

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

DOMUZLARDA KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SIRASINDA
PROPOFOLÜN PULMONER METABOLİZMASININ
ARAŞTIRILMASI

Dr.Zeynep ETİ

Uzmanlık Tezi
İstanbul
1995

T.48065

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
İntavenöz uygulanan ajanların metabolizması	3
İlaç metabolizmasında rol alan enzimatik reaksiyonlar	5
İlaç metabolizmasında rol alan organ ve dokular	7
Propofol	10
Farmakokinetik özellikleri	11
Farmakodinamik özellikleri	13
Klinik kullanım ve dozaj	16
MATERYAL VE METOD	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	29
SONUÇ	33
ÖZET	34
KAYNAKLAR	35

GİRİŞ

Doku ve organ transplantasyonunun gerçekleşmesi,yüzyılımızın en göze çarpan tıp olaylarından birisidir. Günümüzde; böbrek,karaciğer, kalp, pankreas ve akciğer gibi organlar iyi organize olmuş merkezlerde hemen hemen rutin başarı ile transplante edilebilmektedirler.

Ortotopik karaciğer transplantasyonu teknikleri,farklı yerlerde çalışan birkaç araştırmacı tarafından 1960'lı yıllarda ilk kez köpeklerde hazırlanmış ve konu replantasyon,allotransplantasyon deneyleri ile derinlemesine araştırıldıktan sonra,insanda ilk ortotopik karaciğer transplantasyonu 1963 yılında Starzl ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir (1).

Karaciğer transplantasyonunun günümüzdeki başarı düzeyine ulaşmasında ve akut ve kronik karaciğer hastalıklarında uygun bir tedavi seçeneği durumuna gelmesinde; siklosporin başta olmak üzere immünosupresif ajanların ortaya çıkışı ve cerrahi tekniklerin gelişmesinin yanında,kullanılan uygun anestetik ajan ve yöntemlerin ve bunların uygulanabilmesi için gereken aygıt ve monitorizasyon yöntemlerinin geliştirilmesinin de belirgin katkısı olduğu açıktır.

İlaç metabolizmasından sorumlu en önemli organ olduğu bilinen karaciğerin transplantasyonu sırasında; uygulanan farmakolojik ajanların, özellikle yöntemin anhepatik fazında gerek farmakokinetik gerekse farmakodinamik özelliklerindeki değişimlerin,hastanın vital fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilememesi için derinlemesine incelenmesi ve bilinmesi gerekmektedir.

Propofol; kimyasal olarak diğer intravenöz anestetik ajanlardan farklı, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak etkisinin hızlı başlaması, anestezi derinliğinin kontrolünün kolay ve hızlı olması, anestezi derlenmesinin kalite ve hızının erişkin ve pediatrik popülasyonda ideal intravenöz anestetik ajana uygun olması nedeni ile son yıllarda tüm cerrahi girişimlerde genel anestezi indüksiyonu ve idamesi için yaygın olarak kullanılan bir intravenöz anestetik ajandır (2-5). Total klerensinin karaciğer kan akımından yüksek olması, karaciğer dışında da metabolizması olduğunu düşündürmüş fakat bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (6-18).

Bu çalışmanın amacı; ortotopik karaciğer transplantasyonu uygulanan domuzlarda, propofol ve alfentanil ile yapılan total intravenöz anestezi sırasında, propofolün akciğerlerde metabolize olup olmadığının araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

İNTRAVENÖZ UYGULANAN AJANLARIN METABOLİZMASI

İlaçların yağda çözünürlük gibi; emilim ve dağılım sırasında hücre membranlarından geçişlerini kolaylaştırarak, etki güç ve hızlarını belirleyen fizikokimyasal özellikleri vücuttan atılmalarını olumsuz yönde etkiler. Yağda çözünen ilaçlar, renal tübüllerden perikapiller sıvıya reabsorbe olduğundan idrarla atılamazlar ve eliminasyon yarı ömürleri uzar. Suda çözünürlük ve iyonizasyon ise, dağılım hacmi ve renal tübüllerden reabsorbsiyonu azaltarak idrarla atılımı artırır. İlaçların; enzimlerin etkisi ile daha polar ve daha fazla suda çözünür bir maddeye biyotransformasyonuna metabolizma, biyotransformasyon sonucu oluşan bileşiklere ise ilacın metabolitleri denir. Metabolitler; reseptörlere affinitelerinin azalması veya olmaması ve reseptörlere ulaşmak için membranlardan geçme yeteneklerinin azalması nedeni ile genellikle inaktif veya ana maddeden daha az aktiftirler. Fakat metabolizma sonucunda düşük oranda da olsa ana maddeden daha aktif hatta toksik bileşikler oluşabilir (19-22).

Metabolizma hızı; ilacın metabolize olduğu bölgedeki konsantrasyonuna ve metabolik intrinsek hıza bağlıdır. İlaç metabolizmasında rol alan organların kan akımı, ilacın konsantrasyonunu; genetik ve enzim indüksiyonu veya inhibisyonu gibi enzim aktivitesini etkileyen faktörler de intrinsek metabolik hızı belirler (20,21). İnsanda ilaç metabolizmasını etkileyen önemli faktörler; metabolizmadan sorumlu enzimlerin genetik polimorfizmi, enzimleri indükleyen veya inhibe eden ajan kullanımı, metabolizmadan sorumlu en

önemli organ olan karaciğer kan akımı veya metabolizmasındaki değişiklikler ve yaştır (19-24).

İlaç metabolizmasından sorumlu enzimlerin türü ve miktarı genetik olarak belirlenir. Bu nedenle biyotransformasyon yapan enzimlerin etkinliği ve dolayısı ile ilaçların inaktivasyon hızı ve oranı kişiler arasında belirgin farklılık gösterebilir. Bu konuda en belirgin örnekler; en az on değişik gen ailesi olan sitokrom P450 enzimi, plazma kolinesteraz enzimi, glukronil transferaz enzimi ve asetilasyondan sorumlu enzimlerdir (19-24).

Enzim indüksiyonu; bir enzimin süstratı olan ilaçlar veya kimyasal maddeler tarafından, bu enzimin ve çoğu kez benzer enzimlerin sentezinin artırılması sonucu enzimatik etkinliğin artmasıdır. İndüklenen enzimin biyotransformasyonunda etkili olduğu ilacın metabolizması hızlanır. Genellikle bu olay ilaçların etki sürelerinin kısılmasına neden olurken, aktif metaboliti olanlarda ise etki süresi ve toksisite riski artar. Sitokrom P450 enzimleri kimyasal etkenler tarafından en sık ve en fazla indüksiyona uğrayan enzimlerdir. Enzim inhibisyonu ile de ilacın inaktivasyonu önlenerek farmakolojik etkileri güçlenir ve toksik düzeylere çıkabilir. İlaçların kendileri veya metabolitleri de enzim inhibisyonu yapabilir (19-23).

Karaciğer kan akımının bir ilacın metabolizmasını etkileme derecesi, o ilacın hepatik ekstraksiyon oranına bağlıdır. Hepatik ekstraksiyon oranı; hepatositlerin karaciğer lobülleri içindeki sinüzoidlerden geçen kandan ilacı içlerine alma ve elimine etme yeteneğidir. Yüksek ekstraksiyon oranına (% 90-95) sahip ilaçların karaciğerde metabolizması, intravenöz kullanımda karaciğer kan akımına bağlıdır. Düşük ekstraksiyon oranına sahip olanların metabolizması ise karaciğerdeki enzimlerin metabolik kapasitelerine bağlıdır. Karaciğer kan akımı; postür, diyet, cerrahi girişim, anestezi, kardiyovasküler

hastalıklar ve yaşla değişiklik gösterir. Karaciğer fonksiyonları ise; belirgin oranda değişmedikçe ilaç metabolizmasını etkilemez (21,22).

Neonat ve özellikle prematürlerde ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerin aktiviteleri çocuklar ve erişkinlerden düşüktür. Kan beyin bariyerinin yetersizliği,zayıf biyotransformasyon aktivitesi ve atılım mekanizmalarının immatürlüğü fetus ve neonatta ilaçların toksik etkilerinin artmasına neden olur. İlk birkaç ayda enzim aktivitesi erişkin düzeylerine ulaşır. Yaşlılarda ise; karaciğer kütesinin ve kan akımının azalması nedeni ile ilaç metabolizma kapasitesi azalmıştır. Özellikle faz 1 reaksiyonları etkilenir ve bu yolla metabolize olan ilaçların etkisi uzar (19,20,22).

İlaç metabolizmasında rol alan enzimatik reaksiyonlar

Enzimatik biyotransformasyonun kimyasal reaksiyonları faz 1 ve faz 2 reaksiyonlar olarak iki gruba ayrılırlar. Faz 1 reaksiyonları; ilaç molekülünde polar grupların oluşması veya açığa çıkması ile sonlanan basit kimyasal reaksiyonlardır. Faz 2 reaksiyonlarına konjugasyon veya sentetik reaksiyonlar da denir. İlaç veya metaboliti,suda çözünlüğü daha fazla olan bir ürün oluşturmak için endojen maddelerle konjuge olur. İlacın kendisi buna uygun kimyasal gruba sahip değilse faz 1 reaksiyonu ile bu yapı ortaya çıkarılır veya eklenir. Faz 2 reaksiyonunda kullanılan substratlar karbonhidrat (glukronik asit) veya aminoasit (glutatyon) metabolizması ile oluşan endojen maddelerdir. Bazı ilaçlar sadece faz 1 reaksiyonu sonucu atılırken ilaçların çoğu hem faz 1 hem de faz 2 reaksiyonuna maruz kalarak değişik tip ve sayıda metabolit oluşur (19-23).

Faz 1 reaksiyonları: Oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz reaksiyonlarını içerir:

Oksidasyon: Oksidasyon reaksiyonlarının büyük bir kısmı karaciğer parenkim hücresinin düz endoplazmik retikulumundaki mikrozomal enzimler tarafından yapılır, fakat bu hücrelerde veya plazma ve gastrointestinal sistem gibi diğer organlarda bulunan mikrozomal olmayan enzimlerin katalizlediği oksidasyon reaksiyonları da vardır. Oksidasyon için moleküler oksijen, nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve demir içeren bir hemoprotein olan sitokrom P450 enzimi gereklidir. Sitokrom P450 sistemine hem oksidasyon hem de redüksiyonda rol aldığı için karma fonksiyonlu oksidaz sistemide denir. Genetik polimorfizm ve çevresel faktörlerin etkisi ile etkinlikleri bireysel farklılık gösterebilir. Karma fonksiyonlu mikrozomal enzimlerin yaptığı oksidatif reaksiyonlar; hidroksilasyon, deaminasyon, desülfürasyon, dealkilasyon ve dehalojenizasyon reaksiyonlarını içerir. Oksidasyon reaksiyonlarında rol alan mikrozomal olmayan enzimler; alkol dehidrogenaz, monoamin oksidaz, ksantin oksidaz, tirozin hidroksilaz ve diamin oksidazdır.

Redüksiyon: İlaç metabolizmasında oksidasyona oranla daha az meydana gelen bir reaksiyondur. Hem karaciğer karma fonksiyonlu mikrozomal enzimleri hemde mikrozomal olmayan enzimlerle katalizlenir. Aldehidlerin alkole dönüşümü ve azo grubunun aminlere dönüşümü redüksiyon reaksiyonlarına örnektir.

Hidroliz: İlaç molekülünden bir grubun koparılması veya ilaç molekülünün kendisini oluşturan iki moleküle ayrılması ile sonuçlanan; karaciğer ve kas, böbrek, plazma, eritrosit, akciğer gibi organ ve dokularda bulunan mikrozomal olmayan enzimler ile katalizlenen reaksiyonlardır.

Ester,amid ve polipeptid yapıdaki ilaçların esteraz,peptidaz ve proteazlarla metabolizmasını içerir.

Faz 2 reaksiyonları: Konjugasyon: İlaç veya metabolitine endojen bir maddenin kovalent bağlarla bağlanması ile oluşur. En sık oluşan konjugasyon reaksiyonu glukronik asitle birleşmedir. Glukronik asitle birleşme; ilacın farmakolojik olarak inaktivasyonunu,suda çözünürlüğünün ve fizyolojik pH da iyonizasyonunun artmasını sağlar. Fenoller,hidroksilli steroidler,alkoller ve karboksilli asitler glukronik asitle konjuge olurlar. Glukronat donörü üridin difosfat glukronik asit,reaksiyonu katalizleyen enzim glukronil transferazdır. Glukronik asitle konjugasyon için sitokrom P450 enzimleri gerekir. Asetik asit,glisin,glutasyon ve sülfatlarla oluşan konjugasyon reaksiyonları ise mikrozomal olmayan enzimlerle de gerçekleşebilir (19-23).

İlaç metabolizmasında rol alan organ ve dokular

Karaciğer: Endojen ve ekzojen maddelerin biyotransformasyonunda baş rolü oynayan ve çeşit ve miktar bakımından en fazla enzim içeren organdır. Karaciğerin primer fonksiyonu; endojen ve ekzojen maddelerin deaktivasyonudur ve anatomik olarak yağda çözünen bileşikleri metabolize etmek üzere gelişmiştir. Sinüzoidleri döşeyen endotel hücreleri,kan proteinlerinin Disse boşluğuna diffüzyonunu sağlayacak şekilde geniş açıklıklara sahiptir. Burada proteine bağlı ilaçlar hepatosit membranı ile direkt temas ederek,diffüzyon veya aktif transport ile hepatosite geçerler. Hepatositlerde ilaç metabolizmasından sorumlu en önemli enzim fraksiyonu; düz endoplazmik retikulumda bulunan mikrozomal enzimlerdir. Ayrıca hücre membranı,sitoplazma ve mitokondrilerde de daha az oranda çeşitli enzimler

bulunur. Hepatositlerdeki enzimler, ilaç metabolizmasında rol alan bütün enzimatik reaksiyonları katalizleyebilir (21,23).

Akciğer: Akciğerler; alveol ve kapiller yüzeylerinin oluşturduğu geniş alan ve çok hızlı kan akımı nedeni ile uçucu maddelerin en önemli atılım yeri olmasının yanı sıra, akciğer kapillerlerinden geçen kan içinde bulunan veya inhalasyonla kana geçen ekzojen ve endojen maddelerin metabolizmasında rol oynarlar. İçerdiği enzim çeşitleri karaciğerdekine yaklaşık olarak eşit olduğundan, akciğerler karaciğerin metabolize ettiğine eşit sayıda ekzojen madde çeşidini metabolize edebilir. Ancak akciğerde enzim kapasitesi sınırlıdır. Alveol epiteli ve kapiller endotelinde karaciğer hücrelerindeki % 3 üne yakın miktarda mikrozomal karma fonksiyonlu oksidaz enzimleri bulunur. Glukronik asitle konjugasyon reaksiyonları gerçekleşir. Gerek doku homojenatları gerekse özellikle karaciğer transplantasyonunun anhepatik fazında yapılan *invivo* çalışmalarda, akciğerlerin konjugasyon reaksiyonları ile ilaç metabolizmasında etkin olduğu gösterilmiştir (14,15,17,21,25,26).

Gastrointestinal kanal: Gastrointestinal kanal mukozasının epitel hücrelerindeki mikrozomal ve mikrozomal olmayan enzimler faz 1 ve faz 2 reaksiyonlarında rol alır. Enzim etkinliği en fazla duodenumdadır, kalın barsaklara inildikçe azalır. Ayrıca ileumun alt kısmı ve özellikle kalın barsak lümeni mikroflorasındaki çeşitli mikroorganizmalar redüksiyon ve hidroliz gibi kimyasal reaksiyonları katalizleyerek ilaç metabolizmasına katkıda bulunurlar. Gastrointestinal kanal daha çok oral alınan ilaç metabolizmasında etkindir (21).

Böbrek: Böbreklerde ilaç biyotransformasyonu esas olarak tubulus epitel hücrelerinde gerçekleşir. Mikrozomal ve mikrozomal olmayan enzimler ile faz

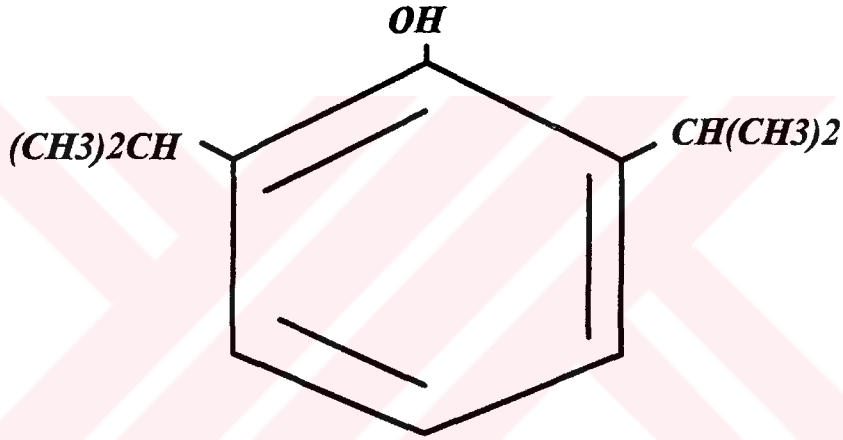
1 ve faz 2 reaksiyonları karaciğerden daha düşük oranda katalizlenebilir. Sitokrom P450 enzim etkinliği karaciğerdekinin yaklaşık 1/9 u kadardır (21).

Diğer organlar: Cilt,santral sinir sistemi,plazma,eritrositler,ağız mukozası,diş etleri ve plasentada da ilaç metabolizmasında etkili enzimler bulunur. Ciltte enzimler epidermis tabakasında bulunur. Beyinde faz 1 ve faz 2 reaksiyonlarını katalizleyen birçok enzim bulunmasına karşın,kan beyin bariyeri nedeni ile birçok ilaç beyine yeterli derecede geçemez. Plazmadaki esterazlar,kan hücrelerinde bulunan kısıtlı sayıdaki enzimler ve damar endotelindeki monoamin oksidaz enzimi ekzojen maddelerin metabolizmasında etkilidir. Plazmada esterlerin hidrolizi karaciğerdekinden daha etkindir (21).



PROPOFOL (2,6-diisopropilfenol)(Diprivan)

Propofol; genel anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon amacı ile kullanılan, kimyasal olarak barbitürat, steroid, imidazol ve öjenol grubu anestetik ajanlardan farklı, suda çözünürlüğü zayıf, alkilfenol yapısında bir intravenöz anestetik ajandır (2-5) (Şekil 1).



Şekil 1: Propofol (2,6-diisopropilfenol)

İlk kez 1977'de Kay ve Rolly tarafından "Cremophor EL" içinde %1'lik solüsyon halinde klinik kullanıma sunulmuş, enjeksiyon sırasında ağrı ve komplemana bağlı allerjik reaksiyon insidansının yüksek olması nedeni ile 1983'de Kay tarafından bugün kullanımda olan %10'luk soya fasulyesi yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi içeren %1'lik emülsiyonu geliştirilmiştir.

Farmakokinetik özellikleri

Bolus enjeksiyon sonrası,yaygın dağılım ve hızlı eliminasyonuna bağlı olarak kan konsantrasyonu hızla düşer. Etki başlangıcı,enjeksiyon hızına göre,bir kol beyin dolaşım süresi olan 30-60 saniye arasındadır. Kan-beyin dengelenme yarı ömrü 2-4 dakikadır (2,6,27). Diğer intravenöz indüksiyon ajanlarından daha yüksek lipid eriyirliğine sahip olması,iyi kanlanan dokulara hızlı dağılımına ve etkisinin çabuk başlamasına,daha sonra ise az kanlanan derin dokulara hızla redistribüsyonuna ve dolayısı ile derlenme döneminin kısa olmasına neden olmaktadır. Dağılım hacmi santral kompartmanda 35-75 lt,dengede 171-350 lt ve eliminasyon fazında 700-1500 lt dir. Eliminasyon farmakokinetiği üç kompartman modeli ile açıklanır: Birinci faz; kandan dokulara dağıldığı fazdır, eliminasyon yarı ömrü 2-4 dakikadır. İkinci faz; metabolik klerensini yansıtır, eliminasyon yarı ömrü 35-45 dakikadır. Üçüncü faz; yağ dokusu gibi az kanlanan dokulardan dolaşıma dönüşünü içerir,eliminasyon yarı ömrü 210-390 dakikadır (2,9-11,27). Uzun süreli (42 saat üzerinde) örnekleme ile yapılan çalışmalarda terminal eliminasyon yarı ömrününün 13-44 saate uzadığı ileri sürülmüştür (28,29). Tekrarlanan bolus enjeksiyon veya sürekli infüzyon sırasında farmakokinetik özelliklerinde belirgin değişiklik gözlenmemiştir. İnfüzyon sırasında ilk 10 dakikada kan konsantrasyonu hızla artmakta,daha sonra artış hızı yavaşlayarak 45. dakikada dengeye ulaşmaktadır (7,11). Uzun terminal yarı ömrüne karşın uzun süreli infüzyon sonrasında bile derlenme hızlı olmaktadır (2,29,32).

% 97-99 Oranında proteinlere bağlanır.

Propofol; primer olarak karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılmak üzere suda çözünen glukronid ve sülfat konjugatları oluşur. Total klerensi 1.5-

2.1 lt/dk dır. Total klerens hızının normalde 1.5 lt/dk olan ve anestezi altında daha da azalan karaciğer kan akımından yüksek olması, karaciğer dışında da metabolizması olduğunu düşündürmektedir (6-18). Metabolizması hızlıdır, bolus enjeksiyon sonrası kanda 2.dakikada % 94,10.dakikada %39 oranında değişmeyen propofol halinde iken 30.dakikada % 81 i metabolitler şeklindedir (30).

İdrarda %0.3 den azı serbest propofol halindedir,yarı ömürleri 7-20 saat arasında değişen ve farmakolojik olarak aktif olmayan dört temel üriner metaboliti; propofol glukronid (%53), 1-(2,6-diisopropil-1,4-quinol) glukronid (%18), 4-(2,6diisopropil-1,4-quinol) glukronid (%13) ve 4-(2,6-diisopropil-1,4-quinol) sülfat (%9) dır (30,31).

Farmakokinetiği diğer intravenöz anestetik ajanlar ile karşılaştırıldığında en belirgin fark, kısa eliminasyon ömrü ve yüksek total klerens hızıdır.

Karaciğer ve renal fonksiyon bozukluğu,cinsiyet,obesite,cerrahi girişim türü ve beraberinde kullanılan ajanlar farmakokinetik profilinde klinik olarak belirgin değişikliklere neden olmamaktadır (9,12,13,33). Farmakokinetiğini etkileyen en önemli faktör yaştır. 65 yaşın üzerindeki hastalarda; anatomik değişiklikler ve azalan kardiyak output nedeni ile iyi kanlanan dokuların vücut ağırlığına oranı gerilemiş ve farmakolojik ajanların dağılım hacmi küçülmüştür. Azalan karaciğer kan akımı propofolün total klerens hızının düşmesine, eliminasyon yarı ömrünün uzamasına,dolayısı ile indüksiyon ve idamede doz gereksiniminin de azalmasına yol açar (34,35). Yaşlıların aksine çocuklar,daha yüksek dağılım hacmi ve klerense sahip oldukları için doz gereksinimi mg/kg bazında erişkinlerden yüksektir (36,37).

Farmakodinamik özellikleri

*Kardiyovasküler sistem : Bu sistem üzerine etkileri; doz, enjeksiyon hızı, premedikasyon,yaş, birlikte kullanılan ajanlar ve kardiyak hastalıkların varlığına göre değişen dereceldedir (38-43).

İndüksiyon dozunda sistolik,diastolik ve ortalama arter basıncında % 15-30 oranında azalmaya neden olur. Bu etkisi sistemik vasküler rezistansta %17-28 ve (-) inotropik etki ile kardiyak outputta %15-20 oranında azalma sonucudur ve diğer intravenöz indüksiyon ajanlarından daha belirgindir (40-42,44-47).

Santral sempatolitik ve/veya vagotonik etki ile düşük kan basınçlarında bile kalp atım hızı stabil kalır (38,44). Baroreseptör refleks aktivite üzerine etkileri konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (38,45,48,49). Kan basıncı ve kalp atım hızı üzerindeki etkileri,laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı azaltması veya önlemesi ve koroner arter hastalarında taşikardiyi önleyerek miyokard oksijen tüketimini arttırmaması açısından avantajlı olmakla birlikte, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve volüm kaybı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (44,50,51).

Sinoatrial düğüm ve atrioventriküler iletim üzerine etkisi yoktur (43).

Miyokardiyal kan akımını %20-25 ve miyokard oksijen tüketimini %30-35 oranında azaltır,miyokard laktat üretimi ve iskemi riskini artırıcı etkisi kesinlik kazanmamıştır (52,53).

*Solunum sistemi : İndüksiyon dozunda genç erişkinde % 18-35, 65 yaş üzerinde % 70-100 oranında 30-60 saniye süreli apne oluşabilir (41,52). En belirgin etki tidal volüm üzerinedir (55). Tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel

kapasiteyi doza bağımlı olarak azaltırken, apne öncesi ve sonrasında solunum sayısında artışa neden olur (47,48,49). PaCO₂ artışına solunum merkezi yanıtını deprese eder. Solunum sistemi üzerine etkileri; premedikasyon, verilmiş hızı ve beraberinde kullanılan ajanlara göre değişen oranlarda görülür ve cerrahi stimülasyon ile azalır (41,57,58). Üst solunum yolu reflekslerini baskılayarak özellikle kısa etkili bir opioid ile birlikte kullanımında kas gevşeticisiz entübasyon koşulları sağlar, entübasyona hemodinamik yanıtı diğer intravenöz anestetik ajanlardan daha fazla baskılar (47,59-62). Bronkomotor tonus üzerine etkisi yoktur (63). Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe etmez (64).

*Santral sinir sistemi : Santral sinir sistemi fonksiyonlarını GABA erjik iletimi potansiyalize ederek doza bağımlı deprese eder. Etki mekanizması; barbitürat ve benzodiazepin reseptörlerinden farklı bir bölgede GABA'nın reseptör kompleksine bağlanmasını ve GABA ile uyarılan klor kanal iletimini kolaylaştırmaktır (65,66).

Serebral kan akımında %26-50 ve serebral oksijen metabolizma hızında %36 oranında azalmaya neden olarak intrakranial basıncı azaltır (67-69). Serebral vasküler rezistansa etkisi yoktur. İntrakranial basıncı yüksek hastalarda azalma normal hastalardan daha fazladır. İnfüzyon sonlandırıldığında serebral kan akımı ve intrakranial basınç normale döner, "rebound" etkisi yoktur. Ortalama arter basıncını azaltıcı etkisi nedeni ile serebral perfüzyon basıncını azaltarak iskemiye neden olabileceği için doz titrasyonu dikkatli yapılmalıdır (69,70). PaCO₂ artışına serebral vasküler yanıt korunur.

İlk çalışmalarda epileptiform aktiviteye neden olduğu ileri sürülmüşse de güçlü antikonvülzan etkisi olduğu gösterilmiştir. Epileptik hastalarda kullanımı güvenlidir (71-73)

EEG'de sedatif dozlarda beta aktivitesinde artışa,anestetik dozlarda amplitüdde azalmaya,delta ve teta aktivitesinde artışa neden olur (74-76). Kan konsantrasyonları; EEG frekansı ile negatif,amplitüdü ile pozitif ilişkilidir (77). Frekansta ve beta aktivitesinde artış yüzeysel anestezi göstergesidir. Uyarılmış potansiyellerde amplitüdde azalma ve latansta artışla karakterize depresyona neden olur (78,79). Latans artışı inhalasyon ajanlarından az olduğu için uyarılmış potansiyel monitorizasyonu yapılan cerrahi girişimler için uygun anestetik ajandır (80).

*Diğer sistemler :

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi saptanamamıştır (12,13,81,82).

Kolesterolden pregnenolon yapımını inhibe ederek kan kortizol düzeylerinde azalmaya neden olur. Etomidattan farkı; kortizol değerlerinin postoperatif erken dönemde normale dönmesi ve ACTH'ya adrenal yanıtın korunmasıdır (83,86).

İntraoküler basınçta % 27-53 oranında azalmaya neden olur ve depolarizan kas gevşeticiler ve entübasyon ile oluşan göziçi basınç artışını önler (85,86).

Koagülasyon veya fibrinoliz üzerine olumsuz etkisi yoktur. Trombin, protrombin,parsiyel tromboplastin zamanı,fibrinojen,fibrin yıkım ürünleri, trombosit sayı ve fonksiyonları değişmez (87,88).

Nadiren anafloktoid reaksiyonlara neden olur. Diğer ajanlarla kross reaktivitesi olabileceği için özellikle kas gevşeticilere duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır (89).

Subhipnotik dozlarda (10 mg) antiemetik etkilidir. Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte subkortikal yolların modülasyonu ile olabileceği düşünölmektedir (90,91). Bu dozda intratekal morfin ile oluşın kaşıntının tedavisinde etkili olduğu ileri sürölmüştür (92).

Enjeksiyon sırasında el sırtındaki venlerin kullanımında %23-58, ön kol ve antekübital venlerin kullanımında %1-10 oranında ağrıya neden olur (93). Enjeksiyon öncesinde veya sırasında alfentanil veya lidokain (0.1 mg/kg) kullanımı ile ağrı insidansı azalır (93-95). Tromboflebit oluşumu gösterilememiştir (96).

İndüksiyonda % 14 oranında hıçkırık,miyoklonik kasılma ve spontan hareket gibi eksitator etkilere neden olur,bu etkiler beraberinde kısa etkili opioid kullanımı ile önlenebilir (54,88,97).

Klinik kullanım ve dozaj:

*Genel anestezi indüksiyonu : Genel anestezi indüksiyonu için,erişkinde 2-2.5 mg/kg,65 yaş üzerinde 1.25-1.75 mg/kg ve çocuklarda 2.5-3 mg/kg dozda kullanılır(32,34-37,50,88). Birçok intravenöz indüksiyon ajanı gibi bilinç kaybı için gerekli doz; enjeksiyon hızı,yaş ve hastanın fizyolojik durumuna göre değişir. 10 Saniyede bir 40 mg'lık dozlar halinde veya 300-600 ml/saat hızda infüzyonla yavaş indüksiyon ile doz gereksinimi ve kardiyopulmoner komplikasyonlar azalır (41,58). İndüksiyon sırasında

beraberinde opioid kullanımı ile laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıt azalırken, daha iyi entübasyon koşulları sağlanır (59,62,93).

*Total intravenöz anestezi (TİVA) : İndüksiyon sonrasında, opioidler veya azot protoksit ve/veya kas gevşeticiler ile birlikte dengeli anestezi idamesinde tekrarlanan bolus (20-50 mg) veya 6-12 mg/kg/s hızlarında sürekli infüzyon şeklinde kullanılır. Dokulara hızla dağıldığı için plazma konsantrasyonları beyin düzeylerini yansıtmayabilir. Tahmin edilen ve gerçek kan düzeyleri arasındaki ilgi, hastalar arası ve aynı hastada değişkenlik gösterir (3,5,29,98). Bu nedenle ve doz gereksiniminin cerrahi stimülasyon şiddetine göre değişmesi nedeni ile bir opioid veya azot protoksit ile kullanımında cerrahi stimülasyona yanıtı önleyebilen infüzyon hızları 6-12 mg/kg/s arasında değişir (29,41,50,58,98,99). İnfüzyon hızı hastanın klinik yanıtına göre ayarlanmalıdır⁽³⁾. Bu konuda en güvenilir parametre spontan soluyan hastada solunum sayısı,kas gevşetici kullanıldığı durumlarda ise hemodinamik bulgulardır. TİVA'da kullanılan diğer intravenöz anestetik ajanlardan en belirgin farkı derlenmesinin daha hızlı ve sorunsuz olmasıdır (54,98,100-102). Benzer farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeni ile TİVA için en uygun kombinasyon propofol ve alfentanildir (102-104).

*Poliklinik hastalarında anestezi : Poliklinik hastalarında en önemli gereksinim minimal rezidüel etkiler ile hızlı ve sorunsuz derlenmedir. Propofol; hızlı ve yumuşak indüksiyon,kolay doz titrasyonu,kısa etki süresi,antiemetik etki ve hızlı ve sorunsuz derlenme sağlamaı nedeni ile poliklinik hastalarının anestezisi için ideal ajandır (100,101,105-108).

*Intravenöz sedasyon : Endoskopi gibi minör girişimler ve bölgesel blok sırasında,yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların sedasyonu için 1-1.5 mg/kg bolus ve 3-4.1 mg/kg/s infüzyon şeklinde kullanıldığında yeterli amnezi,hızlı ve sorunsuz derlenme sağlar (109-115). Benzodiazepin sedasyonu ile oluşan psikomotor fonksiyon bozukluğuna neden olmaz (110-112). Analjezik özelliği olmadığı için ağrılı girişimlerde analjezik ile kombine edilmelidir. Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören hastalarda kullanımında hastaların spontan solunuma geçiş ve ventilatörde kalış süreleri diğer sedatif ajanlardan kısa bulunmuştur (113).



MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda ortotopik karaciğer transplantasyonu uygulanacak, vücut ağırlıkları 25-40 kg (ortalama 30.0 ± 3.37 kg) arasında değişen yedi erişkin dişi domuz incelenmiştir.

Cerrahi girişimden bir gece önce aç bırakılan domuzlar anestezi indüksiyonundan yarım saat önce 10 mg/kg ketamin intraperitoneal uygulanarak premedike edildiler. Kulak venlerinden girilen 18 G anjiokat ile damar yolu açıldıktan sonra anestezi indüksiyonu 3.5 mg/kg propofol i.v. ile sağlandı. 4 numara düz bleydli laringoskop kullanılarak 8.5 numara kafli tüp ile endotrakeal entübe edilen domuzlarda anestezi idamesi IVAC 711 enjektör pompalar kullanılarak 15 mg/kg/saat propofol i.v. infüzyonu ve 10 µg/kg alfentanil i.v. bolus uygulanmasını takiben 1 µg/kg/dk alfentanil i.v. infüzyonu ile sağlandı. Kas gevşekliği için 0.1 mg/kg pankuronyum i.v. uygulandı. Anestezi süresince tüm domuzlara 20 ml/kg tidal volüm ve 18/dk solunum sayısı ile % 100 oksijen solutuldu.

İnvaziv monitorizasyon ve venövenöz bypass için iki taraflı boyun diseksiyonu ile sağ A.karotis eksterna'ya 18 G anjiokat, sağ V.jugularis interna'ya 14 G kateter ve sol V.jugularis interna'dan girilerek pulmoner artere 7 F Swan Ganz kateteri yerleştirildi. İntraarteriyel kateter, Swan Ganz kateteri, kapnograf ve pulse oksimetre ile Protocol Propaq 106 EL monitör kullanılarak

kalp atım hızı,ortalama arter basıncı,pulmoner arter basıncı,pulmoner kapiller wedge basıncı,oksijen saturasyonu,solunum sayısı ve tidal sonu karbondioksit basıncı,Mallinckrodt Gem Stat kan gazı analiz aygıtı ile kan gaz ,hematokrit ve elektrolit değerleri monitorize edildi. İdrar çıkışının takibi ve rneklein alınması için 14 F foley sonda ile mesane kateterize edildi.

Boyun diseksiyonları sonrasında venövenöz bypass için sağ V.femoralis yolu ile V.kava inferior kanüle edildi. Orta hat kesisi ile batına girilerek karaciğer vasküler pedikülü diseke edildikten sonra portal ven kanüle edildi. Portal ven,suprahepatik, infrahepatik ven ve hepatik arter klemlenerek anhepatik faza geçildi ve venövenöz bypass çalıştırıldı. Alıcı karaciğeri çıkartılıp verici domuzun karaciğeri ile suprahepatik vena kava ve portal ven anastomozları yapıldıktan sonra portal ven kanülü çıkartılarak karaciğer reperfüze edildi. Daha sonra infrahepatik vena kava anastomozu tamamlanarak femoral ven kanülü çıkarıldı. Hepatik arter anastomozu yapılip koledok kanüle edilerek batın kapatıldı.

Kanda propofol ve idrarda propofol metabolit düzeylerinin saptanması amacı ile; propofol infüzyonu başladıktan 1 saat sonra,anhepatik fazdan hemen önce,anhepatik fazda 15 dakika aralar ve reperfüzyon fazında 30 dakika aralar ile pulmoner arter ve karotid arterden eř zamanlı kan rneklei ve idrar rneklei alındı. Kan rneklei potasyum okzalatlı tüplere alınarak santrifüj edildi ve plazmaları ayrıldı. Laboratuar incelemesinin yapılacağı zamana kadar plazma ve idrar rneklei -20° C da saklandı. Ayrıca; belirlenen zaman aralıklarında kalp atım sayısı,ortalama arter basıncı,pulmoner arter basıncı,pulmoner wedge basıncı ve kan gaz değerleri kaydedildi.

Laboratuar yöntemi: Plazmada propofol ve idrarda propofolün metabolit düzeyleri kapiller gaz kromatografi yöntemi ile ölçüldü (18,116). 500 l

propofol içermeyen kontrol domuz plazmasına 50 µl propofol standardı (Propofol-disopropofol-2,6-disopropylphenol,Zeneca) ve ortamı alkalileştirmek için 50 µl 1M NaOH ilave edildi. 500 µl kloroform eklenerek 5 dakika vortekslendi. 4 Dakika 15.000 rpm de santrifüj edildi ve üst faz atıldı. Santrifüj edilmiş kloroform fazından 300 µl ependorf tüpüne alınarak azot ile kurutuldu ve tekrar 50 µl kloroformda çözülüp 1 µl gaz kromatografi (HNU Systems GC 421 FID detector. Kolon: NBW-351 Nitroterephtalate modified polyethylene glycol) aletine enjekte edildi. Aynı yöntem propofol içeren plazma örneklerine uygulandı. İdrarda metabolit tayini için; 1 ml idrar örneğine 1 ml fosfat ve 100 µl beta-glukronidaz eklenerek 25°C da 48 saat inkübe edildi. 48 saat sonunda 1 µl kloroform ile ekstraksiyon yapıldı. Kloroform fazı alınıp azotla kurutulduktan sonra 50 µl kloroformda çözüldü ve 1 µl gaz kromatografi aletine enjekte edildi.

İstatistiksel olarak belirlenen zaman aralıklarındaki pulmoner arter ve karotid arter ortalama propofol konsantrasyonlarının hesaplanmasında; eşleştirilmiş gruplar için nonparametrik Friedman testi,zamana göre farklılık anlamlı olduğunda ($p<0.05$) Dunn's çoklu karşılaştırma testi ve her zaman aralığında pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonlarının farklılığını belirlemek için nonparametrik Wilcoxon işaret testi uygulandı. $p<0.05$ değeri anlamlı farklılığı belirledi.

BULGULAR

Domuzlara uygulanan ortalama anestezi süresi, anhepatik faz süresi ve uygulanan total propofol ve alfentanil dozları Tablo I'de belirtilmiştir.

Tablo I: Domuzların ortalama anestezi süresi, anhepatik faz süresi ve uygulanan total propofol ve alfentanil dozları (Ortalama±SD)

Anestezi süresi (dk)	210.0±41.43
Anhepatik faz süresi (dk)	56.57±10.59
Total propofol dozu (mg)	1375.14±55.96
Total alfentanil dozu (mg)	7191.00±25.67

Domuzların belirlenen zaman aralıklarında saptanan ortalama kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basınç değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Anhepatik fazın 15. dakikasında ortalama arter basıncı ve pulmoner kapiller wedge basınç değerinde belirgin azalma ($p<0.05$) ve kalp atım hızında belirgin artış ($p<0.05$) saptanmıştır. Reperfüzyon fazında ortalama arter basıncı düşük kalırken, kalp atım hızı ve pulmoner kapiller wedge basınç değeri anhepatik faz öncesi değerlere dönmüş, pulmoner arter basıncında ise belirgin artış saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo II: Domuzların kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller "wedge" basıncı değerleri (Ortalama±SD)

	Kalp atım hızı (atım/dk)	Ort. arter bas. (mmHg)	Pulm. arter bas. (mmHg)	Pulm. kap w.b. (mmHg)
1. Saat	129.14±22.63	104.14±9.02	18.71±2.13	9.85±2.47
Anhepatik öncesi	125.00±27.86	105.57±12.68	19.14±5.20	8.42±1.90
Anhepatik 15.dk	157.71±12.86*	42.57±4.19*	13.71±3.15*	6.57±2.43*
Anhepatik 30.dk	158.85±19.25*	44.42±4.85*	16.71±6.34	6.85±2.03
Anhepatik 45.dk	148.14±21.34*	44.28±7.01*	16.85±4.59	7.57±2.14*
Reperfüzyon 30.dk	122.50±18.07	49.42±20.18*	23.71±6.13	8.83±1.47
Reperfüzyon 60.dk	130.50±25.12	49.71±28.75*	23.60±5.54*	9.20±1.92

* p<0.05

Domuzların PaO₂, PaCO₂ ve pH değerleri Tablo III'de belirtilmiştir. PaO₂ ve PaCO₂ değerlerinde cerrahi girişim süresince belirgin değişiklik gözlenmezken, pH değerleri anhepatik fazın 15.dakikasında belirgin azalarak düşük kalmıştır (p<0.05).

Tablo III. Domuzların PaO₂, PaCO₂ ve pH değerleri (Ortalama±SD)

	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH
1. Saat	530.85±72.35	37.42±6.05	7.45±0.06
Anhepatik öncesi	546.71±84.76	36.14±6.93	7.38±0.11
Anhepatik 15.dk	562.57±75.39	32.43±2.43	7.29±0.04*
Anhepatik 30.dk	547.71±79.71	32.00±7.04	7.21±0.04*
Anhepatik 45.dk	518.14±80.41	37.00±10.3	7.23±0.04*
Reperfüzyon 30.dk	575.66±96.10	35.33±8.40	7.11±0.06*
Reperfüzyon 60.dk	574.83±93.41	38.16±7.05	7.08±0.12*

*p<0.05

Tüm domuzlarda pulmoner arter ve karotid arterde propofol konsantrasyonlarında anhepatik fazın 15. veya 30. dakikasında belirgin artış saptanmıştır ($p<0.05$). Propofol konsantrasyonları anhepatik fazda düşmeye başlayarak reperfüzyon fazında anhepatik faz öncesi değerlere dönmüştür. 1,2 ve 7. domuzda karotid arter propofol konsantrasyonları pulmoner arterden yüksek, 3,4,5 ve 6. domuzda pulmoner arter propofol konsantrasyonları karotid arter konsantrasyonlarından yüksek bulunmuştur (Tablo IV,V,VI,VII, VIII,IX, X).

Tablo IV: 1. Domuzun pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$)

	1.saat	Anhep. öncesi	Anhep. 15.dk	Anhep. 30.dk	Anhep. 45.dk	Reper. 30.dk	Reper. 60.dk
Pulmoner arter	2.7	2.0	3.2	4.2	2.4	5.0	5.1
Karotid arter	3.8	8.0	8.9	8.5	5.6	3.2	3.3

Tablo V: 2. Domuzun pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$)

	1.saat	Anhep. öncesi	Anhep. 15.dk	Anhep. 30.dk	Anhep. 45.dk	Reper. 30.dk	Reper. 60.dk
Pulmoner arter	3.8	4.0	18.0	5.1	9.3	4.5	4.5
Karotid arter	4.3	11.4	17.1	9.5	10.6	10.5	10.6

Tablo VI: 3. Domuzun pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$)

	1. saat	Anhep. öncesi	Anhep. 15.dk	Anhep. 30.dk	Anhep. 45.dk	Reper. 30.dk	Reper. 60>.dk
Pulmoner arter	6.1	2.7	6.2	5.5	5.3	3.7	6.6
Karotid arter	3.9	2.9	4.7	5.3	4.5	4.1	4.2

Tablo VII: 4. Domuzun pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$)

	1. saat	Anhep. öncesi	Anhep. 15.dk	Anhep. 30.dk	Anhep. 45.dk	Reper. 30.dk	Reper. 60.dk
Pulmoner arter	20.6	20.0	20.1	49.9	26.0	15.7	19.6
Karotid arter	11.8	13.1	15.6	22.1	18.5	9.5	22.6

Tablo VIII: 5. Domuzun pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$)

	1. saat	Anhep. öncesi	Anhep. 15.dk	Anhep. 30.dk	Anhep. 45.dk	Reper. 30.dk	Reper. 60.dk
Pulmoner arter	6.1	6.8	8.7	18.5	15.3	6.7	9.5
Karotid arter	7.4	4.5	6.3	6.8	7.7	5.7	7.7

Tablo IX: 6. Domuzun pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$)

	1.saat	Anhep. öncesi	Anhep. 15.dk	Anhep. 30.dk	Anhep. 45.dk	Reper. 30.dk	Reper. 60.dk
Pulmoner arter	10.1	10.2	4.7	13.6	11.6	5.8	6.4
Karotid arter	6.2	6.3	4.4	9.2	10.5	4.7	5.7

Tablo X: 7. Domuzun pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$)

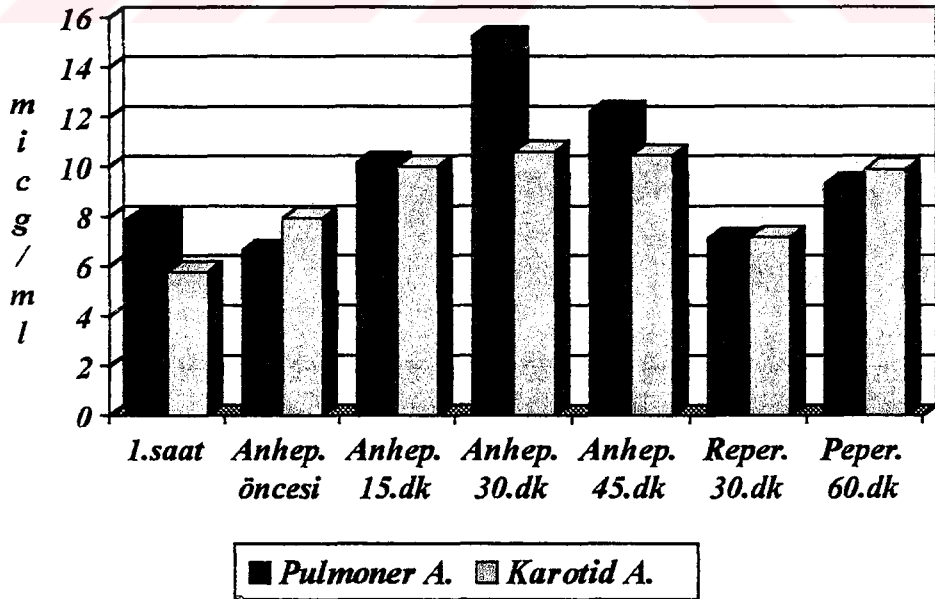
	1.saat	Anhep. öncesi	Anhep. 15.dk	Anhep. 30.dk	Anhep. 45.dk	Reper. 30.dk	Reper. 60.dk
Pulmoner arter	5.8	6.2	10.1	9.8	15.5	8.3	13.7
Karotid arter	3.1	9.6	13.0	12.7	15.8	12.5	13.8

Belirlenen zaman aralıklarında 7 domuzun pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonlarının ortalaması alındığında; anhepatik fazın 30.dakikasında pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonlarının belirgin artış ($p<0.05$) gösterdiği ve özellikle anhepatik fazda istatistiksel olarak belirgin olmamakla birlikte ($p>0.05$) pulmoner arter konsantrasyonlarının karotid arter konsantrasyonlarından yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo XI) (Grafik 1).

Tablo XI: Domuzların pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$) (ortalama \pm SD)

	Pulmoner arter	Karotid arter
1. saat	7.88 \pm 6.06	5.78 \pm 3.05
Anhepatik öncesi	6.62 \pm 6.14	7.95 \pm 3.68
Anhepatik 15.dk	10.14 \pm 6.53	10.0 \pm 5.24
Anhepatik 30.dk	15.22 \pm 16.1	10.58 \pm 5.57
Anhepatik 45.dk	12.2 \pm 7.78	10.45 \pm 5.16
Reperfüzyon 30.dk	7.10 \pm 4.08	7.17 \pm 3.61
Reperfüzyon 60.dk	9.32 \pm 5.51	9.88 \pm 6.60

Grafik 1: Domuzların ortalama pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları ($\mu\text{g/ml}$)



Domuzların anhepatik faz öncesi ve anhepatik fazın 30. ve 45. dakikalarında idrarda propofol metabolit miktarları Tablo XII' de belirtilmiştir. Anhepatik faz öncesi ve anhepatik fazın 30. ve 45. dakikalarında idrarda propofol metabolit miktarları arasında belirgin fark yoktur ($p > 0.05$). İdrarda serbest propofol saptanamamıştır.

Tablo XII: Domuzların idrarda propofol metabolitleri ($\mu\text{g/ml}$)

	Anhepatik öncesi	Anhepatik 30.dk	Anhepatik 45.dk
1. Domuz	1.18	1.15	0.87
2. Domuz	2.57	3.06	1.55
3. Domuz	1.37	1.02	2.11
4. Domuz	1.41	2.26	4.53
5. Domuz	1.08	2.03	2.72
6. Domuz	2.99	2.57	2.67
7. Domuz	0.99	2.34	1.05
Ortalama	1.65±0.79	2.06±0.74	2.21±1.25

Tüm domuzlar reperfüzyon fazının sonunda hipovolemik şok ve kardiyak arrest sonucu "exitus" oldular.

TARTIŞMA

Propofolün, total klerens değerinin karaciğer kan akımından yüksek olması nedeni ile morfin ve midazolam gibi ekstrahepatik metabolizması da olan farmakolojik ajanlar arasında olduğu kabul edilmektedir (2-18). Fenol içeren yapılar ile sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu yapıların karaciğer dışında belli başlı metabolizma yerlerinin akciğer, barsak duvarı ve böbrekler olduğu ve metabolizma Őekillerinin ise direkt konjugasyon olduğu gösterilmiştir (26). Sözü edilen organlar; total kardiyak outputun büyük bir kısmını kullandıklarından, düşük ekstraksiyon oranına sahip olsalar da sonuçta total vücut klerensine oranla belirgin bir metabolizma gücü sergilerler. Örneğin Servin ve ark. (14) izole, ventile ve perfüze edilen sıçan akciğerinin propofol tutabildiğini ve konjuge edebildiğini göstermişlerdir. Mather ve ark. (15) ise koyunlarda propofolün bölgesel kinetiğini ve doku dengesini araştırmışlar ve akciğere dolaşım ile giren ve çıkan kan arasında bir konsantrasyon gradienti olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca çalışmalarında bu gradientin; akciğer dokusunda propofol saptanamaması nedeni ile propofolün akciğer dokusunda tutulmasından çok, metabolize olması ile ilgili olduğunu vurgulamışlardır. Öte yandan invitro çalışmalarda; ilaç metabolizması konusunda spesifik aktiviteye sahip enzimlerin karaciğer dışında esas olarak barsak ve akciğer kaynaklı olduğu da gösterilmiştir (21,26). Bu enzim sistemleri glukronil transferaz ve slfokinaz sistemleridir. Propofol metabolizmasından da bu enzim sistemleri sorumludur ve metabolitleri glukronil ve sülfat konjugatlarını içermektedir (30,31).

Propofolün akciğerlerdeki metabolizması konusunda çelişkili sonuçlar belirten farklı çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Servin ve ark.⁽¹⁴⁾ ile Mather ve ark.⁽¹⁵⁾ yaptıkları çalışmalarda propofolün akciğerlerde konjugasyona uğradığı sonucuna varırken, Lange ve ark.⁽¹⁶⁾ ile Gray ve ark.⁽¹⁷⁾ çalışmalarında propofolün akciğerlerde metabolize olduğuna dair belirgin bir bulgu olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çelişkili sonuçlar çalışmamızın amacının ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Ortotopik karaciğer transplantasyonu girişimi bilindiği gibi üç fazdan oluşmaktadır. Bunlar; diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon fazlarıdır. Anhepatik faz; farmakolojik ajanların karaciğer dışı metabolizmalarının araştırılması için son derece uygun bir ortam yaratmaktadır (17,18). Anhepatik faz sırasında karaciğer perfüze olmamakta ve karaciğerin önemli metabolizma fonksiyonunun yokluğunda ajanın ekstrahepatik metabolizması sağlıklı bir şekilde araştırılabilmektedir. Ayrıca anhepatik faz öncesinde ve sırasında saptanan metabolit düzeyleri, ekstrahepatik metabolizmanın derecesinin belirlenebilmesine ve karşılaştırma yapılabilmesine de olanak tanımaktadır.

Çalışmamızda ortalama anhepatik faz süresi 56.57 ± 10.59 dk (minimum 45, maksimum 70 dk) olmasına karşın, istatistiksel hesaplamalar için tüm domuzlarda ortak olan 45. dk sonuna kadar saptanan değerler kullanılmıştır. Bu süre; eliminasyon farmakokinetiği üç fazdan oluşan ve metabolik klerensini yansıtan ikinci fazın eliminasyon yarı ömrü 35-45 dakika olan propofolün ekstrahepatik metabolizmasını araştırmak için yeterlidir. Ayrıca propofolün sürekli infüzyon ile kullanımı sırasında farmakokinetiğinde belirgin değişiklik gösterilememiştir (2,11).

Öte yandan; intravenöz yolla uygulanan bir ilacın metabolizmasından sorumlu organların ve metabolizma derecesinin belirlenebilmesi ve bölgesel ilaç

kinetiğinin gösterilebilmesi için, santral veya periferik arter ve ven kan örneklerinin değil, etkinliği araştırılan organa giren ve çıkan damarlardan alınan kan örneklerinin incelenmesi gereklidir. Bu nedenle çalışmamızda; propofol konsantrasyonu çalışılacak kan örneklerinin pulmoner arter ve karotid arterden alınmasına özen gösterilmiştir.

Çalışmamızda 3,4,5 ve 6. domuzlarda anhepatik faz sırasında pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları arasında izlenen fark ve bu sırada propofol metabolitlerinin idrarda saptanması, ajanın akciğerde metabolize olduğunu açıkça göstermektedir kanısındayız. 1,2 ve 7. Domuzlarda pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonları arasında izlenen aksi yönde farkın; bu tür çalışmalarda sıklıkla izlenen analitik hatalardan, öngörülen organ ve doku fonksiyonlarının küçük ve beklenmeyen farklılıklar göstermesinden veya türler hatta bireysel canlılar arasında izlenen enzim aktivitelerindeki genetik farklılıklardan kaynaklandığı kanısındayız.

Öte yandan çalışmamızda; anhepatik fazın 30. dakikasında pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonlarında belirgin artış saptanması, akciğer enzim kapasitesinin karaciğerden düşük olması veya anhepatik fazda suprahepatik ve infrahepatik vena kavalının klemplenmesi sonucu kalbe dönen kan akımının ve dolayısı ile kardiyak output ve organ perfüzyonlarının azalması ile açıklanabilir. Anhepatik fazda propofol kan konsantrasyonlarının artmasına karşın idrarda metabolit düzeylerinin azalmaması; propofol metabolizmasında akciğerlerin yanısıra, Gray ve ark.⁽¹⁷⁾ nin da ileri sürdüğü barsak duvarı gibi ekstrahepatik konjugasyondan sorumlu diğer organların katkısı ile açıklanabilir.

Metodu oluştururken; akciğerlerde propofol metabolizmasının varlığını belirtebilmek açısından dikkat edilen ve yukarıda belirtilen yöntemin nitelikleri, 7 domuzdan 4 tanesinde gösterilebilen pulmoner arter ve karotid arter

konsantrasyon farklılıkları ve bu sırada idrarda ajanın metabolitlerinin gösterilmiş olması, propofolün karaciğer dışında akciğerde de metabolizmasının olduğunu açıkca ortaya koymaktadır kanısındayız.



ÖZET

Çalışmamız; son yıllarda anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon için yaygın olarak kullanılan bir intravenöz anestetik ajan olan propofolün akciğerlerde metabolizmasını araştırmak amacı ile, ortotopik karaciğer transplantasyonu uygulanacak, 30.0 ± 3.37 kg ağırlığında, 7 erişkin dişi domuz üzerinde gerçekleştirildi.

Anestezi indüksiyonu 3.5 mg/kg propofol i.v. ile sağlanarak endotrakeal entübe edilen domuzlarda anestezi idamesi 15 mg/kg/st propofol infüzyonu ve 10 µg/kg alfentanil i.v. bolus uygulanmasını takiben 1 µg/kg/dk alfentanil i.v. infüzyonu ile sağlandı. İnfüzyonların 1. saatinde, girişimin anhepatik fazından hemen önce, anhepatik fazda 15 dk ve reperfüzyon fazında 30 dk aralar ile alınan pulmoner arter ve karotid arter kan örneklerinde propofol konsantrasyonları ve aynı zaman aralıklarında alınan idrar örneklerinde propofol metabolitleri gaz kromatografi yöntemi ile ölçülerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

7 Domuzda anhepatik fazda pulmoner arter ve karotid arter propofol konsantrasyonlarında belirgin artış saptanırken, 4 tanesinde pulmoner arter propofol konsantrasyonları karotid arter konsantrasyonlarından yüksek bulundu. Belirlenen zaman aralıklarında idrarda propofol metabolitleri saptandı ve anhepatik fazda metabolit miktarında değişiklik gözlenmedi.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda propofolün karaciğer dışında akciğerlerde de metabolize olduğu ve idrarda metabolit miktarlarında değişiklik olmaması nedeni ile propofolün ekstrahepatik metabolizmasında akciğerlerin yanısıra konjugasyon aktivitesine sahip barsak duvarı gibi başka organ ve dokularında katkısı olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- 1) Carton EG, Rettke SR, Plevak DJ, Geiger HJ, Kranner PW, Coursin DB. Perioperative care of the liver transplant patient: Part 1. *Anesth Analg* 1994; 78: 120-133.
- 2) White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Seminars in Anesthesia* 1988; Vol VII, No 1, Suppl 1: 4-20.
- 3) Langley MS, Heel RC. Propofol: A review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988; 35: 334-372.
- 4) Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260-277.
- 5) Victory RA, Pace N, White PF. Propofol: An update. *Anesthesiology Clinics of North America* 1993; Vol XI, Number 4: 831-844.
- 6) Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl 3): 53-54.
- 7) Cockshott ID. Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism-an overview. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl.3):45-50.
- 8) Kay NH, Uppington J, Sear JW, Douglas EJ, Cockshott ID. Pharmacokinetics of propofol ('Diprivan') as an induction agent. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl.3): 55-57.
- 9) Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery: A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1075-1079.

- 10) Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M. Pharmacokinetics of propofol in female patients: Studies using single bolus injections. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1103-1110.
- 11) Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1256-1263.
- 12) Servin F, Desmots JM, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C. Pharmacokinetics of propofol administered by continuous infusion in patients with cirrhosis. *Anaesthesia* 1988; Vol.43 (Suppl): 23-24.
- 13) Servin F, Desmots JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer GF, Farinotti R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988; 68: 887-891.
- 14) Servin F, Tamisier L, Farinotti R, Marmuse JP, Desmots JM. Lung contribution to propofol clearance: A study in isolated rat lungs. *Anesthesiology* 1988; 69: A462.
- 15) Mather LE, Selby DG, Runciman WB, McLean CF. Propofol: Assay and regional mass balance in the sheep. *Xenobiotica* 1989; Vol.19, No.11: 1337-1347.
- 16) Lange H, Stephan H, Rieke H, Kellermann M, Sonntag H, Bircher J. Hepatic and extrahepatic disposition of propofol in patients undergoing coronary bypass surgery. *Br J Anesth* 1990; 64: 563-570.
- 17) Gray PA, Park GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Shuker B, Simons PJ. Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. *Xenobiotica* 1992; Vol.22, No. 1: 105-114.
- 18) Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anesth* 1992; 68: 183-186.

- 19) Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's The Pharmacological Therapeutics. USA: Pergamon Press Inc., 1990: 3-33.
- 20) Stoelting RK. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1987: 3-18.
- 21) Kayaalp SO. Tibbi farmakoloji. Ankara: Güneş Kitapevi, 1994: 92-129.
- 22) Nimmo WS, Smith G. Anaesthesia Vol. 1. London: Blackwell Scientific Publications, 1989: 272-295.
- 23) Jorm CM, Stamford JA. Hepatic metabolism of xenobiotics with reference to anaesthesia. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 1992; Vol.6, No 4: 751-779.
- 24) Guengerich FP. Polymorphism of cytochrome P450 enzymes in humans. *Anaesthetic Pharmacology Review* 1993; 1: 325-329.
- 25) Mistry M, Houston JB. Quantitation of extrahepatic metabolism. Pulmonary and intestinal conjugation of naphtol. *Drug metabolism and Disposition* 1985; Vol.13, No.6: 740-745.
- 26) Cassidy MK, Houston JB. In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. *Drug Metabolism and Disposition* 1984; Vol.12 No.5: 619-624.
- 27) Briggs LP, White M, Cockshott ID, Douglas EJ. The pharmacokinetics of propofol ('Diprivan') in female patients. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl.3) 58-59.
- 28) Campbell GA, Morgan DJ, Kumar K, Crankshaw DP. Extended blood collection period required to define distribution and elimination kinetics of propofol. *Br J Clin Pharmac* 1988; 28: 187-190.

- 29) Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 144-148.
- 30) Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanaesthetic intravenous dose of ^{14}C -propofol ('Diprivan') to male volunteers. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl.3): 64.
- 31) Vree TB. High-performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *J Chromatogr* 1987; 417: 458-464.
- 32) Kortilla K, Ostman PL, Faure E, Apfelbaum JL, Ekdawi M, Roizen MF. Randomized comparison of outcome after propofol-nitrous oxide or enflurane-nitrous oxide anaesthesia in operations of long duration. *Can J Anaesth* 1989; 36: 651-657.
- 33) Nathan N, Debord J, Narcisse F, Dupuis L, Lagarde M, Benevent D, Lacharte G, Feiss P. Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuous infusion in normal and in renal failure patients: a preliminary study. *Acta Anaesth Belg* 1993; 44: 77-85.
- 34) Dundee JW, Robinson FP, McCollum JSC, Patterson CC. Sensitivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia* 1986; 41: 482-485.
- 35) Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 146-150.
- 36) Jones RDM, Chan K, Andrew LJ. Pharmacokinetics of propofol in children. *Br J Anaesth* 1990; 65: 661-667.
- 37) Hannallah RS, Baker SB, Casey W, McGill WA, Broadman LM, Norden JM. Propofol: Effective dose and induction characteristics in unpremedicated children. *Anesthesiology* 1991; 74: 217-219.

- 38) Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1115-1120.
- 39) Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, Lange H, Rieke H. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. *Anaesthesia* 1988; Vol 43 (Suppl): 25-31.
- 40) Coetzee A, Fourie P, Coetzee J, Badenhorst E, Rebel A, Bolliger C, Uebel R, Wium C, Lombard C. Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anesth Analg* 1989; 69: 473-483.
- 41) Peacock JE, Lewis RP, Rielly CS, Nimmo WS. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth* 1990; 65: 346-352.
- 42) Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E. Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: Assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anesth Analg* 1991; 72: 28-35.
- 43) Romano R, Ciccaglioni A, Fattorini F, Quaglione R, Favaro R, Arcioni R, Conti G, Gasparetto A. Effects of propofol on the human heart electrical system: transesophageal pacing electrophysiologic study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 30-32.
- 44) Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988; 60: 3-9.
- 45) Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M. Haemodynamic effects of the emulsion formulation of propofol during nitrous-oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 64-70.

- 46) Gauss A, Heinrich H, Wilder-Smith OHG. Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: a comparison with etomidate and thiopentone. *Anaesthesia* 1991; 46: 99-105.
- 47) Harris CE, Murray AM, Anderson JM, Grounds RM, Morgan M. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; 43 (Suppl): 32-36.
- 48) Ebert TJ, Muzi M. Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 369-374.
- 49) Kamijo K, Goto H, Nakazawa K, Benson KT, Arakawa K. Arterial baroreflex attenuation during and after continuous propofol infusion. *Can J Anaesth* 1992; 39: 987-991.
- 50) Roberts FL, Dixon J, Lewis GTR, Taclely RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anesthesia. *Anaesthesia* 1988; 43 (Suppl): 14-17.
- 51) Manara AR, Monk CR, Bolsin SN, Prys-Roberts C. Total i.v. anesthesia with propofol and alfentanil for coronary artery bypass grafting. *Br J Anesth* 1991; 66: 716-718.
- 52) Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, Lange H, Rieke H. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1988; 43 (Suppl): 25-31.
- 53) Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kettler D, Khambatta HJ. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anesth* 1986; 54: 871-877.
- 54) Mackenzie N, Grant IS. Propofol ('Diprivan') for continuous intravenous anaesthesia. A comparison with methohexitone. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl 3): 70-75.

- 55) Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1497-1503.
- 56) Allsop P, Taylor MB, Grounds RM, Morgan M. Ventilatory effects of a propofol infusion using a method to rapidly achieve steady-state equilibrium. *Eur J Anaesthesiol* 1988; 5: 293-303.
- 57) Goodman NW, Vanner RG, Wade Ja. Effects of incremental doses of alfentanil and propofol on the breathing of anesthetized patients. *Br J Anaesth* 1989; 63: 548-553.
- 58) Stokes DN, Hutton P. Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth Analg* 1991; 72: 578-583.
- 59) Beck GN, Masterson GR, Richards J, Bunting P. Comparison of intubation following propofol and alfentanil with intubation following thiopentone and suxamethonium. *Anaesthesia* 1993; 48: 876-880.
- 60) McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia* 1988; 43: 638-640.
- 61) Barker P, Langton JA, Wilson IG, Smith G. Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. *Br J Anaesth* 1992; 69: 23-25.
- 62) Coghlan SFE, McDonald PF, Csepregi G. Use of alfentanil with propofol for nasotracheal intubation without neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1993; 70: 89-91.
- 63) Mehr EH, Hirshman CA, Lindeman KS. The effect of halotane, propofol and thiopental on peripheral airway reactivity. *Anesthesiology* 1992; 77: A1212.

- 64) Van Keer L, Van Aken H, Vandermeersch E, Vermaut G, Lerut T. Propofol does not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *J Clin Anesth* 1989; 1: 284-288.
- 65) Peduto VA, Concas A, Santoro G, Biggio G, Gessa GL. Biochemical and electrophysiologic evidence that propofol enhances GABAergic transmission in the rat brain. *Anesthesiology* 1991; 75: 1000-1009.
- 66) Hales TG, Lambert JJ. Modulation of the GABA receptor by propofol: protein or lipid interaction? *Anesthesiology* 1991; 75: A587.
- 67) Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Schoutens A, Rood M. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 1988; 43: 42-43.
- 68) Ravussin P, Guinard JP, Ralley F, Thorin D. Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 1988; 43: 37-41.
- 69) Pinaud M, Lelausque J, Chetanneau A, Fauchoux N, Menegalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology* 1990; 73: 404-409.
- 70) Van Hemelrijck J, Van Aken H, Plets C, Goffin J, Vermaut G. The effects of propofol on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with brain tumors. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989; 40: 95-100.
- 71) Lawson S, Gent JP, Goodchild CS. Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone: comparison using two tests in laboratory mice. *Br J Anaesth* 1990; 64: 59-63.
- 72) Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D. Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology* 1991; 74: 24-27.

- 73) Ebrahim ZY, Schubert A, Van Ness P, Wolgamuth B, Awad I. The effect of propofol on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg* 1994; 78: 275-279.
- 74) Dam M, Ori C, Pizzolato G, Ricchieri GL, Pellegrini A, Giron GP, Battistin L. The effects of propofol anesthesia on local cerebral glucose utilisation in the rat. *Anesthesiology* 1990; 73: 499-505.
- 75) Reddy RV, Moorthy SS, Mattice T, Dierdorf SF, Deitch RD. EEG effects of propofol compared to methohexital. *Anesthesiology* 1991; 75:A182.
- 76) Traast HS, Kalkman CJ. EEG characteristics of emergence from propofol-sufentanil total intravenous anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75: A184.
- 77) Herregods L, Rolly G, Mortier E, Bogaert M, Mergaert C. EEG and SEMG monitoring during induction and maintenance of anesthesia with propofol. *Int J Clin Monit Comput* 1989; 6: 67-73.
- 78) Chassard D, Joubaud A, Colson A, Guiraud M, Dubreuil C, Banssillon V. Auditory evoked potentials during propofol anesthesia in man. *Br J Anaesth* 1989; 62: 522-526.
- 79) Kalkman CJ, Drummond JC, Ribberink AA, Patel PM, Sano T, Bickford RG. Effects of propofol, etomidate, midazolam and fentanyl on motor evoked responses to transcranial electrical or magnetic stimulation in humans. *Anesthesiology* 1992; 76: 502-509.
- 80) Kalkman CJ, Traast H, Zuurmond WWA, Bovill JG. Differential effects of propofol and nitrous oxide on posterior tibial nerve somatosensory cortical evoked potentials during alfentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 66: 483-489.
- 81) Robinson FP, Patterson CC. Changes in liver function tests after propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl): 160-161.

- 82) Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl): 61-61.
- 83) Fragen RJ, Weiss HW, Molteni A. The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: a comparative study with etomidate and thiopental. *Anesthesiology* 1987; 66: 839-842.
- 84) D'Haese J, Camu F. Influence of propofol and methohexitone anesthesia on the cortisol response to surgery. *Acta Anaesth Belg* 1993; 44: 135-139.
- 85) Mirakhur RK, Shepherd WF, Elliott P. Intraocular pressure changes during rapid sequence induction of anaesthesia: comparison of propofol and thiopentone in combination with vecuronium. *Br J Anaesth* 1988; 60: 379-383.
- 86) Guedes Y, Rakotoseheno JC, Leveque M, Mimouni F, Egreteau JP. Changes in intraocular pressure in the elderly during anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1988; 43 (Suppl): 58-60.
- 87) Sear JW, Uppington J, Kay NH. Haematological and biochemical changes during anaesthesia with propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl): 165-168.
- 88) Kay NH, Uppington J, Sear JW, Allen MC. Use of an emulsion of ICI 35868 (propofol) for the induction and maintenance of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 736-742.
- 89) Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL. Life threatening anaphylactoid reactions to propofol. *Anesthesiology* 1992; 77: 275-280.
- 90) McCollum JSC, Milligan KR, Dundee JW. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia* 1988; 43: 230-240.

- 91) Borgeat A, Oliver HG, Saiak M. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992; 74: 539-541.
- 92) Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1992; 76: 510-512.
- 93) Saarnivaara L, Klemola UM. Injection pain, intubating conditions and cardiovascular changes following induction of anaesthesia with propofol alone or in combination with alfentanil. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 19-23.
- 94) King SY, Davis FM, Wells JE, Murchison DJ, Pryor PJ. Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. *Anesth Analg* 1992; 74: 246-249.
- 95) Gehan G, Karoubi P, Quinet F, Leroy A, Rathat C, Pourriat JL. Optimal dose of lignocaine for preventing pain on injection of propofol. *Br J Anaesth* 1991; 66: 324-326.
- 96) Mattila MAK, Koski EMJ. Venous sequelae after intravenous propofol (Diprivan): a comparison with methohexitone in short anaesthesia. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl): 162-164.
- 97) Boysen K, Sanchez R, Ravn J, Pedersen E, Krintel JJ, Dyrberg V. Comparison of induction with and first hour of recovery from brief propofol and methohexital anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 212-215.
- 98) De Grood PMRM, Ruys AHC, Van Egmond J, Booij LHDJ, Crul JF. Propofol ('Diprivan') emulsion for total intravenous anaesthesia. *Postgrad Med J* 1995; 61 (Suppl 3): 65-69.

- 99) Spelina KR, Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Norley I, Turtle JM. Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1080-1084.
- 100) Boysen K, Sanchez R, Krintel JJ, Hansen M, Haar PM, Dyrberg V. Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 689-692.
- 101) Kashtan H, Edelist G, Mallon J, Kapala D. Comparative evaluation of propofol and thiopentone for total intravenous anaesthesia. *Can J Anaesth* 1990; 37: 170-176.
- 102) Vuyk J, Hennis PJ, Burm AGL, De Voogt JH, Spierdijk J. Comparison of midazolam and propofol in combination with alfentanil for total intravenous anaesthesia. *Anesth Analg* 1990; 71: 645-650.
- 103) Steegers PA, Foster PA. Propofol in total intravenous anaesthesia without nitrous oxide. *Anaesthesia* 1988; 43: 94-97.
- 104) Van Leeuwen L, Zuurmond WWA, Deen L, Helmers JHJ. Total intravenous anaesthesia with propofol, alfentanil and oxygen-air: three different dosage schemes. *Can J Anaesth* 1990; 37: 282-286.
- 105) Price ML, Walmsley A, Swaine C, Ponte J. Comparison of a total intravenous anaesthetic technique using a propofol infusion, with an inhalational technique using enflurane for day case surgery. *Anaesthesia* 1988; 43: 84-87.
- 106) Kortilla K, Ostman P, Faure E, Apfelbaum JL, Prunskis J, Ekdawi M, Roizen MF. Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 400-403.

- 107) Norton AC, Dundas CR. Induction agents for day-case anaesthesia. A double blind comparison of propofol and midazolam antagonised by flumazenil. *Anaesthesia* 1990; 45: 198-203.
- 108) Kortilla K, Nuotto EJ, Lichtor JL, Östman PL, Apfelbaum J, Rupani G. Clinical recovery and psychomotor function after brief anesthesia with propofol or thiopental. *Anesthesiology* 1992; 76: 676-681.
- 109) Dubois A, Balatoni E, Peeters JP, Baudoux M. Use of propofol for sedation during gastrointestinal endoscopies. *Anaesthesia* 1988; 43: 75-80.
- 110) Patterson KW, Casey PB, Murray JP, O'Boyle CA, Cunningham AJ. Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with midazolam. *Br J Anaesth* 1991; 67: 108-111.
- 111) Valtonen M, Salonen M, Forssell H, Scheinin M, Viinamaki O. Propofol infusion for sedation in outpatient oral surgery. A comparison with diazepam. *Anaesthesia* 1989; 44: 730-734.
- 112) Wilson E, David A, MacKenzie N, Grant IS. Sedation during spinal anaesthesia: comparison of propofol and midazolam. *Br J Anaesth* 1990; 64: 48-52.
- 113) Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenham AR, Collins CH, Smith MB, Ledingham IM, Wallace PG. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989; 2: 704-709.
- 114) Harris CE, Grounds RM, Murray AM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A comparison with papaveretum and midazolam. *Anaesthesia* 1990; 45: 366-372.

- 115) Albanese J, Martin C, Lacarelle B, Saux P, Durand A, Gouin F.
Pharmacokinetic of long-term propofol infusion used for sedation in
ICU patients. *Anesthesiology* 1990; 73: 214-217.
- 116) Yu HY, Liao JK. Quantitation of propofol in plasma by capillary gas
chromatography. *Journal of Chromatography* 1993; 615:77-81.

