

KLİNİK ÇALIŞMA – ORIGINAL RESEARCH

MEKANİK VENTİLASYON UYGULANAN TAVŞANLARDA PROPOFOL İNFÜZYONUNUN METABOLİK VE BİYOKİMYASAL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATE OF METABOLIC AND BIOCHEMICAL EFFECTS OF INFUSION OF PROPOFOL IN RABBITS WHO UNDERGOING MECHANICAL VENTILATION

Burcu AKBAY, Banu AYHAN, Savaş YILBAŞ, Bayram KARATAŞ, Seda B. AKINCI, Fatma SARICAOĞLU, Ülkü AYPAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara

Hacettepe University Medical Faculty, Department Of Anesthesiology And Reanimation, Ankara, Turkey

ÖZET

Amaç: Uzun süreli propofol infüzyonuna bağlı olarak; laktik asidoz, lipidemik plazma, pankreatit ve kalp yetmezliği gibi durumlar gözlenebilir. Nadir görülen; ancak ölümcül olabilen bu klinik durum, Propofol İnfüzyon Sendromu (PRIS) olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada; uzun süreli propofol infüzyonu ile sedasyonu sağlanan, mekanik ventilasyon uygulanan tavşanlarda, propofol infüzyonunun metabolik ve biyokimyasal parametrelere etkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda 12 adet, 2500-3500 gr, 3-4 aylık, erkek, Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. Ksilazine ve atropin premedikasyonundan sonra; ketaminle anestezi indüksiyonu sonrası trakeotomi açıldı ve ventilatöre bağlandı. Grup 1 (Pİ + Serum fizyolojik, n:6)'e dahil edilen tavşanlara; %2'lik propofol, 20 mg kg⁻¹ saat⁻¹, infüzyon şeklinde uygulandı. Grup 2 (Sevofluran + Serum fizyolojik, n:6)'ye dahil edilen tavşanlara; 4 lt dk⁻¹ %100 oksijen içersinde, %1,5'lik sevofluran ile inhalasyon anestezisi uygulandı. Sedasyon seviyeleri 30 dk.'da bir değerlendirildi; sedasyon seviyesi (BİS değeri 40-60 arasında), klinik veya vital bulgulara göre propofol infüzyon hızı ve sevofluranın %100 oksijen içindeki yüzdesi değiştirildi. Tüm vital bulguları (kalp hızı, invaziv arter basıncı, SpO₂, vücut ısı, BIS değerleri ve idrar çıkışı) 15 dk'da bir takip edildi. Arterial kan gazı analizi 2 saat arayla, diğer tüm serum biokimya testleri için ise 12 saat arayla kan örnekleri alındı. Her iki gruptaki deneklere uygulanan anestezi yöntemine, denekler ölene kadar veya 24 saat süresince devam edildi.

Bulgular: Çalışmamızda iki grup karşılaştırıldığında; propofol grubunda, sevofluran grubuna göre; kolesterol, trigliserit ve VLDL değerlerinde, 12. ve 24. saatlerde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Propofol grubunda, sevofluran grubu ile karşılaştırıldığında; CK-MB değerlerinde 24. saatte, myoglobülin ve amilaz değerlerinde ise 12. saatte, daha fazla artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca; propofol grubundaki deneklerde sevofluran grubundakilere göre; sodyum değerlerinin düşük, potasyum ve fosfor değerlerinin ise yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Sağlıklı hayvanlarda, ventilasyon uygulanarak, yüksek doz propofol ile oluşturulmuş bu model; kritik hastalığı nedeni ile mekanik ventilatöre bağlanmış yoğun bakım hastalarını birebir yansıtmaya da; propofol infüzyonunun metabolik ve biyokimyasal etkilerinin mekanizmasının açığa çıkarılması ve oluşabilecek PRIS sendromuna benzer tabloların tedavisine yönelik ajanların denenmesi amacıyla model olarak kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Propofol; Sevofluran; Propofol İnfüzyon Sendromu; Sedasyon

SUMMARY

Objective: The clinical condition which is a result of long-term infusion of propofol defined as Propofol Infusion Sendrome (PRIS) is a rare syndrome which can lead to lactic acidosis, lipemic plasma, pancreatit and cardiac failure and is often fatal. In our study, we aimed to evaluate metabolic and biochemical effects of infusion of propofol for long term sedation of rabbits undergoing mechanical ventilation.

Methods: 2500-3500 gr weight, 3-4 months, male, white 12 New Zealand rabbits were used in the study. After the rabbits were premedicated with xylazine and atropine, after induction with ketamine, rabbits were opened tracheostomy and were connected the ventilator. Group 1 (PI + Saline, n:6): In this group 2% injectable lipid solution of propofol infused to animals at a rate of 20 mg⁻¹ kg⁻¹ hr. Group 2 (Sevoflurane + Saline, n:6): In this group inhalation anesthesia with 1.5% sevoflurane in 100% oxygen of 4 L⁻¹ min was started. The sedation levels of all animals were evaluated for every 30 minutes; sedation level (BIS level is between 40-60), the propofol infusion rate and sevoflurane percentage in 100% O₂ were changed according to clinical or vital signs. All their vital signs (heart rate, invazive arterial pressure, SpO₂, body temperature, BIS values and urine output) were observed for every 15 minutes. Arterial blood gases analysis were obtained every 2 hours and other biochemical parameters were obtained every 12 hours. Anesthesia methods used in the animals in all groups were continued until the animals died or during 24 hours.

Results: In this study we found that; when compared to two groups; in the propofol group; levels of cholesterol, trigliserid and VLDL were higher than in the sevoflurane group at 12th and 24th hours. Levels of CK-MB at 24th hours, myoglobuline and amylase levels at 12th hours in the propofol group were higher than in the sevoflurane group. We observed that rabbits who were in the propofol group had decreased sodium levels and increased potassium and phosphorus levels statistically.

Conclusion: Although this model which was created with high doses propofol in healty animals who undergoing mechanical ventilation, is not a reflection of the intensive care patients who had mechanical ventilation for treatment of critical illness, it can be used to become known biochemical and metabolic mechanism of infusion of propofol. So that the mechanism can be used for investigate the treatment models for occur ability of like PRIS syndrome treatment.

KEY WORDS: Propofol; Sevoflurane; Propofol Infusion Syndrome; Sedation

GİRİŞ

Sık kullanılan intravenöz anestezik bir ajan olan propofol; anestezi indüksiyonu, idamesi ve yoğun bakımlarda mekanik ventilasyonda izlenen hastaların sedasyo- nunda kullanılır.

Propofol infüzyon sendromu (PRİS); nadir fakat ölümcül olabilen ve tedavisi tam olarak bilinmeyen bir sendromdur (1-4). İlk olarak 48 saatten uzun süreli ve 4 mg kg⁻¹ saat⁻¹'den yüksek dozda propofol tedavisi uygulan- an kritik olarak hasta çocuklarda tanımlanmasına rağmen; daha sonra erişkinlerde de ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (1-3).

PRİS'e neden olan faktörler tam olarak bilinmese de; son dönemdeki araştırmalar propofolün mitokondri- yal solunum zinciri üzerindeki etkilerine yoğunlaşmıştır. Propofol uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye giri- şine aracılık eden karnitin palmitoil transferaz I (CPT-1) enzimini inhibe eder, bunun yanında, mitokondriyal elektron transport zincirindeki kompleks II'yi inhibe ederek beta-oksidasyonu bozar (2). Sonuç olarak serbest yağ asitleri mitokondri membranını geçemez ve düşük enerji üretimi kritik hastadaki yüksek enerji düzeyini karşılayamaz (2,5). PRİS'nun nadir görülmesi doğumsal mitokondriyal yağ asidi oksidasyon defekti gibi genetik predispozan faktörlerin suçlanan faktörler arasında dü- şünülmüne neden olmuştur (1-4). Risk altındaki hastalar- daki genetik belirteçlerin ortaya konması için PRİS'ndan

kurtulan hastalardaki çok çeşitli ve çok sayıdaki genetiksel mitokondriyal defektlerin araştırılarak monitörize edilmesi gereklidir (6-7). Bir vaka raporunda, karbonhidrat alımının düşük oluşunun PRİS için bir risk faktörü olduğu; çünkü karbonhidrat miktarı düşük olduğunda enerji gereksinimi- nin lipoliz ile sağlandığı ve bu durumun serbest yağ asitle- rinin birikimini artırdığı bildirilmiştir (8).

PRİS'te akut olarak bozulan beta oksidasyonun kli- nik bulguları genellikle ajitasyon, oryantasyon bozuklu- ğu, bilinç kaybı, halüsinasyon gibi akut nörolojik belirti- lerle başlar ve bu erken bulgular propofolün sedatif etki- si ile baskılanabilir. Geç dönemde ise mitokondriyal so- lunumsal fonksiyon bozukluğuna bağlı hücreyel hipok- siye ait ciddi bulgular ortaya çıkar (9). Sonuçta hastalar- da; ciddi metabolik asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yet- mezliği ve kardiyak yetmezlik ile karakterize bir tablo gelişir. PRİS'in tedavisi nonspesifiktir (5) ve semptom- ların tedavisine yöneliktir (5).

Bu çalışmada bizim amacımız; sağlıklı hayvanlarda ventilasyon uygulanarak, uzun süreli ve yüksek doz pro- pofol infüzyonunun, metabolik ve biyokimyasal etkileri- ni değerlendirmektir. Böylelikle; propofolün günümü- zde yoğun bakımlarda sedasyon amacıyla yaygın olarak kullanılan bir ilaç olması nedeniyle; oluşabilecek PRİS veya PRİS'e benzer tabloların daha iyi anlaşılabilmesini amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM (9-10)

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Biyokimya AD, Deney Hayvanları Laboratuvarı, Cerrahi Araştırmalar Ünitesi ve Metabolizma Laboratuvarı'nın işbirliği ile düzenlenmiştir.

Deneklerin Bakımı

Bu çalışmada; 12 adet 2500-3500 gr ağırlığında, 3-4 aylık, sağlıklı, erkek, beyaz Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. Hayvanlar deney süresince; 12 saat gece-12 saat gündüz düzenli döngüsel ritmi olan, $21^{\circ}\text{C} \pm 1$ sıcaklık altındaki denek barınaklarında tek tek, tel kafeslerde tutuldu ve tüm deneklere standart bir beslenme düzeni (Yeterli selüloz içeren Laboratuvar Tavşan Yemi, Optima, Türkiye ile günde 50 g kg^{-1} yem tüketimi ve 50-150 ml kg^{-1} su tüketimi) uygulandı.

Deneklerin Hazırlanması (Resim 1)

Gece boyunca açlığın ardından denekler; ksilazine (5 mg kg^{-1} , im), (Alfazyne %2 Enjektabl, Alfasan International B.V., Hollanda) ve atropin (0,05 mg kg^{-1} , im) (Atropin Sülfat, Galen İlaç, İstanbul) ile premedike edildi ve 20 dk. sonra ketamin hidroklorür (50 mg kg^{-1} , im) (Ketalar Flakon, Pfizer, İstanbul) ile anestezi induksiyonu yapıldı.



Resim 1. Deneklerin Hazırlanması

Premedikasyon ve induksiyonda kullanılan ajanlar intramüsküler yolla bacağın arka tarafından uygulandı. Anestezi induksiyonunun ardından deneklere trakeostomi açıldı ve denekler iç çapı 3,5 mm olan endotrakeal tüpler yardımıyla denekler için tasarlanmış ventilatör (Harvard Aparatus, Inspira ASV, Kanada) ile trakeostomiden ventile edilmeye başlandı. Ventilatörün başlangıç ayarları (Ventilatör modu: Pressure control mod); solunum sayısı 30 soluk dk^{-1} , tepe inspiratuar basınç: 12 cmH_2O , inspiratuar trigger: -2 cmH_2O , 4 lt dk^{-1} %100 oksijen ve başlangıç FiO_2 : % 40-45 şeklinde; tidal volü-

mü yaklaşık olarak 10-14 ml kg^{-1} 'yı sağlayacak şekilde ayarlandı.

Denekler; 5 elektrotlu EKG, invaziv arteriyel kan basıncı, saturasyon probu, ısı probu ve bispektral indeks (BİS) (BİS VİSTA Monitoring System, Aspect Medical Systems Inc., Amerika Birleşik Devletleri) ile alna yerleştirilen elektrotlar yardımıyla monitörize (BeneView T5 Hasta Monitörü, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronic CO. LTD., China) edildi. EKG elektrotları hayvanların omuz ve üst bacak lateral bölümüne yerleştirildi. Uygun saha temizliğinin ardından, hayvanların kulak arter ve venleri 22-24 gauge polietilen kateterler (32 ml dk^{-1} , B-CAT2, Bıçakçılar LTD, İstanbul, Türkiye, Netherlands) ile kateterize edildi. Vücut ısı değerleri rektal ısı probu (BeneView T5 Hasta Monitörü, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronic CO. LTD., China) kullanarak ölçüldü. Mesane kateterizasyonu 10 CH foley kateter (Kendall Curity Foley Catheters, Tyco Healthcare, İngiltere) ile yapıldı. Denekler; vücut sıcaklığının korunması amacıyla ısıtma düzenekli masalara yerleştirildi ve izotermik örtü (Temperature Management Unit Model 505, Bair Hugger Therapy, Amerika Birleşik Devletleri) ile örtüldü. Her 6 saatte bir vücut pozisyonları değiştirildi. Her deneye 100 İÜ enoksiparin (Clexane, Sanofi Aventis, Fransa) ile trombozis profilaksisi için subkutan olarak 12 saatte bir uygulandı.

Çalışma Grupları:

Denekler; hazırlık aşamasından sonra, her grupta 6 adet tavşan olacak şekilde randomize (basit randomizasyon yöntemi ile) olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki gruba dahil olan deneklerden, çalışmadaki biyokimyasal ve metabolik parametreler için bazal kanlar alındıktan sonra;

Grup 1 (Pİ + Serum fizyolojik, n:6): 20 mg kg^{-1} st^{-1} , %2'lik propofolün (soya fasülyesi yağı, gliserol, yumurta lesitini) (Propofol 2% Fresenius, Fresenius Kabi, Avusturya.) perfüzör (Perfusor Compact, B Braun, Almanya) ile infüzyonuna başlandı. Ayrıca bu gruptaki deneklere, propofol infüzyonu ile eş zamanlı başlayacak şekilde %0,9'luk NaCl solüsyonu (İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri, İstanbul) i.v. yoldan kan örnekleri alınmasını takiben uygulandı.

Grup 2 (Sevofluran + serum fizyolojik, n:6): 4 lt dk^{-1} %100 oksijen içinde %1,5 oranında sevofluran (Sevofluran Likid, Abbott Laboratories, İngiltere) ile inhalasyon anestezisi başlandı ve eş zamanlı başlayacak şekilde %0,9'luk NaCl solüsyonu (İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri, İstanbul) i.v. yoldan kan örnekleri alınmasını takiben uygulandı.

Tüm gruptaki deneklerde belirlenen anestezi süresi 24 saat olmasına rağmen; bazı denekler 24 saatten daha

erken öldüklerinden; kullanılan anestezi yöntemine; denekler ölene kadar veya 24 saat süresince devam edildi.

Deneyin yapılış protokolü

Çalışmadaki tüm deneklerin sedasyon seviyesi 30 dakikada bir değerlendirildi; sedasyon seviyesi (BİS değeri 40-60 arasında) (11), klinik veya vital bulgulara göre propofol infüzyon hızı ($5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$ artırıp, azaltılarak) ve sevofluranın %100 oksijen içindeki yüzdesi (%1 artırıp, azaltılarak) değiştirildi.

Deney süresince saat başı; her hayvanın kaybettiği sıvı miktarı hesaplandı (idrar volümü + kan örneği için alınan kan volümü = total ilaç volümü + salin volümü + %6 hidroksietil nişasta volümü); kan kayıpları izotonik sodyum klorür solüsyonunda %6 hidroksietil nişasta (HES 130/0,4) (Voluven %6, Fresenius Kabi, Almanya) ile, diğer sıvı kayıpları ise %0,9'luk sodyum klorür solüsyonu ile karşılandı. Sıvı tedavisi düzenlenirken deneklere verilen total ilaç volümü gözönünde bulunduruldu ve saatlik olarak verilmesi gereken total sıvıdan düşüldü. Glukoz düzeyi normal sınırların (75-140 mg/dl) altında olduğu zaman sıvı tedavisi için %0,9'luk sodyum klorür yerine %5 dekstroze (%5 Dekstroze Sudaki Solüsyonu, Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri, İstanbul) solüsyonu kullanıldı. Kan şekeri 140 mg/dl üzerinde olduğunda i.v. insülin enjeksiyonları (Actrapid HM, Novo Nordisk A/S, Danimarka) ile kontrol altına alındı.

Başlangıç ayarlarından sonra arteriyel kan gazı değerlerine göre pH 7,35-7,45, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) 30-40 mmHg, satürasyon değeri (SpO_2) %95'in üzerinde veya parsiyel oksijen basıncı (PO_2) 90 mmHg'in üzerinde olacak şekilde ventilatör ayarları değiştirildi ve metabolik asidoz oluştuğunda ($\text{pH} < 7,25$ ve Bikarbonat $< 15 \text{ mEq/L}$) sodyum bikarbonat (Sodyum Bikarbonat %8,4, Galen İlaç, İstanbul) yapılarak (30 ml, %8,4'lük NaHCO_3 , 1 saatte gidecek şekilde) pH 7,35-7,45 aralığında sabit tutuldu. Elektrolit seviyeleri gerektiğinde düzeltildi.

24 saatin sonunda hala yaşayan deneklere; yüksek doz (60 mg kg^{-1}) ketamin hidroklorür ile ötenazi yapıldı.

Veri Toplama

Tüm deneklerin; kalp hızı, sistolik-diastolik ve ortalama arter basınçları, SpO_2 , vücut ısı, BIS değerleri ve idrar çıkışları; 24 saatin sonuna kadar ya da deneklerin ölümüne kadar, 15 dk'da bir kaydedildi. Tüm deneklerin, kulak arterlerinin kanülasyonu yapıldıktan hemen sonra; arteriyel kan gazı analizi (pH, PCO_2 , PO_2 , bikarbonat, O_2 saturasyonu, potasyum, sodyum, kalsiyum, glukoz, baz açığı, hemoglobulin, hematokrit, laktat) için heparinli enjektörlere; elektrolit değerleri, metabolik parametreler (Sodyum, potasyum, klor, fosfor, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz,

gamaglutamin transferaz, laktat dehidrogenaz, total protein, albumin, globulin, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, kolesterol, trigiserid, amilaz, kreatin kinaz, CK-MB, kardiyak troponin T, miyoglobulin) için uygun tüplere kan alındı ve bu değerler bazal değerler olarak kabul edildi. Tüm deneklerde; arteriyel kan gazı analizi 2 saat arayla, diğer tüm testler ise 12 saat arayla tekrar edildi. Deneklerden kan analizleri için alınan toplam örneklem miktarı 7 ml'dir (0,5 ml kan gazı, geri kalanı ise biyokimyasal analiz için).

Deneklerin Sedasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Tüm deneklerin sedasyon seviyesi her 30 dakikada bir refleks cevaba bağlı olarak değerlendirildi. Deneğin anesteziden uyanmasına ait klinik belirtilerin (kalp hızında ve/veya arteriyel kan basıncında %25 artış, hayvanın solunum sayısında artış, BIS değerlerinde yükselme, göz kapağı ve pedal refleksin ortaya çıkması) oluşması durumunda, bu değerlendirme daha önce yapıldı (11). Deneği istenen sedasyon seviyesinde tutabilmek amacıyla; propofol yüzdesi $5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ st}^{-1}$, sevofluranın yüzdesi ise %1'lik basamaklarla artırıp azaltıldı.

İstenilen sedasyon seviyesine ait kriterler (11):

BİS Değeri	40-60
Refleks	Cevap
Göz kapağı	Yok
Kornea	Var
Yutkunma	Yok
Ön ayak çekme	
Hafif ve orta derecede ağırlı uyaran ile	Yok
Şiddetli ağırlı uyaran ile	Var
Ayak çekme	
Hafif ve orta derecede ağırlı uyaran ile	Yok
Şiddetli ağırlı uyaran ile	Var

Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi:

Çalışmada bakılan parametreler için uygun tüplere alınan kanlar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi ve burada 4000/dakika devirde 7 dakika soğutmalı santrifüj cihazında (Hettich Zentrifugen, Rotina 48R, Almanya) santrifüj edilerek serum elde edildi. Çalışmadaki biyokimyasal parametreler elde edilen bu serumda ölçüldü.

Üre, fosfor, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamin transferaz, laktat dehidrogenaz, total protein, albumin, globulin, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, kolesterol, trigiserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), amilaz ve kreatin kinaz parametrelerinin ölçümü fotometrik yöntem ile otoanalizatörün (Roche Cobas Integra 800, Roche Diagnostics, Almanya) ilgili parametrelere ait ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺), klor (Cl⁻) parametreleri potansiyometrik ölçüm yöntemiyle ilgili cihazın (Roche Cobas Integra 800, Roche Diagnostics, Almanya) İyon Selektif Elektrot (ISE) ünitesi kullanılarak ölçüldü.

CK-MB, kardiyak troponin T, miyoglobulin parametreleri elektrokimyasal luminesans teknolojisi ile ilgili cihazın (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Almanya) reaktifleri kullanılarak (Roche Cobas Elecsys Myoglobulin, Roche Cobas Elecsys Troponin-T, Roche Cobas Elecsys CK-MB) ölçüldü.

Kan Gazı Parametrelerinin Ölçülmesi:

Heparinli enjektörlere alınan kan örneklerinde pH, PCO₂, PO₂, laktat, bikarbonat (HCO₃⁻), baz açığı, oksijen saturasyonu, hematokrit, kalsiyum, glukoz seviyelerinin analizi için kan gaz/elektrolit/metabolit/koagülasyon/ko-oksimeetre analizcisi (GEM Premier 3000/ Instrumentation Laboratory, Milano, İtalya) kullanıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen tüm veriler SPSS 13.0 programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan sayısal veriler iki grup arasında karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile incelendi. Grup içinde tekrarlayan ölçümlerde bazal değer ile diğer zamanların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri, ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SD) şeklinde gösterilmiştir. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan deneklerin ağırlıkları, 2100 ile 3300 gram arasında değişmiştir. Propofol ve Sevofluran grupları arasında, denek ağırlıkları (gr) açısından karşılaştırıldığında; her iki grupta da anlamlı fark bulunmamıştır (Propofol: 2483 $\pm$ 222,86 gr. ve Sevofluran: 2850 $\pm$ 361,94, $p=0,065$). Propofol grubuna sedasyon süresi boyunca verilen propofol miktarları (mg) 1800 mg ile 2740 mg arasında değişmiştir ve bu değerler grup

içinde istatistiksel olarak farklı değildir. Deney sırasında; pik propofol infüzyon hızımız: 108,4 mg kg⁻¹ st⁻¹ $\pm$ 2,6 değerlerine ulaşmıştır. Ama propofol grubunda, farklı yaşam sürelerine sahip deneklerde, farklı BIS ve sedasyon seviyelerine göre propofol dozları ayarlanmış olsa da, propofol dozlarında grup içi karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

Deneklerin, deneyin başlangıcında belirlenen yaşam süresi 24 saat olarak saptanmasına rağmen; hepsi 24 saat yaşatılamamıştır. Propofol grubundaki deneklerimizin yaşam süreleri, 19,33 $\pm$ 2,73; sevofluran grubundaki deneklerin ise, 20,33 $\pm$ 2,25 saattir. Propofol grubundaki hiçbir deneye ötenazi uygulanmamıştır. Sevofluran grubunda ise; sadece 1 denek 24 saat yaşamış ve bu deneye 24 saat sonunda ötenazi uygulanmıştır. Sevofluran grubundaki deneklerin muhtemel ölüm nedeni; kardiyak arresttir. İlk önce aritmi ve arkasından ciddi hipotansiyonun sonrasında deneklerde arrest gelişmiştir. Propofol grubundaki deneklerin ölüm nedenin; klinik ve vital bulgularla desteklendiğinde, akut akciğer ödemi olduğu düşünülmektedir. Bu gruptaki deneklerde önce oksijen saturasyonu düşmüş; arkasından tüp içinden pempe köpüklü balgam gelen denekler; sonrasında havalandırılmamış ve kardiyak arrestle kaybedilmişlerdir.

Propofol ve Sevofluran grubu gruplar arası ve grup içi ortalama kan basınçları (mmHg) açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası ortalama kan basınçları benzer bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda Propofol grubunda 16. ve 18. saatlerde başlangıca göre anlamlı düşüş bulunmuştur (Propofol bazal: 69,67 $\pm$ 9,58, 16. sa: 45,17 $\pm$ 14,13; $p=0,046$, 18.sa: 44,60 $\pm$ 15,99; $p=0,043$). Sevofluran grubunda grup içi anlamlı fark yoktur (Tablo 1). Propofol ve Sevofluran grubu, gruplar arası ve grup içi kalp hızları (vuru/dk) açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası kalp hızları Propofol grubunda Sevofluran grubuna göre 6. ve 12. saatlerde anlamlı olarak az ve 14. saatte ise yüksek bulunmuştur (6. sa $p= 0,01$; 12. sa $p= 0,041$ ve 14. sa $p= 0,026$). Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta başlangıca göre fark bulunmamıştır ($p=0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Propofol ve Sevofluran grubunun ortalama kan basınçlarının (mmHg) bazale göre grup içi karşılaştırılması

Ortalama Kan Basıncı (mmHg)		0.saat	2.saat	4.saat	6.saat	8.saat	10.saat	12.saat	14.saat	16.saat	18.saat
Propofol	Ort.	69,67	60,83	55,50	63,17	66,50	77,00	65,17	55,83	45,17	44,60
	SS	9,58	14,50	16,72	17,67	22,04	19,33	15,56	12,89	14,13	15,99
	p		0,248	0,141	0,463	0,600	0,600	0,600	0,116	*0,046	*0,043
Sevofluran	Ort.	73,67	65,50	63,50	67,50	64,67	71,83	69,83	58,33	64,00	57,67
	SS	14,21	9,29	15,51	14,98	9,58	11,75	13,61	12,24	16,86	17,76
	p		0,463	0,225	0,463	0,400	0,750	0,463	0,116	0,463	0,109

†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p < 0,05$)

‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p < 0,05$)

Tablo 2. Propofol ve Sevofluran grubunun kalp hızlarının (vuru.dk⁻¹) gruplar arası karşılaştırılması

Kalp Hızı (vuru/dk)	Propofol		Sevorane		p
	Ort.	SS	Ort.	SS	
0.saat	195,00	24,05	230,50	23,59	0,106
2.saat	199,50	12,76	231,50	10,19	0,180
4.saat	201,17	17,67	221,50	15,72	0,132
6.saat	215,17	15,07	219,33	25,78	*0,015
8.saat	205,67	15,67	230,83	24,38	0,240
10.saat	214,50	21,58	217,83	32,77	0,065
12.saat	215,67	16,50	217,33	34,22	*0,041
14.saat	219,50	37,59	206,67	38,26	*0,026
16.saat	206,00	61,21	208,50	36,80	0,093
18.saat	199,60	75,57	201,00	48,53	0,247

*:Propofol ve Sevofluran grupları arasındaki karşılaştırma (p<0,05)

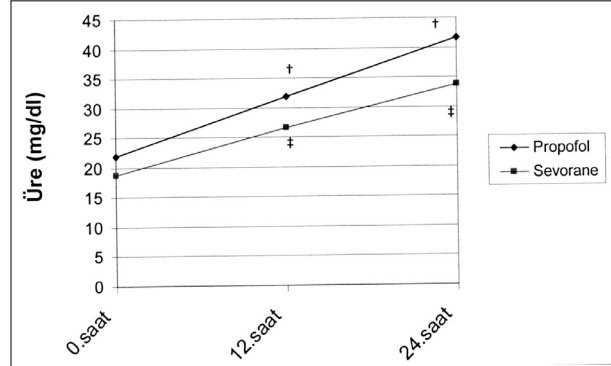
Tablo 3. Propofol ve Sevofluran grubunun arteriyel kan gazı pH'larının bazale göre grup içi karşılaştırılması

Kan Gazı pH		0.saat	2.saat	4.saat	6.saat	8.saat	10.saat	12.saat	14.saat	16.saat	18.saat
Propofol	Ort.	7,43	7,44	7,40	7,41	7,38	7,35	7,37	7,23	7,21	7,08
	SS	0,15	0,17	0,12	0,10	0,08	0,12	0,12	0,15	0,17	0,16
	p		0,751	0,344	0,344	0,345	*0,028	*0,027	*0,028	*0,028	*0,043
Sevofluran	Ort.	7,39	7,40	7,41	7,39	7,39	7,38	7,38	7,32	7,27	7,25
	SS	0,18	0,15	0,09	0,08	0,09	0,11	0,16	0,17	0,19	0,23
	p		0,345	0,344	0,753	0,917	0,786	0,917	0,249	0,115	0,116

†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması (p<0,05)

Gruplar arası ve grup içi arteriyel kan gazı pH'ları karşılaştırıldığında; gruplar arası arteriyel kan gazı pH'ları benzer değerlerde bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda Propofol grubunda arteriyel kan gazı pH'ları 10., 12., 14., 16. ve 18. saatlerde başlangıca göre anlamlı olarak azalmıştır (10 sa p= 0,028, 12. sa p= 0,027, 14. sa p= 0,028, 16. sa p= 0,028 ve 18. sa p= 0,043). Sevofluran grubunda ise grup içi fark bulunmamıştır (p=0,05) (Tablo 3). Gruplar arası ve grup içi arteriyel kan gazı laktat değerleri (mmol/l) açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası arteriyel kan gazı laktat değerleri benzer bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta başlangıca göre benzer bulunmuştur (p=0,05).

Gruplar arası ve grup içi üre (mg/dl) ve kreatinin (mg/dl) değerleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası serum üre değerleri benzer bulunmuştur (p=0,05). Grup içi karşılaştırmalarda, Propofol ve Sevofluran gruplarında serum üre değerleri 12. ve 24. saatte; başlangıca göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (12. sa p= 0,028 ve 24. sa p= 0,028) (Şekil 1). Gruplar arası serum kreatinin değerleri her iki grupta benzer bulunmuştur (p=0,05). Grup içi karşılaştırmalarda Propofol grubunda serum kreatinin değerleri 12. ve 24. saatte başlangıca göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (12. sa p= 0,028 ve 24. sa p= 0,030) (Şekil 2).

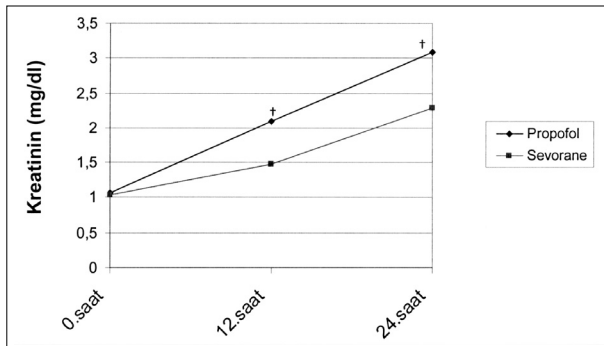


†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması (p<0,05)

‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması (p<0,05)

Şekil 1. Propofol ve Sevofluran grubunun serum üre (mg/dl) değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

Gruplar arası ve grup içi kolesterol (mg/dl), trigliserit (mg/dl), ve VLDL (mg/dl), değerleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası serum incelemelerinde, Propofol grubunda Sevofluran grubuna göre kolesterol değerlerinde 12. ve 24. saatte (12. sa p= 0,009 ve 24. sa p= 0,002), trigliserit ve VLDL değerlerinde 12. saatte anlamlı artış bulunmuştur (p= 0,002 ve p= 0,002). Grup içi karşılaştırmalarda; kolesterol ve trigliserit değerlerinde;



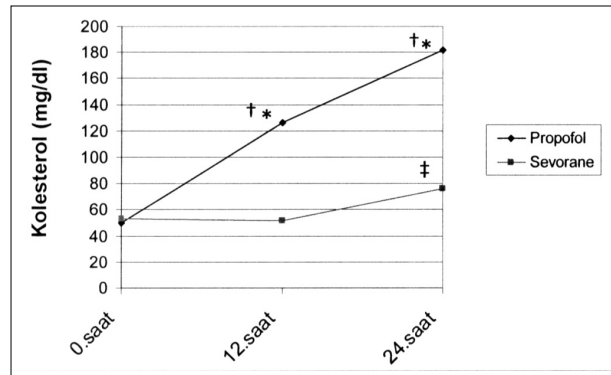
†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması (p<0,05)

Şekil 2. Propofol ve Sevofluran grubunun serum kreatinin (mg/dl) değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

Propofol grubunda 12. ve 24. saatte (12. sa p= 0,030 ve p= 0,028; 24. sa p= 0,028 ve p= 0,032), Sevofluran grubunda ise 24. saatte başlangıca göre anlamlı artış saptanmıştır (p= 0,046 ve p= 0,026). Propofol grubunda serum VLDL değerlerinde başlangıca göre 12. ve 24. saatte anlamlı artış saptanırken (12. sa p= 0,024 ve 24. sa p= 0,030); Sevofluran grubunda grup içi fark bulunmamıştır (p= 0,05) (Şekil 3).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, HDL ve LDL değerlerinde değişiklik bulunmamıştır (p=0,05). Grup içi karşılaştırmalarda; HDL ve LDL değerlerinde, Propofol (12. sa p= 0,026 ve 0,024; 24. sa p= 0,044 ve 0,028) ve Sevofluran grubunda (12. sa p= 0,028 ve 0,026; 24. sa p= 0,046 ve 0,028) 12. ve 24. saatte başlangıca göre anlamlı bir düşüş bulunmuştur (Şekil 4).

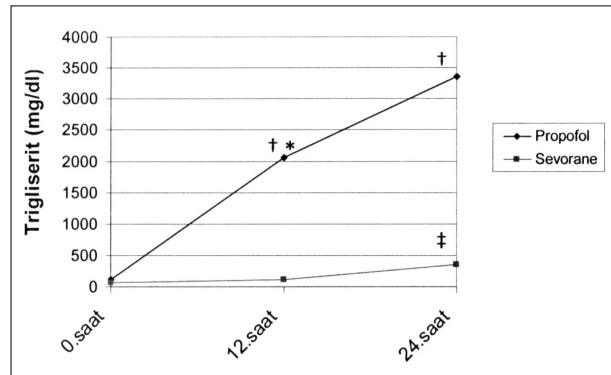
Gruplar arası ve grup içi CK-MB (ng/ml), miyoglobulin (ng/ml) ve troponin T (ng/ml) değerleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası incelemelerinde, Propofol grubunda CK-MB değerlerinde 24. saatte (p= 0,015) ve miyoglobulin değerlerinde 12. saatte (p= 0,009) anlamlı artış bulunmuştur. Troponin T değerlerinde ise değişiklik bulunmamıştır (p=0,05). Grup içi karşılaştırmalarda, Propofol grubunda CK-MB değerlerinde 12. saatte başlangıca göre anlamlı artış bulunurken (p= 0,028); Sevofluran grubunda CK-MB değerleri açısından grup içi fark bulunmamıştır (p=0,05). Miyoglobulin değerlerinde, Propofol grubunda 12. ve 24. saatte (12. sa p= 0,043; 24. sa p= 0,028), Sevofluran grubunda 24. saatte (p= 0,043) başlangıca göre anlamlı artış bulunmuştur. Troponin T değerlerinde ise; Propofol grubunda serum 24. saatte (p= 0,028), Sevofluran grubunda da 12. ve 24. saatte (12. sa p= 0,043; 24. sa p= 0,043) başlangıca göre anlamlı artış bulunmuştur (Şekil 5).



*: Propofol ve Sevofluran grupları arasındaki karşılaştırma (p<0,05)

†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması (p<0,05)

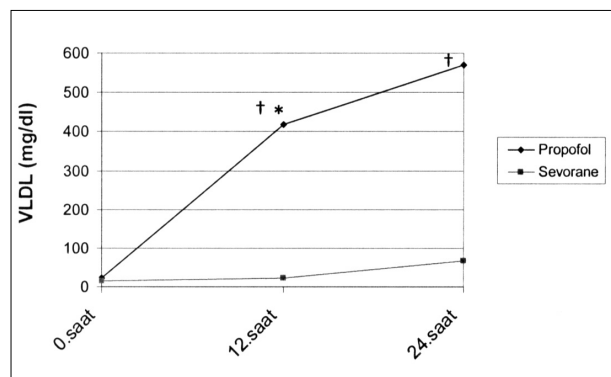
‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması (p<0,05)



*: Propofol ve Sevofluran grupları arasındaki karşılaştırma (p<0,05)

†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması (p<0,05)

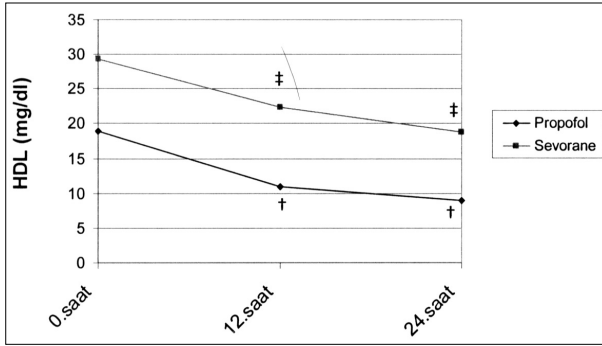
‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması (p<0,05)



*: Propofol ve Sevofluran grupları arasındaki karşılaştırma (p<0,05)

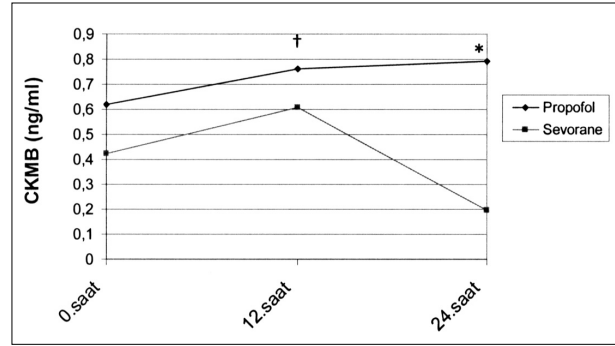
†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması (p<0,05)

Şekil 3. Propofol ve Sevofluran gruplarının; serum kolesterol (mg/dl) ve trigliserit (mg/dl) ve VLDL (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması



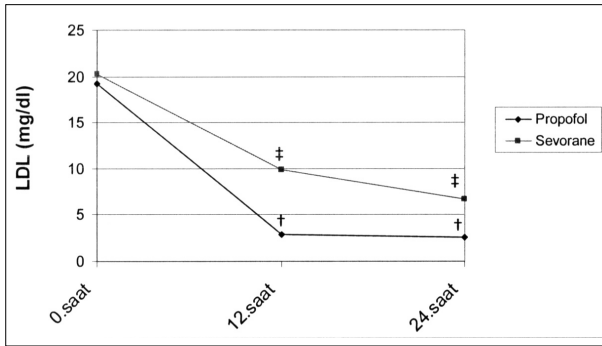
†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)



*: Propofol ve Sevofluran grupları arasındaki karşılaştırma ($p<0,05$)

†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

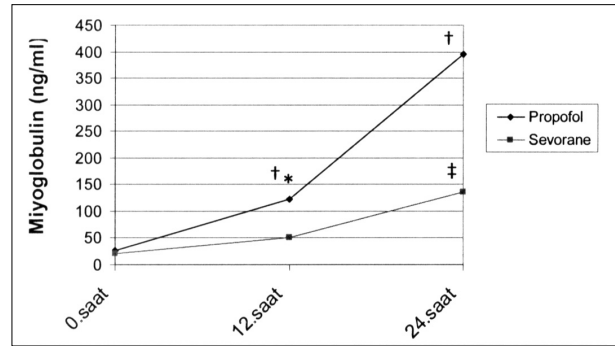


†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

Şekil 4. Propofol ve Sevofluran gruplarının; serum HDL (mg/dl) ve LDL (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması

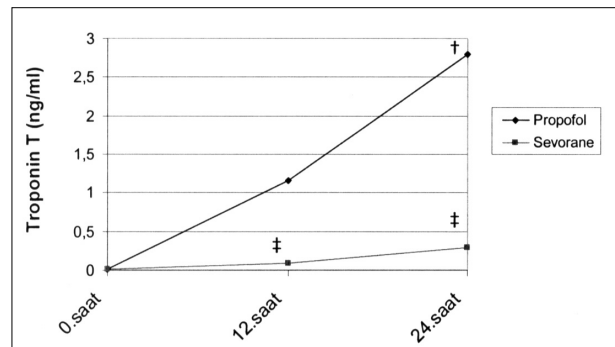
Gruplar arası CK (U/lt), LDH (IU/lt) ve amilaz (U/lt) değerleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası serum incelemelerinde her iki grupta da CK ve LDH değerleri açısından fark bulunmamıştır ($p=0,05$). Gruplar arası serum amilaz değerlerinde ise, Propofol grubu Sevofluran grubuna göre 12. saatte anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p= 0,030$). Grup içi karşılaştırmalarda; Propofol grubunda CK değerleri 12. ve 24. saatte (12. sa $p= 0,028$ ve 24. sa $p= 0,043$), amilaz değerleri 12. saatte ($p= 0,030$) ve LDH değerleri 24. saatte ($p= 0,043$) başlangıca göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sevofluran grubunda serum CK ve amilaz değerleri açısından değişiklik tespit edilmemiştir ($p=0,05$). LDH değerleri ise, 12. ve 24. saatte başlangıca göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p= 0,028$ ve $p= 0,043$) (Şekil 6).



*: Propofol ve Sevofluran grupları arasındaki karşılaştırma ($p<0,05$)

†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

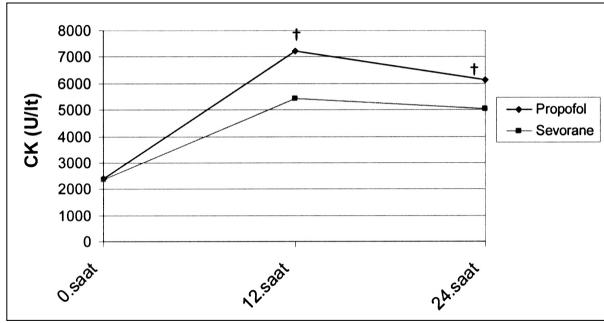
‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)



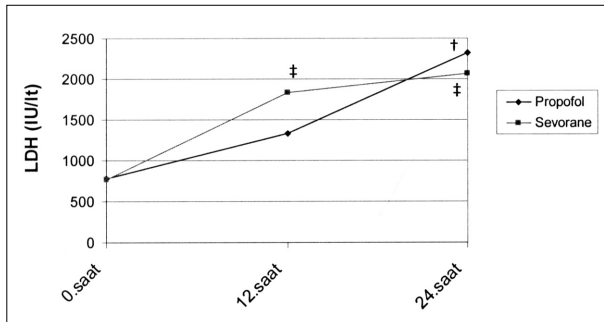
†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

Şekil 5. Propofol ve Sevofluran grubunun CKMB (ng/ml), miyoglobulin (ng/ml) ve troponin T (ng/ml) değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

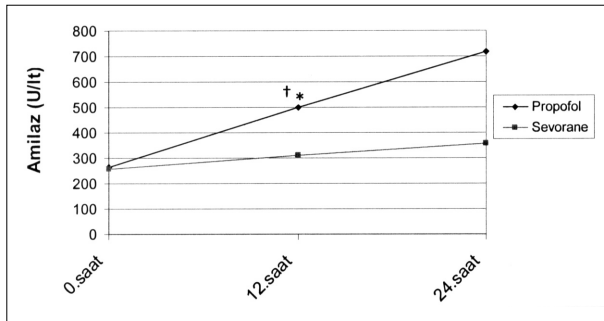


†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)



†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

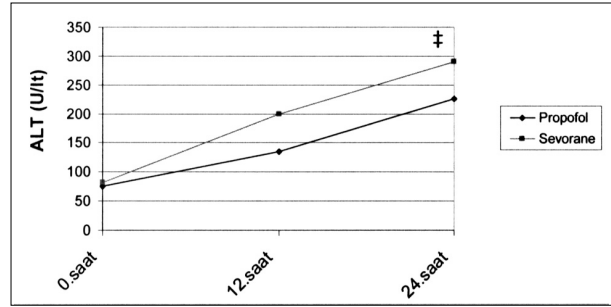
‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)



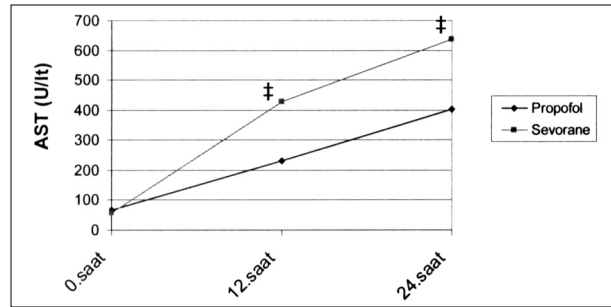
*: Propofol ve Sevofluran grupları arasındaki karşılaştırma ($p<0,05$)
†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

Şekil 6: Propofol ve Sevofluran grubunun CK (U/lt), LDH (U/lt) ve amilaz (U/lt) değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

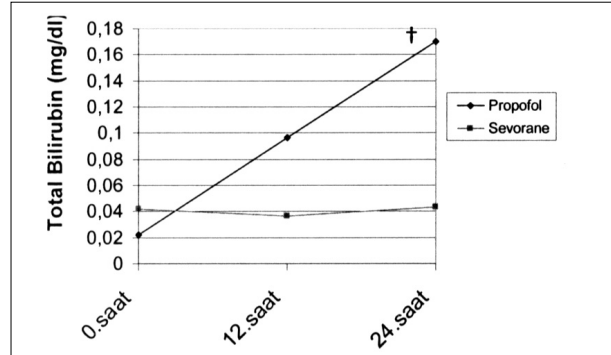
Gruplar arası ve grup içi serum ALT (U/lt), AST (U/lt), GGT (U/lt), total bilirubin (mg/dl) ve direkt bilirubin (mg/dl) değerleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,05$). Grup içi karşılaştırmalarda ise, Propofol grubunda ALT, AST, GGT ve direkt bilirubin değerleri açısından başlangıca göre farklı bulunmamıştır ($p=0,05$). Total bilirubin değerleri açısından ise, 24. saatte başlangıca göre anlamlı artış gösterilmiştir ($p=0,042$). Sevofluran grubunda ise;



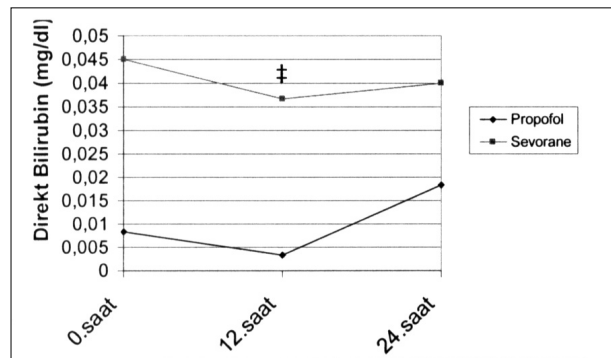
‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)



‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)



†: Propofol grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)



‡: Sevofluran grubu içerisindeki ölçümlerinin başlangıca göre karşılaştırılması ($p<0,05$)

Şekil 7: Propofol ve Sevofluran grubunun ALT (U/lt), AST (U/lt), total bilirubin (mg/dl) ve direkt bilirubin (mg/dl) değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

GGT ve total bilirubin değerleri açısından fark bulunmazken ($p=0,05$); ALT değerleri açısından 24. saatte ($p=0,046$), AST değerleri için 12 ve 24. saatte ($p=0,028$ ve $p=0,046$) ve direkt bilirubin değerleri için 12. saatte ($p=0,025$) başlangıca göre anlamlı olarak yüksek değerler bulunmuştur (Şekil 7).

Gruplar arası serum sodyum (meq/Lt), potasyum (meq/Lt), klor (meq/Lt), fosfor (mg/dl) değerleri açısından karşılaştırıldığında; sodyum değerleri 24. saatte Propofol grubunda Sevofluran grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p=0,002$); potasyum değerleri 24. saatte yüksek ($p=0,026$) ve fosfor değerleri 12. saatte yüksek ($p=0,041$) bulunmuştur. Klor değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,05$) (Tablo 4).

rinde ise 12. saatte, daha fazla artış olduğu saptadık. Ayrıca; propofol grubundaki deneklerde; sodyum değerlerinin düşük, potasyum ve fosfor değerlerinin ise yüksek olduğu da gözlenmiştir.

Hemodinamik değerler grup içlerinde incelendiğinde; ortalama arter basınçlarına bakıldığında, 16. ve 18. saatlerde başlangıca göre anlamlı düşüş bulunmuştur. Propofolün dominant etkisi, indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncında düşmedir. Kardiyovasküler bir hastalığın mevcut olmasından bağımsız olarak; propofolün 2-2,5 mg kg⁻¹ dozlarındaki indüksiyonu ile sistolik kan basıncında %25-40 arasında düşme olur. Benzer azalmalar, ortalama ve diastolik kan basınçlarında da gözlenir. Bu düşme; vazodilatasyon ve muhtemelen miyokardiyal

Tablo 4. Propofol ve Sevofluran grubu serum sodyum (meq/Lt), potasyum (meq/Lt), klor (meq/Lt), fosfor (meq/Lt) değerlerinin karşılaştırılması

	Propofol		Sevofluran		p
	Ort.	SS	Ort.	SS	
Sodyum (meq/lit)					
0.saat	137,71	2,21	137,63	2,71	1,000
12.saat	138,35	7,78	144,38	6,35	0,310
24.saat	128,22	11,89	144,96	2,61	*0,002
Potasyum (meq/lit)					
0.saat	4,28	0,54	4,67	0,23	0,310
12.saat	4,57	1,75	4,08	1,11	0,310
24.saat	8,72	3,96	4,91	2,78	*0,026
Klor (meq/lit)					
0.saat	99,77	3,02	100,78	4,23	0,589
12.saat	103,17	6,82	107,89	10,63	0,818
24.saat	103,14	5,97	107,80	10,33	0,937
Fosfor (meq/lit)					
0.saat	5,74	1,14	6,03	1,04	0,589
12.saat	8,71	4,28	5,83	1,85	*0,041
24.saat	9,54	4,19	6,44	2,22	0,093

*:Propofol ve Sevofluran grupları arasındaki karşılaştırma ($p<0,05$)

Grupları arası yaşam süresi (saat), total aldıkları sıvı (ml) ve çıkardıkları idrar (ml) ve total aldıkları bikarbonat (meq) miktarları açısından karşılaştırıldığında; her iki grupta da benzer değerler bulunmuştur ($p=0,05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda; propofol ve sevofluran sedasyonu altında; mekanik ventilasyon uygulanan deneklerimizde (tavşanlarda) gruplar arasında, demografik veriler ve hemodinamik izlemleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Propofol grubunda, sevofluran grubuna göre; kolesterol, trigliserit ve VLDL değerlerinde, 12. ve 24. saatlerde anlamlı bir artış gözledik. Propofol grubunda, sevofluran grubu ile karşılaştırıldığında; CK-MB değerlerinde 24. saatte, myoglobülin ve amilaz değerle-

depresyona bağlı olarak görülür (12). Bizim çalışmamızda indüksiyon sonrası erken saatlerde belirgin hipotansiyon görülmemesinin nedeni, ketamin premedikasyonu olabilir. Geç dönemde gözlediğimiz hipotansiyon nedeni ise, ketamin etkisinin ortadan kalkması ve propofolün birikici etkisi sonucu olabilir.

Çalışmamızda; gruplar arası kalp hızları, propofol grubunda sevofluran grubuna göre 6., 12. ve 14. saatlerde anlamlı olarak azdır. Bu durum; baroreseptörlerin inhibisyonundan farklı olarak, yeniden düzenlenmesi ile ilişkilidir. İnfüzyon şeklinde uygulanmasında; hem miyokardiyal kan akımı, hem de miyokardiyal oksijen tüketiminin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu şekilde global oksijen sunumu talebi arasındaki denge- nin korunması mümkün olmaktadır (13-17). 6. saat son-

rasında propofol grubunda hipotansiyon ve bradikardi görülmesi, CK-MB'nin yükselmesi ve bazale göre troponin değerinin yükselmesi propofol nedenli kardiyak bir etkilenemeyi yansıtır olabilir. Ypsilantis P ve ark.'larının (9) tavşanlarda propofol sedasyonunun etkilerini incelemek için yaptıkları çalışmada; deneyin hiçbir aşamasında bradikardi görmediklerini; hatta deneyin sonuna doğru taşikardi geliştiğini belirtmişlerdir. CK-MB ve troponin I değerlerinde de yükselmeye rastlanmadıklarını belirtmişlerdir. Ancak deneklerin kalplerinin histopatolojik incelemesinde, küçük bir odakta da olsa miyofibril dejenerasyonu ve rabdomiyolize rastlandığı belirtilmiştir. Öte yandan; Stelow E B. Ve ark.'larının (18) bildirdiği 2 olgu sunumunda da; yoğun bakımda propofol sedasyonu uygulanan 2 hastada; sedasyonun başlanmasından 4 gün sonunda maksimum seviyelere ulaşarak ölümlü sonuçlanan, rabdomiyolize bağlı olduğu postmortem histopatolojik inceleme ile saptanan, CK-MB ve Troponin-I yükselmesine rastlanılmıştır.

Propofol grubunda; fosfor seviyeleri 12. saatten itibaren ve potasyum seviyeleri ise 24. saatten itibaren anlamlı olarak yükselmiştir. Potasyum ve fosfor düzeylerinin yüksek olması; böbreklerdeki erken dönem etkilenemeyi düşündürülebilir. Çalışmamızda kreatinin ve üre değerleri propofol grubunda bazale göre anlamlı artmış ama bu artışlar sevofluran grubuna göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Sevofluran grubunda ise; bazale göre 12. ve 24. saatlerde üre düzeylerinde artış gözlenirken; kreatinin düzeylerinde değişiklikliğe rastlanmamıştır. İnhalasyon ajanları (Sevofluran ve izofluran) ile propofolün kullanıldığı kardiyak cerrahi sonrası plazma kreatinin ve üre değerlerinin araştırıldığı randomize bir çalışmada; propofol grubunda cerrahi sonrası 1., 2., ve 3. günde alınan kan örneklerindeki üre ve kreatinin değerleri, cerrahi öncesi alınan kan örnekleriyle karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu çalışmanın diğer bir sonucu olarak; propofol grubu, sevofluran ve izofluran gruplarıyla karşılaştırıldığında, her üç grup arasında plazma kreatinin ve üre değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir (19). Başka bir çalışmada ise; sevofluran solutulan sıçanlarda, bizim çalışmamızdaki gibi, üre değerlerinde artışa rağmen, kreatinin değerlerinde değişiklik olmamıştır. Yine bu çalışmanın sıçanların histopatolojik incelemeleri ile desteklenen sonucuna göre; sevofluranın, klinik değişikliğe neden olabilecek fonksiyonel bir bozukluk yaratmadan, hücresel düzeyde bir etkilene oluşturduğu görülmüştür (20). Dolayısıyla; sevofluran grubunda, böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler; ortalama arter basınçlarındaki düşüşe, toksik hasara veya ventilatör hasarına bağlı olabilir. Öte yandan; uzun

süre propofol infüzyonu yapılan olgularda rabdomiyoliz gelişebilir. Bu durum; renal yetmezliğe neden olan miyoglobulin toksisitesine neden olur. Miyoglobulin; mekanik olarak renal tüplerin tıkanmasının yanında, direkt toksik etki ile renal kan akımını değiştirir (21). Bizim çalışmamızda da böyle bir etki görülmüş olabilir. Ypsilantis P ve ark.'larının (9) yaptığı çalışmada ise; biyokimyasal parametrelerdeki değişiklik bizim çalışmamızdaki gibi renal yetmezlik bulguları ile korele gitmemesine karşın; rabdomiyolizin neden olduğu renal yetmezlik bulguları, histopatolojik inceleme ile ispatlanmıştır. Yine aynı çalışmada; CK düzeylerindeki 12 saat sonra görülen artış; çalışmamızdaki propofol grubunda CK düzeylerinde, başlangıca göre 12. ve 24. saatteki anlamlı yükselme ile koreledir. Bu durum da; propofole bağlı görülen rabdomiyolizin bir sonucu olabilir.

Kan gazı pH'ları propofol grubunda 10. saatten itibaren belirgin; 14. ve 16. saatlerde de anlamlı düşüş göstermiştir. Propofol grubunda metabolik asidoz lehine olası anlamlı değişiklikler, denek sayısının yetersiz olması yüzünden istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olabilir. Çalışmamızın propofol grubu laktat düzeyleri ise saatler içinde yükseldi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sevofluran grubunda ise takip boyunca birbirine yakın laktat değerleri tespit edilmiştir. Bunun sebebi propofolün sebep olduğu bir yan etki olabilir. Ypsilantis P. ve ark.'larının (10) mekanik ventile edilen tavşanlarda propofolün sedatif etkisine toleransın incelendiği bir çalışmada; deneklerde gözlenen ilk değişikliğin metabolik asidoz gelişimi olduğu bildirilmiştir. Aynı ekibin organ toksisitesini araştırdığı çalışmasında (9) ise, laktik asidoz 12 saat sonra gelişmiştir. Bu ve benzeri durumlara; 4 pediatrik ve 6 yetişkin hastada, Propofol İnfüzyon Sendromu başlangıcı olduğu varsayılan klinik durumlarda rastlanılmıştır (22-30). Bu hastaların biri hariç tümünde laktik asidoz görülmüştür ki bu; laktik asidozun Propofol İnfüzyon Sendromu'nun öncülü ve erken dönem belirtici olabileceğini düşündürmektedir (22,-23).

BİS kullanarak yapılan hayvan çalışması olmasına rağmen (31-34); özellikle tavşanlarda BİS ile yapılmış çalışma azdır. 2006 yılında Martin-Cancho ve ark. (11) tarafından yapılan bir çalışmada; Sevofluran ve Propofol anestezileri altında, tavşanlara abdominal cerrahi insizyon yapılarak BİS değerleri çalışılmıştır. Bu çalışmada; propofol sedasyonu altında ideal anestezi derinliği için; BİS değerlerinin 40-60 arasında olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da; propofol dozu titre edilirken bu değerler gözönünde bulundurulmuştur. Ancak; çalışmada kullanılan propofol dozu bizim kullandığımız dozdan (çalışmamızın propofol in-

füzyon hızı: 20 mg kg⁻¹saat⁻¹) daha düşüktür (İndüksiyon dozu: 8 mg kg⁻¹ ve idame dozu: 0,6 mg kg⁻¹ dk⁻¹). Deney boyunca da bu doz sabit kalmıştır. Ama bu çalışmanın süresi 80-85 dk'dır. Bizim çalışmamızın, propofol infüzyon süresi ise; 19,33±2,73 saattir. Çalışmamızın dozları; Ypsilantis P ve ark.'larının (9) yaptığı çalışmadaki dozlarla benzerdir. Bu çalışmada; başlangıç propofol infüzyon hızı, 20 mg kg⁻¹ saat⁻¹ iken; 1-2 saat içinde propofol dozları arttırılmak zorunda kalmış, 12.saatte progresif olarak artmış, 15. saatte en yüksek dozuna ulaşmış (65±4,6 mg saat⁻¹) ve 15. saat ile 28.saat arasında düşme trendine girerek; 26. saatten sonra denekler ölene kadar aynı dozda sabit kalmıştır. Başlangıç dozu ile karşılaştırıldığında; başlangıç dozunun %228,3±22,9'u kadar propofol infüzyon hızı arttırılmak zorunda kalmıştır. Bizim çalışmamızda ise; ilk propofol dozu yukarıdaki çalışmada olduğu gibi; 1-2 saatte arttırılmıştır. Belirgin kalp hızının artışı, ortalama kan basınçlarının yükselmesi ve BIS değerinin sıklıkla 60'ın üzerine çıkması 10 ve 12. saatlerde olup, bundan sonra denekler ölene kadar progresif olarak arttırılmak zorunda kalmıştır. Pik propofol infüzyon hızımız: 108,4 mg kg⁻¹ st⁻¹ ± 2,6 değerlerine ulaşmıştır. Yapılan çalışmalar; propofole bağlı 2 türlü tolerans gelişebileceğini göstermiştir: Farmakokinetik tolerans; tekrarlayan dozlarla sistemik klirensin artması sonucu, kan propofol konsantrasyonunun azalması, propofol dozunun arttırılması gerekliliğini doğurur. Farmakodinamik tolerans ise; uzayan doz tekrarları ile klirensin ve karaciğer metabolizmasının azalması ile propofolün birikmesi sonucu gelişir. Bu da, dozun sabit kalması ya da azaltılması gerekliliğini doğurur (35). Ypsilantis P ve ark.'larının (9) yaptığı çalışmadaki farmakokinetik toleransın benzeri bizim çalışmamızda da gözlenmiştir. Ancak pik dozumuzun daha yüksek olması; bizim deneklerimizin daha genç olması nedeniyle (çalışmamızda, 4-4,5 aylık ve 2100-3300 gr); , metabolizmalarının daha hızlı olmasına bağlanabilir. Öte yandan bizim çalışmamızda deneklerimizin yaşam süreleri 19,33±2,73 saattir. Ypsilantis P ve ark.'larının (9) yaptığı çalışmadaki farmakodinamik tolerans fazı; 28. saatten sonra ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda deneklerimiz bu kadar yaşamadığından, biz bu fazı gözleyemediğimizi düşünüyoruz. Öte yandan; PRIS kliniği düşündüren insan çalışmalarında, propofolün infüzyon hızı, her iki çalışmadaki infüzyon hızlarından daha düşüktür (4 mg kg⁻¹ st⁻¹) (2). Bunun nedeni; tavşanların insanlardan daha yüksek bir metabolik hızı sahip olması ve türler arasında, propofolün sorumlu olduğu yan etkilerin ve ortaya çıkma zamanının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Türe ve ark.'nın (36), elektif kraniyotomi geçirecek,

yaşları: 4-12 arasında değişen, 30 çocuk hastada yaptığı bir çalışmada; propofol infüzyonunun, serum trigliserit, pankreatik ve hepatik enzim seviyelerine etkileri incelenmiştir. Postoperatif 1. günde başlayan enzim yükseklikleri; postoperatif 5. güne kadar devam etmiştir. Operasyon boyunca; 2,2±0,8 gr (1050-4390 mg) propofol alan hastalarda; total propofol dozu ile, postoperatif 1. gün enzim seviyeleri arasında (AST, ALT, GGT, ALP, Pankreatik amilaz, TG) bir korelasyon bulunmamıştır. Ayrıca; pankreatik amilaz seviyeleri, postoperatif 5. güne kadar yüksek kalmasına rağmen; hiçbir hastada pankreatit semptomları gözlenmemiştir. Yazarlar, klinikte pankreatite ait herhangi bir bulgu olmamasına rağmen; propofol infüzyonunun trigliserit, pankreatik ve hepatik enzim seviyelerine belirgin etkisinin olduğunu belirtmişlerdir (36). Bizim çalışmamızda serum amilaz düzeyleri propofol grubunda yükselme göstermiştir. Bu amaçla; serum amilaz düzeyleri propofol sedasyonunda spesifik bir ölçüm aracı olabilir.

Genel olarak hiperlipidemisinin pankreatite yol açabilmesi için trigliserit seviyelerinin uzun süre 1000-2000 mg/dl üzerinde seyretmesi gerektiğine inanılmaktadır (37-38). Bizim çalışmamızda propofol grubunun takiplerindeki serum trigliserit düzeyleri 2000 mg/dl'nin çok üzerindedir. Bu değerler pankreatite neden olabilir. Ancak, bu durumda histopatolojik örneklemeye yapmak; bu varsayımın doğrulanmasının kolaylaştırabilir.

Sevofluran anestezisinin kardiyak hasar belirteçleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; %1,6-%3 konsantrasyonlarda uygulanan sevofluran; propofol ve remifentanil ile uygulanan intravenöz anestezi yöntemiyle karşılaştırılmıştır. İndüksiyon öncesi alınan kan örnekleri ile indüksiyondan 4 ve 24 saat sonra alınan kan örneklerinde, kardiyak troponin I, CK-MB ve miyoglobulin açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada sevofluran grubu; propofol ve remifentanilin kullanıldığı grup ile karşılaştırıldığında kardiyak troponin I, CK-MB ve miyoglobulin seviyeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Sonuçta sevofluran uygulamasının miyokard hasarı veya toksisitesini gösteren belirteçler üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (39).

Çocuklarda kısa süreli anestezi uygulaması için kullanılan propofolün asit baz dengesi, karaciğer ve kardiyak enzim seviyelerine etkisinin araştırıldığı prospektif ve randomize bir çalışmada; propofol ve kontrol grupları arasında LDH, CK-MB, ALT, AST ve kolesterol değerleri açısından anlamlı derecede fark bulunamadığı halde, postoperatif trigliserit değerlerinin propofol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (40). Çalışmamızda CK-MB

düzeyleri; propofol grubunda sevofluran grubuna göre 24. saatte anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Troponin T düzeyleri iki grupta da zaman içinde artmıştır ancak; gruplararası fark açısından, istatistiksel olarak anlamlı değildir. LDH düzeyleri ise her iki grupta da 12 ve 24. saatte zaman içinde anlamlı olarak yükselmiştir. Özlü O ve ark.'nın (40), yaşları 3-12 arasında değişen, elektif ve 2 saati aşmayan operasyonlarda, 36 çocuk hasta ile; propofol anestezisinin ve metabolik asidozun araştırıldığı bir çalışmada; bir gruba; propofol indüksiyon dozu: 3 mg kg⁻¹ ve idamesi 20, 15 ve 10 mg kg⁻¹ st⁻¹ uygulanarak; diğer gruba ise inhalasyon anestezisi uygulanarak; karaciğer enzimleri, kardiyak enzimler açısından karşılaştırma yapılmıştır. İki grup açısından fark bulunamamıştır. Yine benzer bir çalışmada; Zhang YL ve ark.'nın (39) 4 saat ve üzerinde süren, üst abdominal cerrahi geçirecek 40 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; propofol hedef kontrol infüzyonu 2-4 µgr ml⁻¹ olan grup ile %1,6-3 konsantrasyonda sevofluran uygulanan iki grubun karşılaştırılmıştır. Çalışmada uzun süreli sevofluran anestezisinin kardiyak enzimlere etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu iki çalışmanın da sonuçları; bizim sonuçlarımızla, bu açıdan örtüşmektedir.

Türe H ve ark.'nın (36) kraniyotomi yapılan ve fenitoin alan çocuklarda propofol infüzyonu ile karaciğer ve pankreas enzimlerinin incelendiği çalışmalarında; tüm hepatik enzim seviyelerinde geçici yükselmeler olmasına rağmen; GGT seviyelerinin diğer enzim seviyelerine göre daha uzun süre yüksek kaldığı tespit edilmiştir. GGT dominant olarak karaciğerde bulunur ve ilaca bağlı hepatik hasarın sensitif bir belirteçidir. Bizim çalışmamızda serum AST ve ALT değerleri her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin olarak yükselmiştir. Serum GGT düzeyleri ise her iki grupta da benzer değerlerde tespit edilmiştir. ALT, AST ve GGT değerleri takipler süresince hem propofol hem de sevofluran grubunda yükseliş göstermiştir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardır. Öncelikle denek sayımız azdır. Bu çalışma; içeriği ve ekipmanı açısından, araştırdığımız kadarıyla, Türkiye'de yapılan ilk hayvan çalışmasıdır. Deneklerimiz için; insan yoğun bakımını simüle eden bir ortam hazırlanmaya çalışılmış ve deneyler o ortamda yapılmıştır. Tüm şartlar birebir bir yoğun bakım ile aynı düzeyde standardize edilmeye çalışılsa da; deneklerin yaşam süreleri açısından farklılıklar oluşmuştur. Deneklerin; referans alınan çalışmalardaki (9-10) deneklerden (6 ay ve 4000-4500 gr) yaşlarının küçük olması (3-3,5 ay) ve daha düşük ağırlıklı (2100-3300 gr) olmaları nedeniyle; mekanik ventilatöre bağlı komplikasyonlar sonucu (çalışmada hayvan ventilatörü kullanılsa da; basınçları monitörize edilememiştir

ve istenmeden yüksek tidal hacimler kullanılmıştır) hem, yaşam süreleri referans alınan çalışmalardakinden kısa olmuş ve hem de bu nedenle çalışmaya katılan denek sayısı azalmıştır. Bu nedenle de; deneklerin hepsinde tam olarak PRİS ya da PRİS'e benzer klinik etkiler görülemeden bazı denekler ölmüşlerdir. Propofol grubundaki deneklerimizin yaşam süreleri, 19,33±2,73; Sevofluran grubundaki deneklerin ise, 20,33±2,25'tir. Propofol grubundaki hiçbir deneye ötenazi uygulanmamıştır. Sevofluran grubunda ise; sadece 1 denek 24 saat yaşamış ve bu deneye 24 saat sonunda ötenazi uygulanmıştır. Sevofluran grubundaki deneklerin muhtemel ölüm nedeni; kardiyak arresttir. İlk önce aritmi ve arkasından ciddi hipotansiyonun sonrasında deneklerde arrest gelişmiştir. Propofol grubundaki deneklerin ölüm nedenin; klinik ve vital bulgularla desteklendiğinde, akut akciğer ödemi olduğu düşünülmektedir. Bu gruptaki deneklerde önce oksijen saturasyonu düşmüş; arkasından tüp içinden pempe köpüklü balgam gelen denekler; sonrasında havalandırılammış ve kardiyak arrest ile kaybedilmişlerdir. Bu sonuç; Ypsilantis P ve ark.'larının (9) yaptığı çalışmadaki deneklerin ölüm nedeni ile birebir örtüşmektedir. Bu çalışmada da, propofol grubundaki deneklerin ölüm nedeni olarak akut akciğer ödemi olduğu histopatolojik bulgularla da desteklenmiştir. Bizim çalışmamızın üçüncü ve belki de en önemli kısıtlılığı; postmortem histopatolojik bir çalışmanın yapılmamış olmasıdır. Bu durum; klinik bulgularımızın desteklenmesini engellemiştir. Çalışmamızın dördüncü kısıtlılığı; sadece intralipid propofol ve sevofluranın bir arada kullanıldığı bir grubun olmayışıdır. Beşinci kısıtlılık nedeni; çalışmamızın referans alınan çalışmalardaki gibi (9-10) fazlara bölünüp; her döngüdeki ilaç dozları ve klinik değişikliklerin ayrı ayrı tanımlanmasının yapılmamasıdır. Bu yöntem; bu kadar çok parametrenin incelendiği bu çalışmayı daha anlaşılır yapabiliirdi.

Çalışmamızın güçlü yanları; PRİS nadir ama mortal seyreden bir klinik tablodur, bu yüzden çok önemlidir. Mekanizması henüz belli değildir. Tedavisi de özgün değildir. Tedavisi için randomize, kontrollü çalışma yapma imkânı yoktur. Bu yüzden hayvan modeli geliştirmek önemlidir. Ypsilantis ve ark.'nın yaptıkları çalışma PRİS mekanizması kliniğine açıklık getirmek için tek hayvan çalışmasıdır (9-10). Bu çalışmanın bizimkinden farkı BİS monitörizasyonu kullanmamalarıdır. İki çalışmada kullanılan denekler genetik olarak farklı olabilir. Hayvan çalışmalarında genetik farklılıklar önemlidir. Bizim çalışmamızda kullanılan denekler daha küçüktü. Çocuklarda PRİS'nun daha sık olması küçük denek kullanımını önemli kılmaktadır. Çalışmamızda BİS monitörizasyonu kullandığımız için her iki grupta da; daha yüksek

dozlarda ilaç kullanabildik. Dolayısıyla yüksek anestezi hasarı sevofluran grubunda da bu sebeple görülmüş olabilir.

Sonuç olarak; yüksek doz, sedasyon amaçlı, uzun süreli propofol kullanımı; mekanik ventilasyon uygulanan deneklerimizde başta akciğer hasarı olmak üzere, ölümcül multiorgan fonksiyon bozukluğuna neden olmuştur. Başka çalışmaların da desteklendiği gibi (9, 22-30) uzun süreli propofol infüzyonunun ilk bulgusu genellikle; metabolik asidoz ve laktik asidoz gelişimidir. Ancak bu bulguların ortaya çıkış süresi farklı olabilmektedir. 48 saatten uzun süren infüzyonların sonrasında ortaya çıkan olgular olabildiği gibi (22-23); infüzyonun başlamasından 3 saat sonra ortaya çıkan bulgular da bildirilmiştir (29). Sağlıklı deneklerde, ventilasyon uygulanarak, yüksek doz propofol ile oluşturulmuş bu model; kritik hastalığı nedeni ile mekanik ventilatöre bağlanmış yoğun bakım hastalarını birebir yansıtmassa da; propofol infüzyonunun metabolik ve biyokimyasal etkilerinin mekanizmasının açığa çıkarılması ve gerekse tedavi için ajan denemek amacıyla, eksik tarafları tamamlanarak kullanılabilir.

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Banu AYHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
06100 Sıhhiye / ANKARA
e-posta(e-mail): banu.ayhan@gmail.com

KAYNAKLAR

- Mistraletti G, Donatelli F, Carli F. Metabolic and endocrine effects of sedative agents. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(4):312-317.
- Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: A simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29(9):1417-1425.
- Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17(4):291-306.
- Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8(6):491-499.
- Fudickar A, Bein B, Peter H, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(4):404-410.
- Karakitsos D, Poularas J, Kalogeromitros A, Karabinis A. The propofol infusion syndrome treated with haemofiltration. Is there a time for genetic screening? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51(5):644-645.
- Fodale V, La Monaca E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 2008;31(4):293-303.
- Uezono S, Hotta Y, Takakuwa Y, Ozaki M. Acquired carnitine deficiency: A clinical model for propofol infusion syndrome? *Anesthesiology* 2005;103(4):909.
- Ypsilantis P, Politou M, Mikroulis D, et al. Organ toxicity and mortality in propofol-sedated rabbits under prolonged mechanical ventilation. *Anesth Analg* 2007;105(1): 155-166.
- Ypsilantis P, Mikroulis D, Politou, et al. Tolerance to propofol's sedative effect in mechanically ventilated rabbits. *Anesth Analg* 2006;103(2):359-365.
- Martin-Cancho MF, Lima JR, Luis L, Crisostomo V, Carrasco-Jimenez MS, Uson-Gargallo J. Relationship of bispectral index values, haemodynamic changes and recovery times during sevoflurane or propofol anaesthesia in rabbits. *Lab Anim* 2006;40(1):28-42.
- Kayaalp SO.: Genel Anestezinin Farmakolojik Yönü ve Genel Anestezikler. *Tıbbi Farmakoloji*. 9 Baskı, Ankara, Hacettepe TAŞ:2001;765-76.
- Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamics changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988;60(1):3-9.
- Brüssel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Lawin P. Haemodynamic and cardiodynamic effect of propofol and etomidate: negative inotropic of properties of propofol. *Anaesth Analg* 1989;69(1):35-40.
- Mulier JP, Wounters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E. Cardiodynamics effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anaesth Analg* 1991;72(1):28-35.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ, Haskins SC, Patz JD. Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. *Am J Vet Res* 1992;53(12):2323-2327.
- Estafanous FG, Urzua J, Yared JP, Zurick AM, Loop FD, Tarazi RC. Pattern of haemodynamic alterations during coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87(2):175-182.
- Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clinical Chemistry* 2000;46(4):577-581.
- Story DA, Poustie S, Liu G, McNicol PL. Changes in plasma creatinine concentration after cardiac anaesthesia with isoflurane, propofol, or sevoflurane: a randomized clinical trial. *Anesthesiology* 2001;95(4):842-848.
- S Gülbün, D Yavuz, K Buket, A KA. Subanesteziik Konsantrasyonlarda Solutulan Desfluran ve Sevofluranın Sıçanlarda; Karaciğer ve Böbrek Toksisitesi ile Davranışları Üzerine Etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007;35(2):83-89.
- Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 1998;186(6):693-716.
- Koch M, De Backer D, Vincent JL. Lactic acidosis: An early marker of propofol infusion syndrome? *Intensive Care Medicine* 2004;30(3):522.
- Kill C, Leonhardt A, Wulf H. Lactic acidosis after short-term infusion of propofol for anaesthesia in a child with osteogenesis imperfecta. *Paediatric Anaesthesia* 2003;13(9):823-826.
- Haase R, Sauer H, Eichler G. Lactic acidosis following short-term propofol infusion may be an early warning of propofol infusion syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17(2):122-123.
- Machata AM, Gonano C, Birsan T, Zimpfer M, Spiss CK. Rare but dangerous adverse effects of propofol and thiopental in intensive care. *J Trauma* 2005;58(3):643-645.
- Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol. *Chest* 1996;109(1):292.
- Burow BK, Johnson ME, Packer DL. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors. *Anesthesiology* 2004;101(1):239-241.
- Salengros JC, Velghe-Lenelle CE, Bollens R, Engelman E, Barvais L. Lactic acidosis during propofol-remifentanyl anesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004;101(1):241-243.

29. Liolios A, Guérit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005;100(6):1804–1806.
30. Betrosian AP, Papanikoleou M, Frantzeskaki F, Diakalis C, Georgiadis G. Myoglobinemia and propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(5):720.
31. Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Isoflurane anesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. *Vet Res Commun* 2000;24(6):361–370.
32. Haga HA, Tevik A, Moersch H Bispectral index as an indicator of anesthetic depth during isoflurane anesthesia in the pig. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 1999;26(1):3–7.
33. Haga HA, Tevik A, Moersch H. Electroencephalographic and cardiovascular indicators of nociception during isoflurane anesthesia in pigs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 2001; 28(3):126–131.
34. Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ, Grimm KA. Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes. *Comp Med* 2002;52(5):424–428.
35. Khiabani KT, Kerrigan CL. A new protocol for prolonged general anesthesia in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(5):1787.
36. Türe H, Mercan A, Koner O, Aykac B, Türe U. The effects of propofol infusion on hepatic and pancreatic function and acid-base status in children undergoing craniotomy and receiving phenytoin. *Anesth Analg* 2009;109(2):366-371.
37. Gottschling S, Meyer S, Krenn T, et al. Effects of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and triglyceride levels in children. *Anaesthesia* 2005;60(7):660–663.
38. Jawaid Q, Presti ME, Neuschwander-tetri BA, Burton FR. Acute pancreatitis after single-dose exposure to propofol: a case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 2002;47(3):614-618.
39. Zhang YL, Guan CY, Hu SF, Zhou DC. Effect of long-term sevoflurane anesthesia on markers of myocardial damage. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(27):1916-1918.
40. Ozlü O, Ozkara HA, Eris S, Ocal T. Propofol anaesthesia and metabolic acidosis in children. *Paediatric Anaesthesia* 2003; 13(1):53-57.