



Sezaryende Ketamin:Propofol Kombinasyonu (Ketofol) ile Anestezi İndüksiyonu

Anaesthesia Induction with Ketamine:Propofol Combination (Ketofol) in Caesarean Delivery

Gülşay Erdoğan Kayhan, Hüseyin İlksen Toprak, Abdulvahap Aslan, Yusuf Ziya Çolak, Nurçin Gülhaş, Mahmut Durmuş, Mehmet Özcan Ersoy

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı sezaryen için anestezi indüksiyonunda kullanılan ketamin ve propofol kombinasyonu (ketofol) ile tiyopentali anne ve fetus üzerine etkileri açısından karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Prospektif, çift-kör ve randomize çalışmaya ASA I-II, 18-35 yaş arası, genel anestezi altında sezaryene alınan, 80 miadında gebe dahil edildi. Hastalar, tiyopental (Grup T) veya ketofol (Grup K) verilmek üzere, iki gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonunda Grup T'ye 4 mg kg⁻¹ tiyopental, Grup K'ya ketofol 1 mg kg⁻¹ ketamin + 1 mg kg⁻¹ propofol uygulandı. Perioperatif dönemde hemodinamik etkiler, BIS değerleri, fetus ile ilgili değişkenler, postoperatif ağrı düzeyleri ve morfin tüketimi değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik veriler bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Kalp atım hızı değerleri Grup K'da, Grup T'den daha düşüktü ve entübasyon sonrası, entübasyon sonrası 15. dk değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Apgar skorlaması açısından 1. dakika skorunda gruplar arasında fark bulunmazken, 5. dakika değeri Grup K'da daha yüksek idi (p=0,01). Umbilikal arter kan gazı incelemesinde pH değerinin Grup K'da daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,034). Postoperatif ağrı skorları gruplar arasında benzer bulunmasına karşın, 24 saatlik morfin tüketimi Grup K'da daha yüksek bulundu (p=0,008).

Sonuç: Sezaryen için anestezi indüksiyonunda 1 mg kg⁻¹ dozda ve (1:1) oranında kullanılan ketofolün anne ve özellikle fetüse etki açısından tiyopentali iyi bir alternatif olabileceğini; buna karşın, postoperatif analjezik ihtiyacı açısından hastaların iyi takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen, genel anestezi, ketofol, tiyopental

Objective: The aim of this study was to compare the maternal and foetal effects of ketamine:propofol (ketofol) combination with thiopental, used in anaesthesia induction for caesarean delivery.

Methods: Eighty, 18-35 years-old parturients in ASA I-II class, who were admitted for caesarean delivery under general anaesthesia, were allocated to this prospective, double-blind, randomised study. Patients were divided into two groups according to thiopental (Group T) or ketofol (Group K) administration. In anaesthesia induction, 4 mg kg⁻¹ thiopental for Group T, 1 mg kg⁻¹ ketamine + 1 mg kg⁻¹ propofol (ketofol) for Group K were administered. Haemodynamic effects, BIS values, foetal parameters in the perioperative period and postoperative pain levels and morphine consumption were evaluated.

Results: There were no significant differences between groups with regard to demographic data. Heart rate values were lower in Group K than Group T and there were significant differences between values immediately after intubation and 15 min after intubation. There were no significant differences in systolic and diastolic blood pressures between the two groups. Apgar scores recorded at the 5th minute were higher in Group K, while there were no differences in the 1st minute scores between groups (p=0.01). Upon analyses of umbilical artery blood gas, pH values were higher in Group K (p=0.034). While pain scores were similar in groups, total morphine consumption for 24 hours was found to be higher in Group K (p=0.008).

Conclusion: We believe that 1 mg kg⁻¹ ketofol (1:1), when used for anaesthesia induction of caesarean delivery, may be a good alternative to thiopental in terms of maternal and especially foetal effects; however, patients need to be followed closely for postoperative analgesic requirements.

Key Words: Caesarean section, general anaesthesia, ketofol, thiopental

Giriş

Sezaryen ameliyatlarında genel anestezi uygulaması, son on yılda azalmış ise de, maternal kanama, belirgin koagülopati, hayatı tehdit eden fetal distress veya hastanın rejonan anesteziyi reddetmesi gibi durumlarda tercih edilmektedir (1). Genel anestezi uygulamalarında mevcut aspirasyon riskini azaltmak amacıyla, sıklıkla hızlı sıralı entübasyon uygulanmaktadır. Ancak hızlı sıralı anestezi indüksiyonu sonrası annede farkındalık, yetersiz analjezi ihtimalleri artmaktadır (2, 3). Bu nedenle, sezaryen ameliyatlarında anestezi indüksiyonu için seçilecek ajan ve dozu çok önemlidir (2, 4).

Acil sezaryen uygulamalarında tiyopental ve süksinilkolin ile hızlı sıralı entübasyon ve halojenli ilaçlarla idamenin, birçok anestezi için hala ilk seçenek olduğu bildirilmiştir (2, 5). Etkili bir analjezik olan ketamin, sezaryen için anestezi indüksiyonunda kullanıldığında annede farkındalığın ve postoperatif analjezi ihtiyacının azaldığı tespit edilmiştir (2, 3, 6, 7). Ketaminin, 1,1 mg kg⁻¹'a kadar olan dozlarda, uterus tonusunu sadece hafif düzeyde (<10%) artırdığı ve fetüsün kliniğini ya da asit-baz düzeyini etkilemediği ileri sürülmektedir (8). Buna karşın, semptomati-

metik etkileri nedeniyle tek başına kullanımı önerilmemekte, özellikle preeklampsi veya hipertansiyon problemi olan gebelerde kullanımı tamamen sınırlanmaktadır (3). Doza bağlı gelişebilecek halüsinasyon olasılığı, ketamin ile ilgili karşılaşılabilecek diğer sorundur (2).

Propofol günümüzde (2-2,5 mg kg⁻¹ dozda) sık kullanılan indüksiyon ilaçlarından biri olmasına rağmen, neonatal depresyona ve yeter-siz anestezi derinliğine neden olabileceği konusunda endişeler vardır (2, 9). Diğer bir dezavantajı ise enjeksiyon sonrası hipnoz oluşturma süresini hafifçe artıran uzun etki dengelenme zamanıdır (2).

Ketamin ve propofolün aynı enjektörde kombinasyonu (ketofol) ile daha stabil hemodinami sağlandığı ve olası yan etkilerin azaltıldığı gösterilmiştir (10). Günümüzde, ketofol anestezi pratiğinde yaygın kullanılmaktadır (10-12). Ancak, sezaryen için anestezi indüksiyonunda anne ve fetüs üzerine etkileri yeterince araştırılmamıştır. Ketamin ve düşük doz propofol kombinasyonu ile istikrarlı hemodinami, indüksiyonda yeterli analjezi ve anestezi derinliği sağlanacağını; fetüse etkilerin ve postoperatif analjezi ihtiyacının azaltılabileceğini düşündük. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda sezaryen için genel anestezi indüksiyonunda kullanılan ketofolü maternal, fetal etkiler ve postoperatif analjezi ihtiyacı açısından tiyopental ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Prospektif, çift-kör ve randomize çalışmaya, İnönü Üniversitesi Yerel Etik Kurul onayı (Araştırma Protokol No: 2011/85) ve hasta onamı alınarak başlandı. ASA I-II, 18-35 yaş arası, rejyonal anestezi yöntemini kabul etmeyen ya da koagülasyon bozukluğu olan, acil sezaryene alınan, 80 miadında gebe dahil edildi. Çoğul gebeliği, pre-eklampsi, eklampsi, diabetes mellitus ve çalışma ilaçlarına karşı alerji öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyathanede noninvazif kan basıncı, kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu ve bispektral indeks (BIS) monitörizasyonları uygulandı. Hastaların pozisyonu bebek doğumuna kadar 15° sol yan yatar olarak ayarlandı. Damar yolundan, laktatlı Ringer infüzyonu başlandı ve preoksijenizasyon sonrası (3-5 dakika %100 O₂, çok acil hastalarda 4 vital kapasite solunumu) anestezi indüksiyonuna geçildi. Anestezi indüksiyonunda hastalar tiyopental (Grup T) veya ketofol (Grup K) verilmek üzere kapalı zarf çekme yöntemi ile, rasgele iki gruba ayrıldı. Çalışma ilaçlarının hazırlanması, anestezi süresince ameliyathanede bulunmayan bir anestezi tarafından gerçekleştirildi. Tiyopental (25 mg mL⁻¹) 4 mg kg⁻¹ ve ketofol (1:1) 1 mg kg⁻¹ ketamine+1 mg kg⁻¹ propofol dozunda olacak şekilde enjektöre çekildi ve salin ile toplam volüm 20 mL'ye tamamlandı. Daha sonra enjektörün etrafı ilaç içeriği belli olmayacak şekilde opak yapışkan bant ile kapatıldı. Tiyopental veya ketofol, 20 sn sürede verildi ve sözlü komutlara yanıt alınmadığında 1 mg kg⁻¹ süksinilkolin uygulanarak hızlı sıralı entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi 4 L dk⁻¹ %50 O₂/N₂O karışımı içinde, %1,5 sevofluran ile sağlandı.

Perioperatif dönemde KAH, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) başlangıç, entübasyon sonrası, entübasyon sonrası 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30. dk, ekstübasyon öncesi, ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 3. dk'larda kaydedildi. BIS değerleri ise başlangıç, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, entübasyon sonrası 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30. dk, ekstübasyon öncesi, ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 3. dk'larda kaydedildi. Anestezi indüksiyonu-doğum ve uterus kesisi-doğum arasında geçen süreler kayıt edildi.

Bebegin doğumundan sonra 1 µg kg⁻¹ fentanil ve gerekirse 20 mg rokuronyum verildi. Oksitosin 5 ünite, 5 dk'da gidecek şekilde yavaş

verildi ve girişim boyunca 20 ünite oksitosin infüzyonuna devam edildi. Umblikal arterden kan örneği alındı ve bebeğin 1. ve 5. dakika Apgar skorları not edildi. Hastalara periton kapatılırken 0,05 mg kg⁻¹ iv morfin yapıldı. Eğer rokuronyum verilmiş ise hasta operasyon bitiminde 0,04 mg kg⁻¹ neostigmin ve 0,015 mg kg⁻¹ atropin ile antagonize edildi. Tam uyanma sağlandığında hastalar ekstübe edilerek derlenme ünitesine alındı. Derlenme ünitesinde hasta kontrollü analjezi (HKA) (1 mg bolus morfin, 15 dk kilitli kalma süresi) başlanarak takip edildi. Modifiye Aldrete skorlaması 9 olan hastalar servise gönderildi.

Postoperatif dönemde hastalar 2, 4, 6, 12, 18 ve 24. saatlerde ağrı düzeyi ve karşılaşılan yan etkiler (bulantı-kusma, solunum depresyonu, kaşıntı, idrar retansiyonu, baş dönmesi) açısından, çalışma gruplarından habersiz bir anestezi tarafından sorgulandı. Ağrı düzeyi dinlenme, öksürük ve hareket durumundaki vizüel analog skala (VAS) (0-10) ile değerlendirildi. Morfin tüketimi, HKA talebi ve ek analjezik gereksinimi (VAS >4 ise im diklofenak) kaydedildi. Ayrıca, hastalar postoperatif 1.günde intraoperatif uyanıklık ve farkındalık açısından şu cümleler ile sorgulandı: '1. Uyumadan önce hatırladığınız en son şey neydi?' '2. Uyandığınızda hatırladığınız ilk şey neydi?' '3. İki arasında herhangi bir şey hatırlıyor musunuz?' '4. Anestezinin esnasında hiç rüya gördünüz mü?' (9).

İstatistiksel analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS ("Statistical Package for Social Sciences") for Windows version 13,0 programı kullanıldı. Nicel verilerin tanımlanmasında ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (en küçük-en büyük); nitel verilerin tanımlanmasında ise sayı ve yüzde kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesinde, paired t testi ve unpaired t testi, göstermeyen nicel değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesi Pearson Ki-Kare Analizi ve Fisher'in Kesin Ki-Kare Analizi ile yapıldı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Temmuz 2011-Temmuz 2012 tarihleri arasında, toplam 85 hasta çalışmaya alındı. Grup K'da 2, Grup T'de 3 olmak üzere toplam 5 hasta erken taburculuğa bağlı veri kaybı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Gruplar arasında, demografik veriler bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Anestezi indüksiyonu-doğum zamanı (Grup K 243,21±85 sn; Grup T 237,74±93,8 sn) ve uterus kesisi-doğum zamanı (Grup K 73,6±46,8 sn; Grup T 77,86±40,7 sn) açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Tüm hastalarda indüksiyon-doğum zamanı aralıkları 10 dakikanın altında iken uterus kesisi-doğum zamanı, ketofol grubundaki 2 hastada 180 saniyenin üstünde idi.

Başlangıç değeri hariç, KAH değerleri Grup K'da, Grup T'den daha düşüktü ve entübasyon sonrası, entübasyon sonrası 15. dk değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 2, Şekil 1). Grup içi karşılaştırmalarda, Grup K'da başlangıç değeri ile, entübasyon sonrası, entübasyon sonrası 5, 10, 15, 20, 25 ve 30. dakika değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Grup T'de ise bazal değer ile entübasyon sonrası, entübasyon sonrası 3 ve 15. dakikalar, ekstübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası 3. dakika değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 2).

Sistolik kan basıncı ve DKB açısından değerler ekstübasyon sonrası hariç, diğer ölçüm zamanlarında Grup K'da Grup T'den daha düşük olmakla birlikte, her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 3, Şekil 2, 3). Grup içi karşılaştırmalarda, SKB ve DKB açısından her iki grupta da başlangıç değeri ile, entübasyon

sonrası 3. dk hariç, tüm ölçüm zamanları arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 1. Demografik özellikler (ortalama±SS)

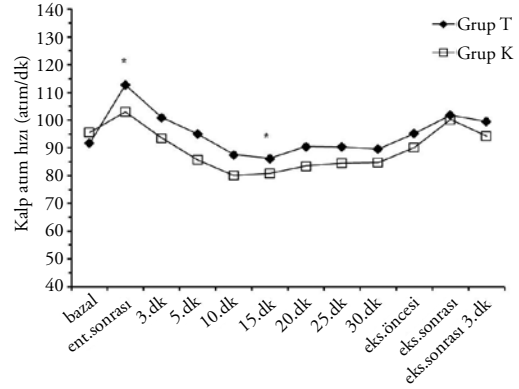
	Grup K (n=40)	Grup T (n=40)
Yaş (yıl)	28,55±4,60	29,68±4,20
Boy (cm)	161,98±6,55	161,28±5,21
Kilo (kg)	75,88±9,94	71,83±8,33
Vücut kitle indeksi (kg m ⁻²)	28,70±3,53	27,46±3,25

Tablo 2. Kalp atım hızı değerleri (ortalama±SS)

	Grup K (n=40)	Grup T (n=40)
Başlangıç	95,72±20,67	91,80±15,07
Entübasyon sonrası	103,07±24,46 [†]	112,77±17,22 [#]
Entübasyon sonrası 3. dk	93,67±18,46	101,05±20,31 [#]
Entübasyon sonrası 5. dk	85,87±17,23 [†]	95,10±20,05
Entübasyon sonrası 10. dk	80,17±16,64 [†]	87,62±15,55
Entübasyon sonrası 15. dk	80,85±16,09 [†]	86,23±15,47 [#]
Entübasyon sonrası 20. dk	83,50±17,25 [†]	90,58±12,64
Entübasyon sonrası 25. dk	84,60±16,56 [†]	90,43±13,65
Entübasyon sonrası 30. dk	84,71±15,68 [†]	89,63±13,87
Ekstübasyon öncesi	90,20±14,78	95,28±14,26
Ekstübasyon sonrası	100,25±17,64	101,92±17,11 [#]
Ekstübasyon sonrası 3. dk	94,33±17,52	99,65±17,27 [#]

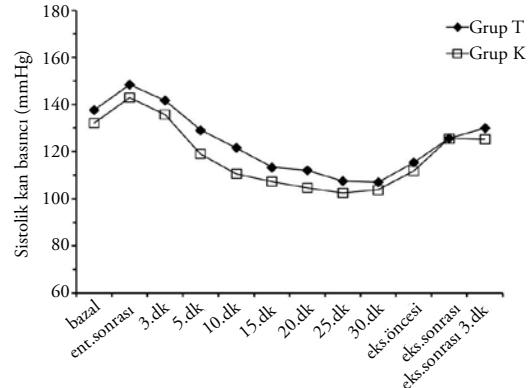
*Gruplar arası karşılaştırma p<0,05; [†]Grup K için grup içi karşılaştırma p<0,05;

[#]Grup T için grup içi karşılaştırma p<0,05



Şekil 1. Kalp atım hızı (atım/dk)

Grup T: Tiyopental Grup K: Ketofol



Şekil 2. Sistolik kan basıncı (mmHg)

Grup T: Tiyopental Grup K: Ketofol

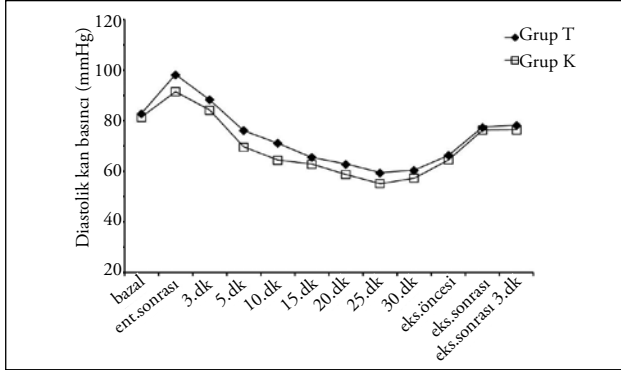
Tablo 3. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri (ortalama±SS)

	SKB		DKB	
	Grup K (n=40)	Grup T (n=40)	Grup K (n=40)	Grup T (n=40)
Başlangıç	132,10±13,88	137,66±16,36	81,50±10,35	82,92±11,97
Entübasyon sonrası	142,92±18,46 [†]	148,41±15,36 [#]	91,68±16,72 [†]	98,35±12,85 [#]
Entübasyon sonrası 3. dk	135,77±18,28	141,82±19,84	84,30±13,01	88,40±17,45
Entübasyon sonrası 5. dk	119±17,32 [†]	129,27±19,20 [#]	69,77±13,18 [†]	76,20±15,89 [#]
Entübasyon sonrası 10. dk	110,67±14,09 [†]	121,62±20,27 [#]	64,57±12,16 [†]	71,22±15,20 [#]
Entübasyon sonrası 15. dk	107,35±14,87 [†]	113,48±16,67 [#]	62,92±12,47 [†]	65,66±14,48 [#]
Entübasyon sonrası 20. dk	104,60±16,89 [†]	112,10±18,41 [#]	58,82±15,47 [†]	62,92±14,01 [#]
Entübasyon sonrası 25. dk	102,51±15,35 [†]	107,68±17,22 [#]	55,28±13,70 [†]	59,59±13,92 [#]
Entübasyon sonrası 30. dk	103,82±15,26 [†]	107,06±15,35 [#]	57,42±14,24 [†]	60,50±14,17 [#]
Ekstübasyon öncesi	111,80±15,16 [†]	115,57±17,65 [#]	64,62±14,01 [†]	66,42±17,45 [#]
Ekstübasyon sonrası	125,69±16,54 [†]	125,78±14,46 [#]	76,41±15,38 [†]	77,57±14,22 [#]
Ekstübasyon sonrası 3. dk	125,33±15,53 [†]	130,05±11,97 [#]	76,56±11,47 [†]	78,36±11,88 [#]

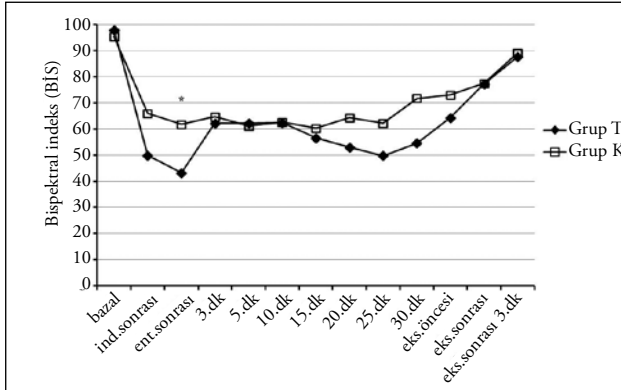
SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

[†]Grup K için grup içi karşılaştırma p<0,05; [#]Grup T için grup içi karşılaştırma p<0,05

Bispektral indeks değerleri Grup K'da sıklıkla daha yüksek olmakla birlikte, sadece entübasyon sonrası elde edilen değerler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (Şekil 4).



Şekil 3. Diyastolik kan basıncı
Grup T: Tiyopental Grup K: Ketofol

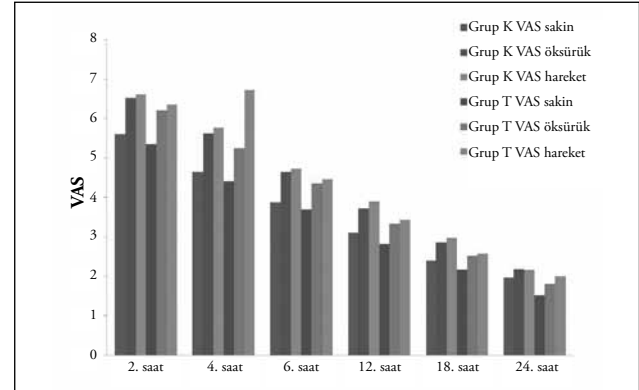


Şekil 4. Bispektral indeks (BİS)
Grup T: Tiyopental Grup K: Ketofol

Apgar skorlaması açısından 1. dakika skorunda gruplar arasında fark bulunmazken, 5. dakika değeri Grup K'da daha yüksek idi ($p=0,01$). Umbilikal arter kan gazı analizinde; pH değerinin Grup K'da daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,034$). Baz açığı değeri de ketofol grubunda daha yüksekti, fakat iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Diğer kan gazı değerleri arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 4).

Postoperatif ağrı skorları gruplar arasında benzerdi (Şekil 5). Buna karşı, 24 saatlik morfin tüketimi grup K'da daha yüksek bulundu ($p=0,008$). Hastaların HKA talebi ve ek analjezik ihtiyacı açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Postoperatif bulantı-kusma sıklığı, Grup K'da %35, Grup T'de %47,5 oranında idi. Hiçbir hastada solunum depresyonu ile karşılaşılmadı. Grup K'da 6 hasta kaşıntı, 20 hasta baş dönmesinden şikayet ederken, Grup T'de 2 hastada kaşıntı, 1 hastada idrar retansiyonu ve 22 hastada baş dönmesi görüldü (Tablo 6). Yapılan



Şekil 5. Vizüel analog skala (VAS)
Grup T: Tiyopental Grup K: Ketofol

Tablo 4. Fetüsle ilgili parametreler. Ortalama $\pm$ SS (en küçük-en büyük)

	Grup K	Grup T	p değeri
Apgar 1. dakika	6,77 $\pm$ 1,42 (4-10)	6,72 $\pm$ 1,41 (3-10)	0,87*
Apgar 5. dakika	9,07 $\pm$ 1,14 (6-10)	8,47 $\pm$ 1,08 (5-10)	0,01*
Umbilikal arter kan gazı			
pH	7,33 $\pm$ 0,08 (7,15-7,46)	7,27 $\pm$ 0,08 (7,02-7,39)	0,034*
PCO ₂ (mmHg)	40,70 $\pm$ 6,60 (27,3-50,7)	43,64 $\pm$ 6,57 (31-54,7)	0,17*
PO ₂ (mmHg)	27,85 $\pm$ 9,05 (19-56,5)	28,11 $\pm$ 19,38 (5-62,9)	0,95*
HCO ₃	21,37 $\pm$ 3,82 (14,9-28,6)	19,79 $\pm$ 4,40 (8,2-30,5)	0,23*
BE	-3,21 $\pm$ 4,29 (-11-3,9)	-5,68 $\pm$ 5,30 (-21,4-4,5)	0,11*

*Unpaired t testi

Tablo 5. Annenin morfin tüketimi, HKA talebi ve ek analjezik ihtiyacı. Ortanca (en küçük-en büyük) veya sayı (n) ve görülme oranları (%)

	Grup K (n=40)	Grup T (n=40)	p değeri
24 saatlik morfin tüketimi (mg)	40,25 (18-94)	31 (3,5-54,5)	0,008†
HKA* talebi	16,50 (1-160)	7 (1-73)	0,055†
Ek analjezik ihtiyacı	13 (%32,5)	12 (%30)	0,80*

*HKA=Hasta kontrollü analjezi, †Mann-Whitney U testi, ±Pearson Ki-Kare testi

Tablo 6. Postoperatif dönemde karşılaşılan yan etki sayı (n) ve görülme oranları (%)

	Grup K (n=40)	Grup T (n=40)	p değeri
Bulantı-kusma	14 (%35)	19 (%47,5)	0,25
Solunum depresyonu	0 (%0)	0 (%0)	-
Kaşıntı	6 (%15)	2 (%5)	0,26
İdrar retansiyonu	0 (%0)	1 (%2,5)	1,00
Baş dönmesi	20 (%50)	22 (%55)	0,65

sorgulamada hiçbir hastada farkındalık ile karşılaşılmadı; Grup T’de 1 hasta anestezi esnasında rüya gördüğünü ifade etti.

Tartışma

Sezaryen için anestezi indüksiyonunda kullanılan 1 mg kg⁻¹ ketofol (1:1), entübasyon sonrasında tiyopentalden daha az taşikardiye neden olurken, tiyopental ile benzer kan basıncı değerleri sağlamıştır. Ayrıca, ketofol ile fetüste pH daha iyi ve 5. dk Apgar skorları daha yüksek bulunmuştur. Bunun dışında, beklenenin aksine postoperatif maternal morfin tüketimini artırdığı tespit edilmiştir.

Sedoanaljezide daha az solunum depresyonu ve daha istikrarlı hemodinami sağlama, ketaminin analjezik etkisinden faydalanma ve yan etkileri azaltma amacı ile ketamin ve propofolün daha düşük dozlarda kombine edilmesi fikri doğmuştur. İki ilacın 23°C’de 1 saat boyunca aynı enjektörde partikül oluşturmamaları ve fiziksel olarak birlikte kullanılmaya uygun oldukları bulunmuştur (13). Yapılan çalışmalarda, acil servisteki kısa süreli işlemlerde, pediatrik olgularda ve rejyonal anestezide uygulanmış, güvenli ve etkili bir ajan olduğu ve hemodinamik istikrar sağlandığı ileri sürülmüştür (10-12). Bu çalışmalardan farklı olarak Smischney ve ark. (14) ketofol’ün genel anestezi indüksiyonu sonrası hemodinamik etkilerini araştırmış ve propofol ile karşılaştırmışlardır. Çalışmamızdan farklı bir karışım oranı ve dozda ketofolün (0,75 mg kg⁻¹ ketamin ve 1,5 mg kg⁻¹ propofol) kullanıldığı bu çalışmada kalp hızı, kan basıncı ve kardiyovasküler performansa ait parametreler değerlendirilmiştir. Propofolle karşılaştırıldığında, ketofolün özellikle ilk 10 dakikada daha az miyokard depresyonu ve vazodilatasyona neden olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ketofol, sezaryen için anestezi indüksiyonunda standart ve rutin ajan olarak düşünülen tiyopental ile karşılaştırıldı.

Ketaminin 0,5 mg kg⁻¹ ve üzeri dozlarda BIS değerlerini artırdığı bildirilmektedir (15-17). Philips ve ark. (18) acil servisteki ağırlı işlemlerde propofol ve ketofolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, ketofol ile daha yüksek BIS düzeyleri (61’e karşılık 77) elde etmişlerdir. Bu bilgiler ile uyumlu olarak, çalışmamızda yapılan BIS monitörizasyonunda ketofol ile BIS değerlerinin hafif hipnotik veya derin sedasyon düzeyinde (60-75) olduğu görüldü. Değerler, özellikle entübasyon sonrası anlamlı fark olmak üzere sıklıkla tiyopentalden daha yüksekti. Bu yüksek değerlere rağmen, ketofol grubunda hiçbir hastada farkındalık ile karşılaşılmadı. Anestezi tekniklerindeki gelişmelere rağmen, genel anestezi ile sezaryen uygulamalarında intraoperatif farkındalık insidansının %0,26 olduğu bildirilmiştir (2, 9). Bu sıklık doğrultusunda, ketofolün farkındalık üzerine etkisini belirlemek için daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

Genel anesteziye bağlı neonatal depresyon nedenleri, fizyolojik (maternal hipo-veya hiperventilasyon, aortokaval kompresyon) ve farmakolojik (indüksiyon ajanları, nöromusküler blokerler, düşük oksijen konsantrasyonu, inhalasyon ajanları, indüksiyon-doğum ve uterus insizyonu-doğum zamanı) nedenler olarak sınıflandırılmaktadır (8). İndüksiyon ajanları plasentayı geçerek ve uteroplazental kan akımını etkileyerek fetal etkilere neden olmaktadır. Barbitürat ve özellikle propofolün uteroplazental akımı azalttığı, ketaminin ise 1,5 mg kg⁻¹ ve altı dozlarda uteroplazental akımı değiştirmedığı bildirilmektedir. Yine 2 mg kg⁻¹’nin altındaki dozlarda uterus tonusunu arttırmamaktadır (19). Çalışmamızda ketofol, daha iyi pH değerlerine neden oldu. Ayrıca prognoz açısından önemli olan 1. dk skorunda değil ama nörolojik sonuç ile ilişkilendirilen 5. dk Apgar skoru açısından daha iyi değerler elde etmemizi sağladı. Bu sonuçlar doğrultusunda ketofolün fetal distres varlığında tiyopentale göre avantajlı olabileceği düşünülebilir.

Bir N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olan ketaminin opioid reseptörlerle de etkileştiği ve subanestetik dozda opioid analjezisini potansiyalize ettiği bildirilmektedir (20). Bunun sonucu olarak yapılan birçok klinik çalışmada subanestetik dozlarda kullanılan ketaminin postoperatif ağrı düzeylerini ve opioid tüketimini azalttığı ileri sürülmüştür (7, 21). Literatürde bu bilgiler ile çelişen veriler de mevcuttur (22-24). Bilgen ve ark. (22) sezaryende indüksiyon öncesi farklı dozlarda (0,25; 0,5; 1 mg kg⁻¹) kullandıkları ketamin ile plaseboya göre postoperatif ağrı düzeyleri ve morfin tüketimi açısından fark bulamamıştır. Bauchat ve ark. (25) 0,4 mg kg⁻¹ ketaminin akut dönemde ek bir yarar sağlamadığını, 2 hafta sonraki ağrı düzeylerini azalttığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, subanestetik dozun aksine anestetik dozda ketaminin naloksana benzer şekilde opioid reseptör inhibisyonunu geri çevirdiği, dolayısıyla yüksek dozda ketaminin antagonist aktivite gösterebileceği bildirilmiştir (20). Çalışmamızda kullandığımız ketamin dozu anestetik düzeyde olup, bu nedenle ketofol grubunda opioid tüketimi artmış olabilir. Bununla birlikte, 24 saatlik takip boyunca her iki grubun ağrı düzeyleri arasında fark bulunmamış olup, uzun dönem ağrı düzeyleri üzerine etkileri takip edilmemiştir.

Nagato ve ark.’ları, (26) yaptıkları hayvan çalışmalarında, propofolün GABA-A reseptör aktivasyonu aracılığıyla ketamine bağlı psikometrik aktiviteyi inhibe edebileceğini göstermiştir (27). Klinik çalışmalarda da ketofol ile psikometrik yan etki sıklığının azaldığı ileri sürülmektedir (10). Çalışmamızda da yan etkiler açısından iki grup arasında fark bulunmadı ve ketamine bağlı psikometrik etki ile karşılaşılmadı.

Çalışmamızda planlanan dozlara ek ketofol veya tiyopental ihtiyacı olmadı. Ketofol daha önceki çalışmalara benzer şekilde (1:1) oranında hazırlandı (10, 11, 28). Smischney ve ark. (14) araştırmalarına benzer şekilde farklı oran ve dozda ketamin ve propofol kombinasyonunun çalışma sonuçlarımıza göre daha istikrarlı hemodinami sağlayıp sağlamayacağı ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda hemodinami ve postoperatif analjezi ihtiyacı açısından daha düşük dozda ketamin kullanılması düşünülebilir. Ayrıca, ketofolün tek başına kullanılan propofol ve ketamine göre avantajlı olup olmadığının ileri çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamız ile ilgili diğer eksiklikler ise, ketofol ile farkındalık insidansı için hasta sayısının azlığı ve postoperatif uzun dönem ağrı düzeyi takibinin yapılmamış olmasıdır.

Sonuç

Sezaryen için anestezi indüksiyonunda 1 mg kg⁻¹ dozda ve (1:1) oranında kullanılan ketofolün, maternal ve özellikle fetal etkiler

açısından tiyopentale iyi bir alternatif olabileceğini; buna karşın, hastaların postoperatif analjezik ihtiyacı açısından iyi takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (Protokol No: 2011/85) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir - G.E.K., H.İ.T.; Tasarım - G.E.K., H.İ.T.; Denetleme - H.İ.T., N.G.; Kaynaklar - G.E.K.; Malzemeler - G.E.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.A., Y.Z.Ç.; Analiz ve/veya yorum - G.E.K., H.İ.T., S.Y.; Literatür taraması - A.A.; Yazı yazar - G.E.K.; Eleştirel İnceleme - N.G., M.D., M.Ö.E.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İnönü University School of Medicine (Protocol No: 2011/85).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Author Contributions

Concept - G.E.K., H.İ.T.; Design - G.E.K., H.İ.T.; Supervision - H.İ.T., N.G.; Funding - G.E.K.; Materials - G.E.K.; Data Collection and/or Processing - A.A., Y.Z.Ç.; Analysis and/or Interpretation - G.E.K., H.İ.T., S.Y.; Literature Review - A.A.; Writer - G.E.K.; Critical Review - N.G., M.D., M.Ö.E.

Kaynaklar

- David J Birnbach, Ingrid M Browne. Obstetric Anesthesia. In: Miller's Anesthesia. 6.baskı Ed: Miller RD, Çev Ed: Aydın D. İzmir 2010.p.2307-45.
- Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2009; 109: 886-90. [CrossRef]
- Nayar R, Sahajanand H. Does anesthetic induction for Cesarean section with a combination of ketamine and thiopentone confer any benefits over thiopentone or ketamine alone? A prospective randomized study. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 185-90.
- Wanna O, Werawatganon T, Piriyaikitphaiboon S, Taesiri B. A comparison of Propofol and Ketamine as Induction Agents for Cesarean Section. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 774-8.
- Dahl V, Spreng UJ. Anaesthesiology for urgent (grade 1) caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 352-6. [CrossRef]
- Krissel J, Dick WF, Leyser KH, Gervais H, Brockerhoff P, Schranz D. Thiopentone, thiopentone/ketamine, and ketamine for induction of anaesthesia in caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 115-22.
- Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma ML, Mainland PA, Gin T. Postoperative analgesic requirement after caesarean section: a comparison of anesthetic induction with ketamine or thiopental. *Anesth Analg* 1997; 85: 1294-8. [CrossRef]
- Datta S, Kodali BS, Segal S. Uteroplacental Blood Flow. In: Obstetric Anesthesia Handbook. 5th edition. New York: Springer Science+Business Media 2010.p.65-81.
- Paech MJ, Scott KL, Clavisi O, Chua S, McDonnell N. A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17: 298-303. [CrossRef]
- Andolfatto G, Willman E. A prospective case series of single-syringe ketamine-propofol (Ketofol) for emergency department procedural sedation and analgesia in adults. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 237-45. [CrossRef]
- Weatherall A, Venclovas R. Experience with a propofol-ketamine mixture for sedation during pediatric orthopedic surgery. *Paediatr Anaesth* 2010; 20: 1009-16. [CrossRef]
- Rapeport DA, Martyr JW, Wang LP. The use of "ketofol" (ketamine-propofol admixture) infusion in conjunction with regional anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 121-3.
- Trissl LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 1287-92.
- Smischney NJ, Beach ML, Loftus RW, Dodds TM, Koff MD. Ketamine/propofol admixture (ketofol) is associated with improved hemodynamics as an induction agent: A randomized, controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 94-101. [CrossRef]
- Sengupta S, Ghosh S, Rudra A, Kumar P, Maitra G, Das T. Effect of ketamine on bispectral index during propofol-fentanyl anesthesia: a randomized controlled study. *Middle East J Anesthesiol* 2011; 21: 391-5.
- Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 336-40. [CrossRef]
- Faraoni D, Salengros JC, Engelman E, Ickx B, Barvais L. Ketamine has no effect on bispectral index during stable propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 102: 336-9. [CrossRef]
- Phillips W, Anderson A, Rosengreen M, Johnson J, Halpin J. Propofol versus propofol/ketamine for brief painful procedures in the emergency department: clinical and bispectral index scale comparison. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010; 24: 349-55. [CrossRef]
- Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ. Maternal & Fetal Physiology & Anesthesia. In: Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, editors. *Clinical Anesthesiology* 4th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2008.p.874-89.
- Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? *Br J Anaesth* 2011; 107: 123-6. [CrossRef]
- Safavi M, Honarmand A, Nematollahy Z. Pre-incisional analgesia with intravenous or subcutaneous infiltration of ketamine reduces postoperative pain in patients after open cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Med* 2011; 12: 1418-26. [CrossRef]
- Bilgen S, Köner O, Türe H, Menda F, Fiçicioğlu C, Aykaç B. Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following Caesarean delivery: a prospective randomized study. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 442-9.
- Joseph C, Gaillat F, Duponq R, Lieven R, Baumstarck K, Thomas P, et al. Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 58-65. [CrossRef]
- Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005; 113: 61-70. [CrossRef]
- Bauchat JR, Higgins N, Wojciechowski KG, McCarthy RJ, Toledo P, Wong CA. Low-dose ketamine with multimodal postcesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20: 3-9. [CrossRef]
- Nagata A, Nakao S, Miyamoto E, Inada T, Tooyama I, Kimura H, et al. Propofol inhibits ketamine-induced c-fos expression in the rat posterior cingulate cortex. *Anesth Analg* 1998; 87: 1416-20. [CrossRef]
- Nakao S, Nagata A, Miyamoto E, Masuzawa M, Murayama T, Shingu K. Inhibitory effect of propofol on ketamine-induced c-Fos expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices is mediated by GABAA receptor activation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 284-90. [CrossRef]
- da Silva PS, de Aguiar VE, Waisberg DR, Passos RM, Park MV. Use of Ketofol for procedural sedation and analgesia in children with hematological diseases. *Pediatr Int* 2011; 53: 62-7. [CrossRef]