappa (κ) reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (63). Naloksan etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (55, 85).

Remifentanilin major metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir (79). Remifentanil asit de μ , σ , κ reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bu çalışmalarda metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu gösterilmiştir. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada remifentanil ya da remifentanil asitle elektroensefalogramın (EEG) baskılanması araştırılmış, metabolitin ana bileşikten 4100 kat zayıf bulunmuştur. Hayvan çalışmalarında remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü μ -opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir (63).

2.2.5.1.5. Santral sinir sistemi ve kas-sinir kavşağı üzerindeki etkileri

Remifentanilin beyin kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ opioidlerine benzer. Kafa içi basıncı hafifçe artmış cerrahi yapılan hastaların anestezisinde başarıyla kullanılmıştır. Remifentanil EEG'de doza bağlı baskılanmaya neden olur (86-88). Diğer opioidler gibi remifentanile bağlı kas rijiditesi insidansı ve şiddeti de doza bağlı olarak artar. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanil de rijidite insidansı ve şiddeti birbirine benzerdir. Remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'ı aşmamalıdır (87).

Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılması düşünüldüğünde, infüzyonla vermek daha uygun olur (88). Sıfır derece kinetiğiyle uygulanan bir infüzyonla, kararlı durum konsantrasyonuna çok çabuk erişilmektedir. Bu nedenle yalnızca analjezi amaçlı kullanımda bolus dozu verilmesine gerek yoktur. Kısa süreli ve ağırlı girişimler bu

durum için istisna oluşturur. Bu amaçla 1 µg/kg'lık bir bolus 1 dakikada yoğun analjezi sağlar ve etki 1-3 dakika sürer. Kısa bir apne dönemi oluşabileceğinden, olası bir oksijen desaturasyonunu önlemek için önceden oksijen verilmelidir (76, 80).

2.2.5.1.6. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Hemodinamik değişkenlerdeki etkileri doza bağlıdır. Remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında minimal değişikliğe neden olur (21, 60, 61, 68, 72, 89). Başka ilaçlarla birlikte kullanımı kan basıncında büyük düşüşler oluşturur; bunlar büyük oranda bradikardiye bağlı gelişir ve hastalara önceden glikopirolat verilerek önlenabilir (73, 87, 90-92). Remifentanilin 1 µg/kg/dk'lık infüzyon hızlarının, sternotomi sonrası ortaya çıkan stres yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Remifentanil 5 µg/kg dozlarında histamin salınımına yol açmaz (87, 93).

Remifentanil uzun süredir kas evşeticisiz entübasyonda başarıyla kullanılmaktadır.

2.2.5.2. Fentanil

Fentanil, uygulanmasından 5 dakika sonra entübasyona uygun koşullar sağlandığı gösterilmiştir, bu süre remifentanil ve alfentanilden daha uzundur (106). Streibel ve arkadaşları 25 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada entübasyon koşulları açısından 2 grubu değerlendirmişlerdir (106). Birinci gruba 5,5 mg/kg tiyopental, 100 µg fentanil, 1mg/kg süksinilkolin; ikinci gruba da 2-4 mg/kg propofol ve 100 µg fentanil uygulanmıştır ve 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (107).

2.2.5.3. Alfentanil

Alfentanil, trakeal entübasyonda non-depolarizan kas gevşeticilerle başarılı şekilde kullanılmaktadır. Doz aralığı 10-50 µg/kg arasında değişir. Alcock ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 50 hastanın 43'ünde 10 µg/kg alfentanil dozu entübasyon için yeterli olurken 5 hastada süksinilkolin kullanılmıştır (84) Bunun tersine Davidson ve Gillespie yaptıkları çalışmada hastaların %20'de 10 µg/kg alfentanil dozu entübasyon için yeterli olurken hastaların %73'de 20 µg/kg alfentanil 2,5 mg/kg propofol kullanılmıştır (103).

2.2.6. İnhalasyon Ajanları

2.2.6.1. Halotan, Enfluran ve Sevofluran

İlk kez Yakaitis ve arkadaşları endotrakeal entübasyon için halotanın MAC değerini araştırmışlardır. Enfluran için de benzer çalışmalar yapılmıştır. Derin halotan anestezisi altında trakeal entübasyon pediatrik hastalarda kullanılan bir tekniktir. Enfluran anestezisine bağlı göğüs duvarı kompliansında azalma ventilasyonda güçlük görülmüştür. İsofluran ya da desfluran ile yapılan çalışmalarda potansiyel hava yolu irritasyonu görülmüştür (96, 97). Son yıllarda İngiltere’de çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon koşulları açısından sevofluranın halotana göre daha avantajlı olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda erişkindeki MAC değeri %4,5 gibi yüksek değerlerde bulunmuştur (98). Sevofluran, halotana göre daha az kardiyak depresyon ve aritmiye neden olur. Bu nedenle zor hava yolunda iyi bir seçenektir. Çeşitli yayınlarda zor hava yolu ve akut epiglotitte sevofluranın başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda görüş birliği olmamasına rağmen sevofluran ile yüksek konsantrasyonda hızlı indüksiyonun daha avantajlı olduğu kabul edilmiştir. Ancak bazı vakalarda bu tekniğe bağlı solunum depresyonu riskinde artış görülmüştür (100-102)

2.2.7.Lidokain

Trakeal entübasyonu kolaylaştırmak için lidokainin topikal ve iv kullanıldığını bildiren çalışmalar vardır. Trakeal entübasyonda tek başına ya da opioidlerle birlikte 1-2 mg/kg dozda kullanılmaktadır (99, 111).

2.3.Kas Gevşeticisiz Entübasyon

Trakeal entübasyon anestezinin geçmişinde eter inhaler anestezisi altında yapılmıştır. Daha sonraları halotan ve sevofluran inhalasyon ajanları kullanılmıştır. Günümüzde ise kısa etkili opioid ajanlarla propofol kombinasyonu başarılı şekilde kullanılmaktadır (94).

Bu yöntem kas gevşetici ajanların kontrendike olduğu durumlarda ya da kas gevşetici ajanların uzamış etkisinden dolayı tercih edilmediği kısa süreli jinekolojik

prosedürler gibi vakalarda başarıyla kullanılmaktadır. Kısa süreli operasyonların anestezi induksiyonunda, kas gevşetici ajan kullanmaksızın TİVA uygulanması çoğu anesteziist tarafından tercih edilmektedir. Yan etkileri süksinilkoline göre daha az olan kısa etkili non-depolarizan kas gevşetici ajanların da antagonist gerektirmesi ve trakeal entübasyon ya da maske ile ventilasyon yapılamadığı durumlarda, bloğu hızlı geri döndürmenin mümkün olmaması gibi istenmeyen etkileri bulunmaktadır. Yapılan birçok araştırma iyi bir premedikasyon, uygun bir anatomi varlığında nöromusküler bloker kullanmadan entübasyon yapmanın mümkün olabileceğini ortaya koymaktadır (94,95).

Stevens ve Wheatly yaptıkları çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda 2 mg/kg propofol ve 3 µg/kg remifentanil dozunun trakeal entübasyon için minimal şartları sağladığını göstermişlerdir (105). Bunların tersine yapılan çalışmaların çoğunda 4µg/kg remifentanil dozunun trakeal entübasyon için mükemmel şartları sağladığını göstermişlerdir (108. 109). Zor hava yolu olan ve geçmişinde malign hipertermi öyküsü olan 12 yaşın üzerindeki çocuklarda hızlı induksiyonda remifentanil ve propofol kullanımı geçerli bir teknik olarak tanımlanmış olup, propofol 3 mg/kg ve remifentanil 4 µg/kg laringoskopi için yeterli anesteziyi sağlamıştır (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Timpanoplasti ve masteidektomi planlanan 18-65 yaş arasında, ASA I-II ve Mallampati I-II risk grubunda ardışık toplam 60 olgu çalışmaya alındı. Ağır kardiyovasküler ve pulmoner sistem hastalığı olanlar, hepatik veya renal disfonksiyonu, kontrol edilemeyen hipertansiyonu, psikiyatrik hastalık hikayesi, benzodiazepinlerin kronik kullanım öyküsü, opioid, propofol ve ketamin kontrendikasyonu ya da aşırı duyarlılığı olan olgular ve NSAİ kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca vücut ağırlığı 50 kg altı ve 90 kg üstü olan olgular da çalışmaya alınmadı.

Olgular operasyon odasına alındıktan sonra non-invaziv kan basıncı, kalp hızı, SPO₂ ölçümü ve EKG monitorizasyonu yapıldı. Olgular propofol grubu (Grup P) ve ketofol grubu (Grup KP) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Damar yolu açıldıktan sonra indüksiyon amaçlı Grup P' de 1 mg/kg lidokain, 2 mg/kg propofol ve 4 µg/kg remifentanil, Grup KP' de ise 1 mg/kg lidokain, 1 mg/kg ketofol (1:1 ketamin/propofol kombinasyonu) ve 4 µg/kg remifentanil yapıldı. Üç dakika sonra olgular 7-7,5 nolu tüple entübe edildi. Entübasyon sırasında kınan olgulara 10 mg rokuronyum yapıldı ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Her iki grupta da %6-8 desfluran ve %50 O₂+%50 hava ve 0.025 µg/kg remifentanil infüzyonu ile anestezi idamesi sağlandı.

Olguların indüksiyon öncesi (bazal), indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve ilk otuz dakikada her 3 dakikada bir, sonraki 30 dakikada her 5 dakikada bir, sonrasında ise her 10 dakikada bir olacak şekilde kalp atım hızı (KAH), ortalama arteriyel basınç (OAB), sistolik arteriyel basınç (SAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi. Ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızında bazal değerlere göre

%20 azalma olması durumunda 10 mg efedrin, kalp hızı 50 atım/dk ve altına düştüğünde ise atropin uygulandı.

Operasyon sonunda tüm anestezi ajanları kesildi ve olgular %100 oksijen ile ventile edildi. Anestezinin sonlandırılmasından itibaren; spontan solunum başlaması, gözlerin açılması, trakeal ekstübasyon, komutlara uyma, zaman, kişi ve yer oryantasyonuna kadar geçen süreler uyanma dönemi olarak kaydedildi.

Olguların ekstübasyondan itibaren 1. 10. ve 30. dakikalarda Modifiye Aldrete Derlenme Skorlamasına göre bilinç, aktivite, solunum, dolaşım ve periferik oksijen saturasyonuna göre değerlendirildi. Ayrıca bulantı, kusma, boğaz ağrısı, laringospazm, ses kısıklığı ve boğaz ağrısı gibi yan etkiler kaydedildi. Olguların entübasyon koşulları Helbo-Hansen Raulo entübasyon skorlama sistemine göre değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. Entübasyon skorlaması

Skor	1	2	3	4
Çene gevşekliliği	Tam	Hafif kısıtlı	Kısıtlı	Rijid
Laringoskopi	Kolay	İyi	Güç	İmkansız
Vokal kordlar	Açık	Hareketli	Yarı kapalı	Tam kapalı
Öksürme ıkmama	Yok	Hafif	İlımlı	Ciddi
Hareket	Yok	Hafif	İlımlı	Ciddi

(3-4: Mükemmel, 5-8: İyi, 9-12: Zayıf, 13-16: Kötü)

Cerrahi memnuniyet ise 1: kötü, 2: orta, 3: iyi olmak üzere 3 puanlı skorlama sistemi ile değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analiz için SPSS paket programı (Versiyon 23.0, Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. Sürekli nicel değişkenler ortalama ve standart sapma (SD), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, sürekli nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Grupların demografik verileri benzerdi (Tablo 2).

Tablo2. Gruplara ait demografik veriler

	Grup P (n=30)	Grup KP (n=30)	P değeri
Yaş, yıl	28,3 ± 8,8	31,1 ± 9,1	0,221
Cinsiyet Erkek/Kadın (n, %)	15 (%50)/ 15 (%50)	18 (%60)/ 12 (%40)	0,604
Boy (cm)	167,5 ± 7,0	166,5 ± 7,9	0,593
Kilo (kg)	65,1 ± 9,7	68,0 ± 11,6	0,310
ASA I/II	20/10	16/14	0,197

Entübasyon koşulları açısından Grup P’de olguların tümünde (30/%100) çene gevşekliği tam (skor 1) iken, Grup KP’ de 25 olguda (%83,3) skor 1 idi. Grup KP’de 4 olguda (%13,3) hafif kısıtlı (skor 2), bir olguda (%3,3) kısıtlı (skor 3) idi.

Laringoskopi Grup P’de 29 olguda (%96,7) kolayken, 1olguda (%3,3) iyiydi. Grup KP’de ise 24 olguda (%80,0) kolay (skor 1), 4 olguda (%13,3) iyi (skor2), iki (%6,7) olguda güç (skor 3) idi.

Grup P’de tüm olgularda 29 (%96,7) vokal kordlar açıkken (skor 1), bir (%3,3) olguda hareketli olup skor 2’di. Grup KP’de 23 (%76,7) olguda açık (skor 1), 3 (%10,0) olguda hareketli (skor 2), 4 (%13,3) olguda yarı kapalı (skor 3) idi.

Grup P’de ıkınma ve öksürme Grup KP’ye göre anlamlı daha düşüktü ($p=0,001$). Grup P’de 21 (%70,0) olguda ıkınma ve öksürme yok (skor1), 7 (%23,3) olguda (skor2) hafif, bir (%3,3) olguda (skor 3) ılımlı, bir (%3,3) olguda (skor 4) ciddi, Grup KP’de

olguların 8 (%26,7)'inde ıknma ve öksürme yok (skor1), 18 (%60,0) olguda (skor 2) hafif, 4 (%13,3) olguda (skor 3) ılımlı idi.

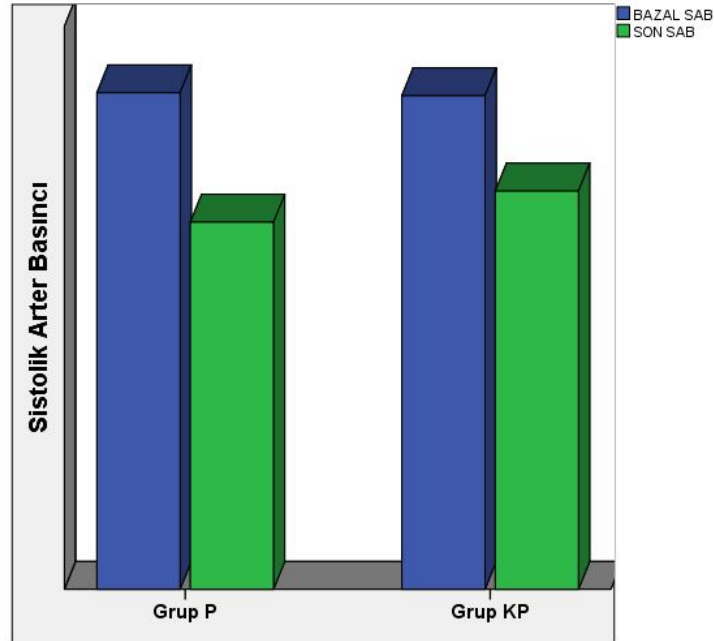
Grup P'de ekstremite hareketi Grup KP'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,014$). Grup P'deki olguların 27 (%90,0) ekstremite hareketi yok (skor1), üç (%10,0) olguda (skor 2) ekstremite hareketi hafif, Grup KP'de olguların 18 (%60,0)'inde ekstremite hareketi yok (skor 1), 9 (%30,0) olguda (skor 2) ekstremite hareketi hafif, üç (%10,0) olguda (skor3) ekstremite hareketi ılımlı idi.

Her iki grupta grup içi değerlendirmede bazale göre SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri düşük bulundu. Gruplar arası değerlendirmede indüksiyon sonrası bazale göre SAB, DAB ve KAH değerleri Grup P'de Grup KP'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Gruplar arası değerlendirmede entübasyon sonrası bazale göre DAB değeri Grup P'de Grup KP'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$) (Tablo 4).

Gruplar arası değerlendirmede operasyonun 12. ve 18. dk'sında DAB, 21. ve 24.dk'sında DAB, OAB, 27.dk'sında SAB, DAB ve OAB, 30.dk'sında SAB ve DAB değerleri Grup P'den Grup KP'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$).

Olguların uyandırılmadan önce ölçülen SAB değerleri Grup P'de anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$) (Grafik 1).

Gruplardaki olgulara atropin ihtiyacı olmadı.



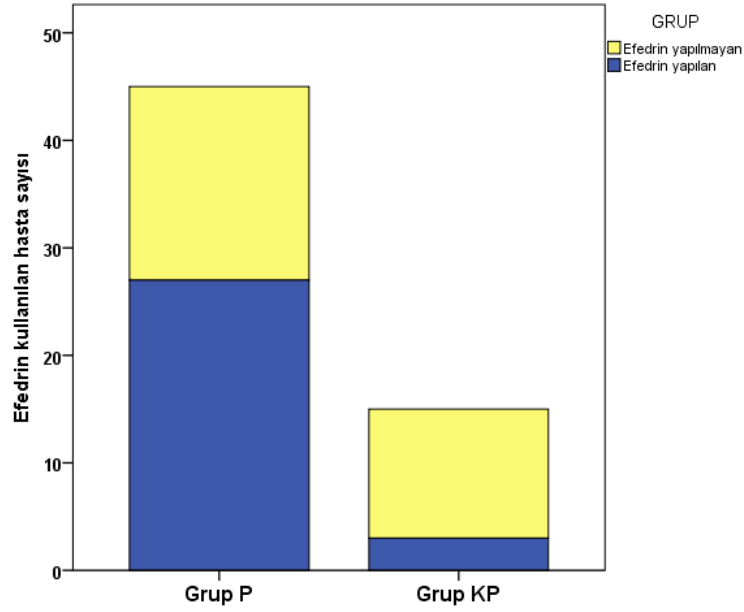
Grafik 1. Ekstübasyon öncesi SAB değerleri

Tablo 3.Operasyon başlangıcına ait hemodinamik veriler.

	Grup P (n=30)	Grup KP (n=30)	P değeri
Bazal			
SAB (mmHg)	129,7 ± 11,6	129,0 ± 18,9	0,857
DAB (mmHg)	80,5 ± 9,0	81,3 ± 8,8	0,742
OAB (mmHg)	97,0 ± 11,3	97,9 ± 14,8	0,793
KAH (atım/dk)	81,2 ± 15,1	84,3 ± 17,5	0,462
SpO₂ (%)	99,5 ± 0,8	98,9 ± 1,3	0,047
İndüksiyon sonrası			
SAB, (mmHg)	89,8 ± 14,6	100,3 ± 19,5	0,023
DAB, (mmHg)	49,0 ± 10,6	59,5 ± 10,7	< 0,001*
OAB, (mmHg)	64,9 ± 11,2	70,5 ± 11,7	0,066
KAH, (atım/dk)	66,8 ± 12,3	73,6 ± 12,1	0,035
SpO₂, (%)	99,6 ± 1,4	97,9 ± 8,8	0,311
Entübasyon Sonrası			
SAB (mmHg)	97,6 ± 11,6	98,5 ± 16,7	0,810
DAB (mmHg)	53,9 ± 12,3	62,9 ± 17,1	0,023*
OAB (mmHg)	69,7 ± 11,2	73,2 ± 16,1	0,334
KAH (atım/dk)	70,5 ± 12,2	72,4 ± 13,0	0,564
SpO₂ (%)	99,5 ± 1,3	98,4 ± 7,3	0,424

(SAB=Sistolik arteriyal basınç, DAB=Diastolik arteriyal basınç, OAB=Ortalama arteriyal basınç, KAH=Kalp atım hızı, SpO₂= Periferik Oksijen saturasyonu)

Efedrin ihtiyacı Grup KP'de Grup P'den anlamlı düşüktü ($p<0,05$)(Grafik 2).



Grafik 2. Grupların efedrin kullanımı

Spontan solunumun başlama süresi, göz açma ve ekstübasyon süreleri, zaman, yer, kişi oryantasyonu için gereken süre, komutlara uyma süresi açısından gruplar benzerdi (Tablo 4).

Tablo 4. Derlenme dönemi verileri

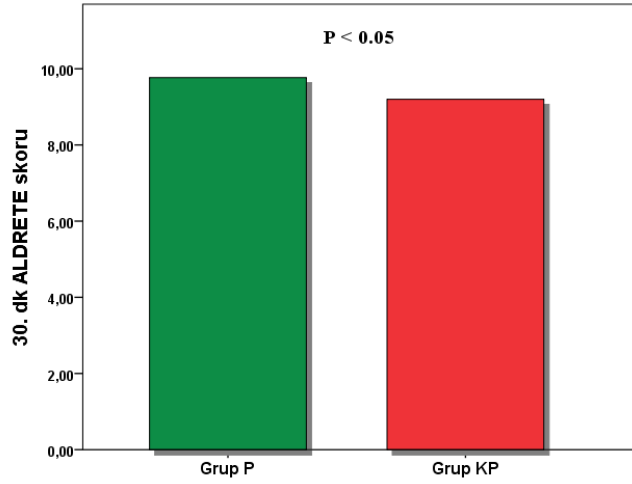
	Grup P (n=30)	Grup KP (n=30)	P değeri
Spontan solunum başlama zamanı (sn)	246,3 ± 151,5	241,6 ± 120,0	0,894
Göz açma zamanı (sn)	500,8 ± 192,6	543,0 ± 153,4	0,352
Ekstübasyon zamanı (sn)	333,2 ± 213,9	331,4 ± 120,9	0,969
Komutlara uyma zamanı (sn)	593,3 ± 228,0	684,8 ± 206,7	0,109
Oryantasyon zamanı (sn)	1013,6 ± 174,9	1067,3 ± 256,4	0,348

Aldrete derlenme skoru 1.ve 10.dk.'da Grup P ve KP'de anlamlı fark yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Aldrete derlenme skoru verileri

Değişkenler	Grup P	Grup KP	P değeri
Aldrete 1.dk	7,5 ± 0,8	7,5 ± 0,8	0,999
Aldrete 10. dk	8,9 ± 0,6	8,7 ± 0,6	0,243
Aldrete 30. dk	9,7 ± 0,4	9,2 ± 0,5	< 0,001*

Aldrete derlenme skoru 30. dk.'da Grup P'de Grup KP'den anlamlı daha yüksekti ($p<0,05$) (Grafik 3)



Grafik 3. Grupların 30.dk Aldrete skoru

Cerrahi memnuniyet skoru açısından gruplar arasında fark yoktu.

Boğaz ağrısı, laringospazm ve ses kısıklığı gibi yan etkiler açısından gruplar benzerdi (Tablo 6).

Bulantı-kusma insidansı Grup P'de Grup KP'den anlamlı daha yüksekti (Tablo 6).

Tablo 6. Operasyona ait yan etki oranları

Değişkenler	Grup P (n=30)	Grup KP (n=30)	P değeri
Bulantı-kusma (n, %)	18 (%60)	0	< 0,001*
Boğaz ağrısı (n, %)	30 (%100)	30 (%100)	1
Laringospazm (n, %)	30 (%100)	30 (%100)	1
Ses kısıklığı (n, %)	30 (%100)	30 (%100)	1

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda normal hava yolu anatomisine sahip yetişkin olgularda kas gevşetici kullanılmadan entübasyon yapabilmek için; 1 mg/kg ketofol + 4 µg/kg remifentanil ya da 2 mg/kg propofol + 4 µg/kg remifentanil uygulandığında çene gevşekliği, laringoskopi kolaylığı ve vokal kord açıklığı açısından ketofolün propofole benzediğini, ancak ıkınma-öksürme ve ekstremitte hareketinin ketofol kullanımında daha yüksek olduğunu saptadık. Bununla birlikte ketofol propofole göre daha iyi hemodinamik stabilite sağladı. Efedrin tüketimi ve bulantı kusma insidansı daha düşüktü.

Çalışmamızda timpanoplasti ve masteidektomi operasyonu planlanan olguların anestezi yönetiminde; cerrahiye bağlı oluşabilecek fasiyal sinir paralizisine engel olmak ve komplikasyon gelişirse farkında olabilmek için kas gevşeticisiz endotrakeal entübasyon protokolü uygulandı. Kas gevşeticisiz endotrakeal entübasyon daha sıklıkla gününbirlik cerrahilerde kullanılmaktadır (130). Çeşitli cerrahilerde kas gevşetici kullanılmadan da stabil hemodinami ve yeterli endotrekeal entübasyon koşulları sağlanarak entübasyon yapılabileceği gösterilmiştir (113, 114, 130-135).

Kas gevşeticisiz entübasyon için opioid olarak Ko SH ve ark. (101) 3-10 yaş arası çocuklarda alfentanil, Akaslan ve ark. (130) propofol-alfentanil, midazolam-alfentanil, Jabbour-Khoury ve ark. (125) fentanil alfentanil-lidokain-propofol, fentanil-lidokain-propofol, Gupta ve ark. (126) propofol-fentanil kullanmış olsa da remifentanil daha uygun koşulları sağladığı için daha yaygın olarak kullanılmıştır (131, 132).

Esterazlarla yıkılması, kısa yarı ömürlü olması ve hemodinamik stabilite sağlaması remifentanili kas gevşeticisiz entübasyonda tercih edilen bir opioid yapmıştır.

Biyotransformasyon o kadar hızlı ve tamdır ki remifentanil infüzyon süresinin uyanma zamanına etkisi çok azdır. Tekrarlanan bolus dozlar ve uzayan infüzyonları takiben ilaç birikiminin olmaması kullanılan diğer opioidlerden farklıdır (21). Durmus ve ark. (132) tiyopental- remifentanil, Safavi ve ark. (139) ise tiyopental-alfentanil, Gulhas ve ark.(131) ile Stevens ve ark. (133) remifentanil-propofol ve Bollucuoglu ve ark. propofol-deksmedetomidini intravenöz anestezi ajan olarak induksiyonda kullanmışlardır. Kas gevşeticisiz endotrakeal entübasyon için sıklıkla remifentanil ve propofol tercih edilmektedir (115). Biz de çalışmamızda benzer şekilde opioid olarak remifentanil kullandık ve ayrıca çalışma gruplarından birini propofol + remifentanil grubu olarak belirledik.

Gerek inhalasyon ajanı sevoflurana gerekse propofole ilave edilen ketamin daha iyi bir hemodinamik stabilite sağlamaktadır. Ketofol ile diğer anestezi ilaçlarının kombinasyonu acil servislerde sedoanaljezi amacıyla, yaşlı olgularda LMA yerleştirilmesinde, kardiyak kateterizasyonda, işitme testinde, manyetik rezonans görüntüleme, gastrointestinal endoskopi uygulamasında, girişimsel radyolojide, yanık hastalarında ve onkoloji hastalarında başarıyla kullanılmaktadır (125). Çalışmamızda da propofole ketamin ilave edilmiştir ve remifentanil, propofol ve ketamin dozları yetişkinler için önerilen dozlarda uygulanmıştır.

Gülhas ve ark. (131) mikrolaringoskopi planlanan olgularda, remifentanil ile kas gevşeticisiz entübasyon koşullarının süksünilkolinin sağladığı entübasyon koşuluna benzer olduğu ve remifentanilin hemodinamik stabilite ve derlenme süresi bakımından süksünilkoline göre daha üstün olduğu sonucunu bulmuşlardır.

Klemola ve ark. (108) çocuklarda anestezi induksiyonu sonrası kas gevşetici kullanılmadan endotrakeal entübasyon koşullarını araştırdıkları çalışmalarında, 4 µg/kg remifentanil ve 3,5 mg/kg propofol ile iyi veya mükemmel entübasyon koşulları sağlamışlardır. Stevens ve ark. (133) yaptıkları çalışmada ise 4 µg/kg remifentanil ve 2 mg/kg propofol uyguladıkları olgularda benzer şekilde mükemmel entübasyon koşulları sağlamışlardır. Bizde çalışmamızda bu çalışmaya benzer dozlar kullandık ve benzer entübasyon koşullarını sağladık.

Erbay ark. (114) genel anestezi gerektiren elektif cerrahi geçirecek olgularda, kas gevşeticisiz entübasyonda iki farklı, 3 ve 4 µg/kg, remifentanil dozu ile 2 mg/kg propofolle uyguladıkları çalışmalarında 4 µg/kg remifentanil dozu ile daha iyi kas gevşeticisiz entübasyon koşulları sağladıklarını belirtmişlerdir. Alexander ve ark. (128)

ise kas gevşeticisiz entübasyon amacıyla 4 µg/kg remifentanil ve 2 mg/kg propofol uyguladıkları çalışmalarında güvenli entübasyon koşulları sağlamışlardır. Yine Stevens ark. (133) kas gevşeticisiz entübasyon amacıyla 2 mg/kg propofol ile birlikte, sırasıyla, 1, 2, 3, 4 µg/kg dozunda remifentanil uygulayarak yaptıkları çalışmalarında 3 ve 4 µg/kg remifentanil uyguladıkları olgu gruplarında daha iyi ve birbirine yakın entübasyon koşulları sağlamışlardır. Bizde çalışmamızda benzer dozlar uygulayarak 1 mg/kg ketofol, 4 µg/kg remifentanil ve 2 mg/kg propofol + 4 µg/kg remifentanil uygulayarak benzer entübasyon koşulları sağladık.

Erdoğan ve ark. (64) yaşlı olgularda ketofol ve propofol kullanarak hemodinamik parametreler üzerine etkilerini ve PLMA yerleştirme koşullarını inceledikleri çalışmalarında; propofol grubunda 23 olguda efedrin ihtiyacı ($6,87 \pm 8,44$ mg) olduğunu belirtirken, diğer taraftan ketofol grubunda ise 14 olguda efedrin ($3 \pm 4,77$ mg) uygulandığını belirtmişlerdir. Gülhaş ve ark. (131) mikrolaringoskopi olgularında remifentanil kullanarak yaptıkları kas gevşeticisiz entübasyon çalışmasında remifentanil grubunda iki olguda, süksinilkolin grubunda ise 12 olguda efedrin ihtiyacı olmuştur. Alexander ve ark. (128) remifentanil ve propofol kullanarak yaptıkları kas gevşeticisiz entübasyon çalışmalarında 13 olguda efedrin ihtiyacı tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da, önceki çalışmalara benzer şekilde grup P'de 12 olguda efedrin ihtiyacı olmakla birlikte grup KP'ye göre (3 olgu) anlamlı şekilde daha yüksekti.

Çalışmaların çoğunda remifentanilin 2 µg/kg ve üzeri dozlarında kullanımında kan basıncı ve kalp hızı başlangıç seviyesine kıyasla belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (127). Klemola ark. (108) ise yaptıkları çalışmalarında 2 ve 4 µg/kg remifentanil ve propofol kullandıkları çalışmalarında induksiyon sonrası ortalama kan basıncı ve kalp hızının düştüğünü bildirmişlerdir. Stevens ve ark. (133) çalışmalarında 2 ve 4 µg/kg remifentanil ve propofol kullandıkları çalışmalarında ortalama kan basıncı ve kalp hızında anlamlı olarak düşmeler bulmuşlardır. Alexander ve ark. (128) tüm gruplarda ortalama kan basıncı ve kalp hızında anlamlı düşmeler bildirmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da Grup P' de kalp hızı, SAB ve DAB değerleri bazale göre induksiyon sonrası anlamlı şekilde düştüğü görüldü.

Ozkoçak ve ark. (105) düşük doz ketaminin propofolün neden olduğu hemodinamik instabilitiyi önlediğini bildirmişlerdir. Propofolün 2-2,5 mg/kg induksiyon dozunda sistolik arteriyal basıncında (SAB) %25-40 düşüşüne neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda KP grubunda uygulanan propofol dozunun azaltılması ve ketaminin diğer anesteziiklerden farklı olarak kardiyovasküler stimulan etkisi ve nükleus solitariusta NMDA reseptörlerine etki ile

baroreflaks inhibisyonu yaparak ve sempatorenal norepinefrin salınımını artırarak kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini artırma etkisinden faydalanmak için ketofol ile indüksiyonu yaptık ve çalışmamızda da benzer şekilde ketofol grubunda hemodinamik stabilite anlamlı şekilde korunurken; propofol grubunda hemodinamik instabilite oluşmuştur.

Bulantı kusma ketaminin bilinen bir yan etkisidir ve insidansı erişkinlerde %5 ile %15 arasında olduğu düşünülmektedir. Ketofol ve propofol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmaların büyük çoğunluğunda, bulantı kusma açısından iki ilaç arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (116). Propofolün antiemetik etkisi nedeniyle ketofol bulantı-kusmayı %3,49'a düşürürken, tek başına propofol uygulaması ile arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Ancak Fabbri ve ark.(117) yaptıkları çalışmada ketofol grubuna göre propofol grubunda bulantı kusmanın (propofol grubunda 30 olguda, ketofol grubunda 5 olguda) daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bunun muhtemel nedeni; prosedürün tipi (endoskopik retrogratkolajiyopankreatografi) ve ajanın devamlı infüzyonuna bağlı olabilir. Çalışmamızda Fabbri ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bulantı kusma sonucu elde edilmiştir (117). Ketofol grubunda hiç bulantı kusma görülmezken; propofol grubunda 18 olguda görülmüştür. Olgulara yapılan timpanoplasti ve masteidektomi operasyonu yüksek bulantı kusma ile ilişkili bir prosedür olup, sonuçlarımızın buna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz (118,119,122).

Andersen ve ark. (120) cerrahinin ağrı ile sonuçlandığı ve bu ağrısında postoperatif bulantı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Lerman ve ark. (121) ise ağrının indüklediği bulantının seyrek olduğunu ve parenteral opioidlerin daha fazla bulantı kusma ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ketaminin stabil hemodinami oluşturması, hipotansiyona engel olması ve analjezik özelliği bulantı-kusmanın oluşmasını engellemiş olabilir (123,124). Bizim çalışmamızda bulantı –kusma oranı propofol grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Aydın ve ark. (129) indüksiyonda subanestezik dozda uyguladıkları ketaminin anesteziden uyanma üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, uyanma odasına aldıkları olguları Aldrete skalası bakımından değerlendirdiklerinde, 10 ve 15. dk Aldrete skorlarını ketamin grubunda propofol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Bunun ketaminin aktivitesi ile uyanıklığın düşük seviyede kalmasıyla açıklamışlardır. Biz de çalışmamızda 30. dk'da Aldrete skorunu grup KP'de anlamlı olarak daha düşük bulduk. Bu durumun propofol klirensinin hepatik kan akımından fazla olmasından ve buna bağlı olarak da anesteziden derlenme daha hızlı olabileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz (21).

6.SONUÇ

Çalışmamızda kas gevşeticilerin yan etkilerinden kaçınmak için timpanoplasti ve masteidektomi cerrahisi geçirecek olgularda, propofol veya ketofol ile kas gevşeticisiz entübasyon uygulayıp; entübasyon koşulları ve hemodinami üzerine olan etkilerini karşılaştırdık. Çene gevşekliği, laringoskopi kolaylığı ve vokal kord açıklığı açısından ketofol propofole benzerken, ıkınma-öksürme ve ekstremitte hareketi ketofol kullanımında daha yüksekti. Bununla birlikte ketofol ile hemodinamik veriler daha stabil, efedrin tüketimi daha az ve bulantı kusma insidansı daha düşüktü. Sonuç olarak hemodinaminin korunmasının istendiği timpanoplasti ve masteidektomi olgularında ketofolün uygun kas gevşeticisiz entübasyon koşullarını sağladığı kanısındayız.

7.ÖZET

Amaç: Çalışmamızda timpanoplasti ve masteidektomi cerrahisi geçirecek olgularda propofol ve ketofol indüksiyonuyla kas gevşeticisiz entübasyonun hemodinamik parametreler ve entübasyon skorları üzerine etkilerini gözlemsel olarak değerlendirilmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Timpanoplasti ve masteidektomi planlanan 18-65 yaş arasında, ASA I-II ve Mallampati I-II risk grubunda ardışık toplam 60 olgu çalışma kapsamına alındı.

Olgular operasyon odasına alındıktan sonra rutin monitorizasyonu takiben rasgele 2 gruba ayrıldı. İndüksiyon amaçlı propofol grubuna (Grup P) 1 mg/kg lidokain, 2 mg/kg propofol ve 4 µg/kg remifentanil, ketofol grubuna (Grup KP) ise 1 mg/kg lidokain, 1 mg/kg ketofol (1:1 ketamin/propofol kombinasyonu) ve 4 µg/kg remifentanil yapıldı. 3 dk sonra olgular 7-7,5 nolu tüple entübe edildi. Entübasyon sırasında ıkınan olgulara 10 mg roküronyum yapıldı ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Her iki grupta da %6-8 desfluran ve %50 O₂ + %50 hava ve 0.025 µg/kg remifentanil infüzyonu ile anestezi idamesi sağlandı. Olguların indüksiyon öncesi (bazal), indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve ilk otuz dakikada her 3 dakikada bir, sonraki 30 dakikada her 5 dakikada bir, sonrasında ise her 10 dakikada bir olacak şekilde KAH, OAB, SAB ve SpO₂ değerleri kaydedildi. OAB ve kalp hızında bazal değerlere göre %20 azalma olması durumunda 10 mg efedrin, kalp hızı 50 atım/dk ve altına düştüğünde ise atropin uygulandı. Operasyon sonunda tüm anestezi ajanları kesildi ve olgular %100 oksijen ile ventile edildi. Anestezinin sonlandırılmasından itibaren; spontan solunum başlaması,

gözlerin açılması, trakeal ekstübasyon, komutlara uyma, zaman, kişi ve yer oryantasyonuna kadar geçen süreler uyanma dönemi olarak kaydedildi.

Olguların ekstübasyondan itibaren 1. 10. ve 30. dakikalarda Modifiye Aldrete Derlenme Skorlamasına göre bilinç, aktivite, solunum, dolaşım ve periferik oksijen saturasyonuna göre değerlendirildi. Ayrıca bulantı, kusma, boğaz ağrısı, laringospazm, ses kısıklığı ve boğaz ağrısı gibi yan etkiler kaydedildi.

Cerrah memnuniyeti ise 1: kötü, 2: orta, 3: iyi olmak üzere 3 puanlı skorlama sistemi ile değerlendirildi.

Bulgular: Grup P'de ıkınma ve öksürme Grup KP'ye göre anlamlı daha düşüktü ($p=0.001$). Grup KP'de Grup P'ye göre ekstremite hareketi anlamlı daha yüksekti ($p=0.014$). Diğer entübasyon koşulları açısından gruplar benzerdi. Gruplar arası değerlendirmede induksiyon sonrası bazale göre SAB, DAB ve KAH değerleri Grup P'de Grup KP'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Yine entübasyon sonrası bazale göre DAB değeri Grup KP'de Grup P'ye göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Olguların uyandırılmadan önce ölçülen SAB değerleri Grup P'de anlamlı şekilde düşüktü ($p<0.05$). Efedrin ihtiyacı Grup P'de Grup KP'den anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Aldrete derlenme skoru 30. dk.'da Grup P' de Grup KP' den anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Hemodinaminin korunmasının istendiği timpanoplasti ve masteidektomi olgularında ketofolün uygun kas gevşeticisiz entübasyon koşullarını sağladığı kanısındayız.

8. SUMMARY

Objectives: In this study; we aimed to assess observational effects of propofol and ketofol induction on intubation condition without muscle relaxants, hemodynamic parameters and intubation scores in patients undergoing tympanoplasty and mastoidectomy surgery.

Materials and Methods: Sixty consecutive patients undergoing tympanoplasty and mastoidectomy surgery, age between 18 and 65, ASA class I-II and mallampati I-II were included into the study. After taken into operatatin room, following routine monitorization, patients were divided into 2 groups randomly. For induction, 1mg/kg lidocaine, 2mg/kg propofol and 4 µg/kg remifentanil administered in propofol group (group P); 1 mg/kg lidocaine, 1 mg/kg ketofol (1:1 ketamin/propofol admixture) and 4 µg/kg remifentanil administered in ketofol group (group KP). Three minutes later, patients were intubated with 7 or 7,5 intubation tube. If bucking occurred, 10 mg rocuronium administered and these patients were excluded. Maintaince of anaesthesia achieved using 6-8 % desflorane, 50% O₂ and 50% air admixture and 0.025 µg/kg remifentanil infusion in both groups. Heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), systolic arterial pressure and SpO₂ was recorded at pre-induction (basal), post-induction, after intubation, in every 3 mins for first 30 mins, in every 5 mins for following 30 mins and in every 10 mins then. In case of MAP and HR decreased 20% from baseline values, 10 mg ephedrine was administered and in case of HT ≤ 50 beats per minute atropine was administered.

At the end of surgery, all anaesthetics were stopped and patients were ventilated with 100% oxygen. After end of anaesthetic administration time to starting of

spontaneous ventilation, eye-opening, tracheal extubation, obeying verbal commands; time, place and person orientation were recorded as recovery period.

Consciousness, activity, respiration, circulation and peripheral oxygen saturation were evaluated with modified Aldrete recovery score at 1, 10 and 30 minutes after extubation. Side effects such as nausea, vomiting, sore throat, laryngospasm and hoarseness were also recorded.

Surgeon satisfaction assessed with a 3 point scoring system, 1: bad, 2: moderate, 3: good.

Results: Coughing and bucking were significantly lower in group P than group KP ($p=0.001$). Extremity movement was significantly higher in group KP than in group P ($p=0.014$). In terms of other intubation conditions, groups were similar.

Compared to baseline values; values of SAP, DAP and HT were significantly lower in group P than group KP in post induction evaluation ($p<0.05$). DAP was also significantly higher in group KP than group P in evaluation between groups after intubation values compared to baseline values ($p<0.05$) The patient's SAP values measured before waking was significantly lower in Group P ($p<0.05$). Ephedrine necessity was significantly higher in group P than group KP ($p<0.05$). Aldrete recovery score at 30 minutes was significantly higher in group P than Group KP ($p<0.05$).

Conclusion: We believe that ketofol provides appropriate intubation conditions without muscle relaxants in tympanoplasty and mastoidectomy patients for maintenance of hemodynamics.

9.KAYNAKLAR

1. Stevens JB, Wheatley L. Tracheal Intubation in Ambulatory Surgery Patients: Using Remifentanil and Propofol Without Muscle Relaxants. *Anesth Analg*. 1998; 86 (1): 45-9.
2. Hanci V, Erdoğan G, Okyay RD, Yurtlu BS, Ayoğlu H, Baydilek Y, Turan IO. Effects of fentanyl-lidocaine-propofol and deksmedetomidine-lidocaine-propofol on tracheal intubation without use of muscle relaxants. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010; 26 (5): 244-50.
3. Bogaert F, Verhaeghen D, Herregods L. Myasthenia gravis and thymectomy: an anaesthetic approach. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2007 58(3): 185-90.
4. Narimatsu E, Munemura Y, Kawamata M, Imaizumi H, Namiki A, Iwasaki H. Tracheal intubation without neuromuscular relaxants for thymectomy in myasthenic patients. *J Med*. 2003;34(1-6): 47-58.
5. Erhan E, Ugur G, Gunusen I, Alper I, Ozyar B. Propofol - not thiopental or etomidate with remifentanil provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anesth*. 2003; 50(2): 108-15.
6. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H et al. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 1995; 80 (3): 573-6.
7. Stevens JB, Vescovo MV, Harris KC, Walker SC, Hickey R. Tracheal Intubation Using Alfentanil and No Muscle Relaxant: Is the Choice of Hypnotic Important. *Anesth Analg*. 1997; 84 (6): 1222-6.
8. Shields JA. Heart block and prolonged Q-Tc interval following muscle relaxant reversal: a case report. *AANA J*. 2008; 76 (1): 41-5.
9. Collins L, Prentice J, Vaghadia H. Tracheal intubation of outpatients with and without muscle relaxants. *Can J Anaesth*. 2000; 47(5): 427-32.
10. Trabold F, Casetta M, Duranteu J, Albaladejo P, Mazoit JX, Samii K et al. Propofol and remifentanil for intubation without muscle relaxant: the effect of order of injection. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48 (1): 35-9.
11. Turtle MJ, Cullen P, Prys-Roberts C, Coates D, Monk CR, Faroqui MH. Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man. *Br J Anaesth*. 1987; 59: 283-7.

12. Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon, Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004; 243-73.
13. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editors. Airway management. In: Clinical Anesthesiology 5th ed. International Edition: Lange Medical Books; 2015; 309-341.
14. Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler, Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004; 115-8.
15. White PF, Romero G. Nonopioid Intravenous Anaesthetics. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. Clinical Anesthesia 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006; 334-52
16. Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. Anesthesiology. 1993; 78 (1): 100-8.
17. Al-Khudhairi D, Gordon G, Morgan M, Whitwam JG. Acute cardiovascular changes following disoprofol. Effects in heavily sedated patients with coronary artery disease. Anaesthesia. 1982; 37 (10): 1007-10.
18. Reves GJ, Glass PS, Lubersky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD (Ed). Anesthesia. 6.ed Philadelphia- Pennsylvania Churchill Livingstone. 2010: 317-78
19. Collins VJ. Principles of anesthesiology: General And Regional Anesthesia. 3 th edition. Lea-Febriger Philadelphia. 1993; 734-96.
20. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery: Anaesthetic implications. Br J Anaesth. 1981; 53 (2): 153-60.
21. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editors. İntravenöz Anestezikler. In: Clinical Anesthesiology 5 th ed. International Edition: Lange Medical Books. 2015; 175-88.
22. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg. 2002; 183 (2): 630-41.
23. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White PF, Maze M. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. Anesthesiology. 1991; 74 (2): 220-5.
24. Levitt DG, Schnider TW. Human physiologically based pharmacokinetic model for propofol. BMC Anesthesiol. 2005; 22; 5 (1): 4.
25. Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. Br J Anaesth. 2004; 93 (5): 725-36.

26. Van Hemelrijk J, White PF. Nonopioid intravenous anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Eds). *Clinical Anesthesia* 3.ed. Philadelphia Lippincott-Raven. 1997 p: 311-2.
27. Reves JG, Glas Peter SA. İntravenöz Opioid Anestezikler. In Miller RD ed. *Anesthesia*. 10th ed. Churchill Livingstone Philadelphia, 2010; 317-377.
28. Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG, Reeves J, Jain U, Ley Cet al. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization. Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Institutions of the McSPI Research Group. *Anesthesiology*.1996; 84 (6): 1350-60.
29. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*.1992; 76 (5): 725-33.
30. Turtle MJ, Cullen P, Prys-Roberts C, Coates D, Monk CR, Faroqui MH. Doserequirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man.II: Patients premedicated with lorazepam. *Br J Anaesth*. 1987; 59 (3): 283-7.
31. Horibe M, Ogawa K, Sohn JT, Murray PA. Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation: role of nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Anesthesiology*. 2000; 93 (2): 447-55.
32. Brown RH, Greenberg RS, Wagner EM. Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: effects of preservative. *Anesthesiology*. 2001; 94 (5): 851-5.
33. Kay B. Recovery From diprivan propofol. *European experience seminars in anesthesia* 1988; 7: 127-130.
34. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Ozaki M, Matsukawa T, Schroeder M et al. Propofol causes a dōşe-dependent decrease in the thermoregulatory threshold for vasoconstriction but has little effect on sweating. *Anesthesiology*. 1994; 81 (2): 353-60.
35. Servin F, Desmonts JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer GF, Farinotti R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*.1988; 69 (6): 887-91.
36. Gallens JS. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 1991; 72 (3): 413-4.
37. Mitterschiffthaler G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC. Safe use of propofol a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth*. 1988; 60 (1): 109-11.

38. Krumholz W, Endrass J, Hempelmann G. Propofol inhibits phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Can J Anaesth.* 1994; 41 (5 Pt 1): 446-9.
39. Kocabaş S, Eriş O, Aksu H, Akdeniz F. Rejyonel anesteziye propofol sedasyonunun hemodinamik, solunumsal ve kognitif işlevlere etkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2001; 40 (2): 111-6.
40. Kreuer S, Schreiber JU, Bruhn J, Wilhelm W. Impact of patient age on propofol consumption during propofol-remifentanil anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22 (2): 123-8.
41. De Cosmo G, Congedo E, Clemente A, Aceto P. Sedation in PACU: the role of propofol. *Curr Drug Targets.* 2005; 6 (7): 741-4.
42. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg.* 1966; 45 (1): 29-40.
43. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.* 1982; 56 (2): 119-36.
44. Ritchie ED, Tong D, Chung F, Norris AM, Miniaci A, Vairavanathan SD. Suprascapular nerve block for postoperative pain relief in arthroscopic shoulder surgery: a new modality *Anesth Analg.* 1997; 84 (6): 1306-12.
45. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns W. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg.* 1995; 80 (3): 573-6.
46. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg.* 2005; 101 (2): 524-34.
47. Sato T, Hirota K, Matsuki A, Zsigmond EK, Rabito SF. Ketamine inhibits the tonic response to carbachol and histamine in the guinea pig trachea. *Eur J Anaesthesiol.* 1998; 15 (4): 486-92.
48. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg.* 2000; 90 (1): 129-35.
49. Özatamer O Kulak Burun Boğaz Cerrahisinde Anestezi, Anestezi Yoğun Bakım; In: Tüzüner F (Ed). Nobel Tıp Kitabevi 2010: 677-702.

50. Rasooli S, Parish M, Mahmoodpoor A, Moslemi F, Sanaie S, Faghfuri S. The effect of intramuscular ephedrine in prevention of hypotension due to propofol. *Pak J Med Sci.* 2007; 23 (6): 893-97.
51. Huber FC Jr, Gutierrez J, Corssen G. Ketamine: its effect on airway resistance in man. *South Med J.* 1972; 65(10): 1176-80.
52. Hirshman CA, Downes H, Farbood A, Bergman NA. Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. *Br J Anaesth.* 1979; 51(8): 713-8.
53. Dich-Nielsen JO, Svendsen LB, Berthelsen P. Intramuscular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992; 36(6): 583-7.
54. Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P. Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth.* 1979; 51 (12): 1167-73.
55. Batislam Y, Anestezikler ve Verilim Sistemleri, Ketamin; Anestezi Yoğun Bakım Ağrı, In: Tüzüner F (Ed). Nobel Tıp Kitabevi 2010: 181-223.
56. Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg.* 2007; 49 (1): 23-30.
57. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002; 16(4): 475-88.
58. Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R. Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67 (9): 637-40.
59. Matot I, Sichel JY, Yofe V, Gozal Y. The effect of clonidine premedication on hemodynamic responses to microlaryngoscopy and rigid bronchoscopy. *Anesth Analg.* 2000; 91 (4): 828-33.
60. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartement pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology.* 1992; 76(3): 334-41.
61. Tuncel G, Şavlı S, Özalp G, Turgut S, Kadioğulları N. Abdominal cerrahide remifentanil ve alfentanil infüzyonlarının karşılaştırılması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005; 6 (1): 5-8.
62. Çetintaş Y, Zengin RD, İşler D, Özgök A, Güneş ZE, Erdemli Ö. ESWL sırasında hasta kontrollü sedasyonda remifentanil ile propofol meperidin kombinasyonunun karşılaştırılması. *Gulhane Med J.* 2004; 46 (4): 280-286.

63. Gezer E, Şen S, Uğur B, Aydın ON, Oğurlu M, Gürsoy F. Remifentanil ve alfentanilin endotrakeal entübasyonda spirometrik parametreler üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2006; 7 (2): 37-41.
64. Erdogan MA, Begec Z, Aydoğan MS, Ozgul U, Yucel A, Colak C, Durmus M. Comparison of effects of propofol and ketamine-propofol mixture (ketofol) on laryngeal mask airway insertion conditions and hemodynamics in elderly patients: a randomized, prospective, double-blind trial. J Anesth. 2013 Feb;27(1):12-7.
65. Monk T.G, Batenhorst RL, Folger WH, et al. A comparison of remifentanil and alfentanil during nitrous-narcotic anesthesia (abstract). Anesth. Analg. 1994; 78:293
66. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. Anesthesiology 1996; 84: 812-820.
67. Minto CF, Schnider TW, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 1997; 86: 10-23.
68. Göktaş U, Şavkılıoğlu E, Günal H, ve ark. Rijid bronkoskopide kullanılan remifentanil- propofol ile alfentanil-propofolün hemodinami ve derlenme açısından karşılaştırılması. Solunum hastalıkları 2007; 18: 7-13.
69. Camu F, Sneyd JR, Holgersen JH. 11.th World Congress of Anaesthesiologists, 14-20 April 1996, abstract P 645.
70. Miyake W, Oda Y, Ikeda Y, et al. Effect of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses following the induction of anesthesia with midazolam and subsequent tracheal intubation. J Anesth 2010; 010: 895-94.
71. Nagakagi T, Kakinohana M, Sugahara K. The blocking effect of remifentanil on sympathetic response to tracheal intubation sevofluran anesthesia. Masui 2009; 58: 713-18.
72. Liao X, Yang QY, Xue FS, et al. Bolus dose remifentanil and sufentanil blunting cardiovascular intubation responses in children: a randomized, double-blind comparison. Eur J Anaesthesiol 2009; 26: 73-80.
73. Cartwright DP, Kwalsuik O, Cassuto J, et al. Anaesth Analg 1997; 83: 1014-1019.
74. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite and alfentanil in dogs. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281: 226-232.
75. Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, et al. Anesthesiology 1994; 81.

76. Hoke JF, Dershwitz M, Glass PSA, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 531-541.
77. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, et al. Effects of remifentanil; a new short acting opioid on cerebral flow, brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetised with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 79: 107-113.
78. Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX, et al. In vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency (abstract). *Anesthesiology* 1995; 83: A381.
79. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. *Anesthesiology* 1993; 79:A1203.
80. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (6187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-892.
81. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil (6187084B). *Anesth Analg.* 1993, 77: 1031-1040.
82. Kapila A, Glass PSH, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995, 83: 868-875.
83. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolised by esterases. *Anesth. Analg* 1995; 81: 619-623
84. Alcock R, Peachey T, Lynch M, McEwan T. Comparison of alfentanil with suxamethonium in facilitating nasotracheal intubation in day-case anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1993 Jan; 70(1): 34-7.
85. James M.K, Vuong A, et al. Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultrashort - acting opioid analgesic, in anesthetised dogs. *J.pharmacol Exp. Ther.* 1992; 263 : 84-91.
86. Maurtua MA, Bakri MH, Mascha E, et al. Dosing of remifentanil to prevent movement during craniotomy in the absence of neuromuscular blockade. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 221-25.

87. Min SK, Kwak YL, Park SY. The optimal dose of remifentanil for intubation during sevoflurane induction without neuromuscular blockade in children. *Anesthesia* 2007; 62: 446-50.
88. Coşkun D, Celebi H, Karaca G ve ark. Remifentanil versus fentanyl compared in a target-controlled infusion of propofol anesthesia and recovery profile. *J Anesth* 2010; 20: 229-31.
89. Miyake W, Oda Y, Ikeda Y, et al. Effect of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses following the induction of anesthesia with midazolam and subsequent tracheal intubation. *J Anesth* 2010; 010: 895-94.
90. Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, et al. *Anesthesiology* 1994; 81.
91. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. Reduction of isoflurane, minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 54: 721-728.
92. Machata AM, Illievich UM, Gustorff B, et al. Remifentanil for tracheal tube tolerance: a case control study. *Anesthesia* 2007; 62: 796-801.
93. Vuyk J, Mortens MJ, Glofsen E, Bovill JG. Opioid selection affects the propofol concentration that assures both adequate anesthesia and a rapid recovery. *Anesthesiology* 1996; 85: A345.
94. Woods AW, Allam S. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 2005; 94: 150-58.
95. Hackner C, Detsch O, Schneider S, et al. Early recovery after remifentanil-pronounced compared with propofol-pronounced total intravenous anesthesia for short painful procedures. *Br J Anaesth* 2003; 91: 580-82.
96. Yakaitis RW, Blitt CD, Anguilo JP. End tidal halothane concentration for endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47: 386-8.
97. Yakaitis RW, Blitt CD, Anguilo JP. End tidal enflurane concentration for endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1979; 50: 59-61.
98. De Fatima de Assuncao Braga A, Da Silva Braga FS, Poterio GM, Filier PR, Cremonesi E. The effect of different doses of propofol on tracheal intubating conditions without muscle relaxant in children. *Eur J Anaesth* 2001; 18: 384-88.
99. Bulow K, Nielsen TG, Lund J. The effect of topical lignocaine on intubating conditions after propofol-alfentanil induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 752-56.
100. Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR. Lidocaine before endotracheal intubation: Intravenous or laryngotracheal. *Anesthesiology* 1981; 55: 578-81.

101. Ko SH, Kim DC, Han YJ, Song HS. Small-dose fentanyl: optimal time of injection for blunting the circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1998; 86: 658–61.
102. Board P. Sevoflurane for difficult tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1998; 81: 82.
103. Davidson JA, Gillespie JA. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and i.v. lignocaine. *Br J Anaesth*. 1993 Feb; 70(2): 163-6.
104. Mulholland D, Carlisle RJT. Intubation with propofol augmented with intravenous lignocaine. *Anaesthesia* 1991; 46: 312-13.
105. Ozkoçak I, Altunkaya H, Ozer Y, Ayoğlu H, Demir CB, Çiçek E. Comparison of ephedrine and ketamine in prevention of injection pain and hypotension due to propofol induction. *Eur J Anaesthesiol*. 2005 Jan;22 (1): 44-8.
106. Streibel HW, Holzl M, Reiger A, Brummer G. Endotracheal intubation with propofol and fentanyl. *Anaesthetist* 1995; 44: 809-17.
107. Woods A, Grant S, Harten J, Noble JS, Davidson JAH. Tracheal intubating conditions after induction with propofol, remifentanil and lignocaine. *Eur J Anaesth* 1998; 16: 714-18.
108. Klemola UM, Hiller A. Tracheal intubation after induction of anesthesia in children with propofol-remifentanil or propofol-rocuronium. *Can J Anesth* 2000; 47: 854-59.
109. McNeil IA, Culbert B, Russell I. Comparison of intubating conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanil 2 mg/kg or 4 mg/kg. *Br J Anaesth* 2000; 85: 623-25.
110. Haughton A, Turley A, Pollock N. Remifentanil for rapid sequence induction. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 319-20.
111. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M. End tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients. *Anesthesiology* 1994; 80: 93-96.
112. Andel H, Klune G, Andel D, Felfernig M, Donner A, Schramm W, Zimpfer M. Propofol Without Muscle Relaxants for Conventional or Fiberoptic Nasotracheal Intubation: A Dose-Finding Study. *Anesth Analg*. 2000; 90: 458–61.
113. El-Tahan MR, Regal M. Target-Controlled Infusion of Remifentanil Without Muscle Relaxants Allows Acceptable Surgical Conditions During Thoracotomy Performed Under Sevoflurane Anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015Dec;29(6):1557-66.

114. Erbay H, Serin S, Sungurtekin H, Hancı V, Gönüllü M. Kas Gevşeticisiz Entübasyonda İki Farklı Remifentanil Dozunun Propofol ile Kombinasyonunun Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim.*2009; 7 (2): 75-81.
115. Mencke T, Jacobs RM, Machmueller S, Sauer M, Heidecke C, Kallert A, Pau HW, Noeldge-Schomburg G, Ovari A. Intubating conditions and side effects of propofol, remifentanil and sevoflurane compared with propofol, remifentanil and rocuronium: a randomised, prospective, clinical trial. *BMC Anesthesiology* 2014; 14 (39): 1-8.
116. Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, Masoomi R, Arbab M, Mirfazaelian H. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine.*2016; (34): 558–569.
117. Fabbri LP, Nucera M, Marsili M, Malyan MA, Becchi C. Ketamine, propofol and low dose remifentanil versus propofol and remifentanil for ERCP outside the operating room: Is ketamine not only a “rescue drug”? *Med Sci Monit.* 2012; 18 (9): 575-580.
118. Liu YH, Li MJ, Wang PC, Ho ST, Chang CF, Ho CM, Wang JJ. Use of Dexamethasone on the Prophylaxis of Nausea and Vomiting After Tympanomastoid Surgery. *Laryngoscope.* 2001; 111: 1271-1274.
119. Eidi M, Kolahdouzan K, Hosseinzadeh H, Tabaqi R. A Comparison of Preoperative Ondansetron and Dexamethasone in the Prevention of Post-Tympanoplasty Nausea and Vomiting. *Iran J Med Sci.* 2012; 37 (3): 166-172.
120. Andersen R, Krohg K. Pain as a Major Cause of Postoperative Nausea. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 1976; 23 (4): 366-369.
121. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *British Journal Of Anaesthesia.*1992; 69: 24-32.
122. Doyle Jr DJ, Donlon JV. Göz, kulak, burun ve boğaz cerrahisinde anestezi In: Miller RD (Ed). *Anesthesia.* 6.ed Philadelphia- Pennsylvania Churchill Livingstone. 2010: 2527-55.
123. White PF, Freire AR. Günübirlük Anestezi. In: Miller RD (Ed). *Anesthesia.* 6.ed Philadelphia- Pennsylvania Churchill Livingstone. 2010: 2589-2635.
124. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology treatment and prevention. *Anesthesiology.* 1992; 77: 162-184.

125. Jabbour-Khoury SI, Dabbous AS, Rizk LB, Abou Jalad NM, Bartelmaos TE, El-Khatib MF, Baraka AS. A combination of alfentanil-lidocaine-propofol provides better intubating conditions than fentanyl-lidocaine-propofol in the absence of muscle relaxants. *Canadian J Anesthesia*.2003; 50 (2): 116-120.
126. Gupta A, Kaur R, Malhotra R, Kale S. Comparative evaluation of different doses of propofol preceded by fentanyl on intubating conditions and pressor response during tracheal intubation without muscle relaxants. *Pediatr Anaesth*. 2006; 16 (4):399-405.
127. Woods AW and Allam S. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 94(2): 150–8.
128. Alexander R, Olufolabi AJ, Booth J, El-Moalem HE and Glass PS. Dosing study of remifentanil and propofol for tracheal intubation without the use of muscle relaxants. *Anaesthesia*.1999; 54: 1037–1040.
129. Aydın ON, Uğur B, Erpek G, Özgün S. İndüksiyonda subanestezi dozda uygulanan ketaminin anesteziden uyanma üzerine etkisi (Ketaminin Anesteziden Uyanmaya Etkisi). *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*.2002; 3(1): 19-24.
130. Akaslan F, Özcan AT, Canlı Ş,Karakoç F. Çocuklarda kas gevşeticisiz trakeal entübasyon *Ege Journal of Medicine* 2016; 55 (1): 14-19
131. Gulhas N, Topal S, Erdogan Kayhan G, Yucel A, Begec Z, Yologlu S, Durmus M, Ersoy MO. Remifentanil without muscle relaxants for intubation in microlaryngoscopy: a double blind randomised clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jul; 17 (14): 1967-73.
132. Durmus M, Ender G, Kadir AB, Nurcin G, Erdogan O, Ersoy O. Remifentanil With Thiopental for Tracheal Intubation Without Muscle Relaxants. *Anesth Analg* 2003; (96):1336 -9.
133. Stevens JB, Wheatley L. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg*. 1998 Jan;86(1):45-9.
134. Cagiran E, Eyigor C, Balcioglu T, Uyar M. Tracheal intubation in intellectually disabled patients: clinical usefulness of remifentanil and sevoflurane without a muscle relaxant. *J Int Med Res*. 2013 Oct;41 (5):1632-8.
135. Erhan E,Ugur G,Alper I, Gunusen I,Ozyar B.Tracheal intubation without muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol *Eur J Anaesthesiol* 2003 jan 20(1):37-43

136. Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Mallat CE, Ezzo JJ, Siddik-Sayyid SM, Kaddoum RN. The effect of adjuvant drugs on the quality of tracheal intubation without muscle relaxants in children: a systematic review of randomized trials. *Paediatr Anaesth.* 2012 Jul;22 (7):616-26.
137. Begec Z, Demirbilek S, Ozturk E, Erdil F, Ersoy MO. Remifentanil and propofol for tracheal intubation without muscle relaxant in children: the effects of ketamine. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Mar;26 (3):213-7.
138. Bollucuoglu K, Hanci V, Yurtlu S, Okyay D, Ayoglu H, Turan IO. Comparison of propofol-dexmedetomidine,tiopental-dexmedetomidine and etomidate dexmedetomidine combinations' effects on the tracheal intubation conditions without using muscle relaxants. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114 (9):514-8.
139. Safavi M, Honarmand A, Khazaei M. The effects of propofol, ketamine and combination of them in prevention of coughing and laryngospasm in patients awakening from general anesthesia: A randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial. *Adv Biomed Res.* 2016 Mar 22;5: 64.