

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

**ASETAMİNOFEN İLE HASAR OLUŞTURULMUŞ RAT
KARACİĞERİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE DESFLURAN VE
PROPOFOLÜN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. RABİA ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. CENGİZ BEKİR DEMİREL

ANKARA

MAYIS 2011

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

**ASETAMİNOFEN İLE HASAR OLUŞTURULMUŞ RAT
KARACİĞERİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE DESFLURAN VE
PROPOFOLÜN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. RABİA ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. CENGİZ BEKİR DEMİREL

ANKARA

MAYIS 2011

Bu tez 10/2010-93 kod numarası ile Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
tarafından desteklenmiştir.

1.GİRİŞ

Propofol, total intravenöz anestezi (TİVA) sağlamak amacıyla kullanılan tek intravenöz anesteziktir. Kısa etki süresine sahip olduğu için gününbirlik anesteziye yaygın olarak kullanılmaktadır.

Propofol, başlıca karaciğer ve kısmen böbrekte olmak üzere hızla metabolize olur. Nadir de olsa, propofol infüzyon sendromu yaptığı bildirilmiştir. Rat doku kültürleri kullanılarak yapılan çalışmalarda propofolün kalp, karaciğer, böbrek, akciğer ve beyin dokusunu peroksidasyona karşı koruduğu gösterilmiştir.

Karaciğerde metabolize olmasına rağmen antioksidan etkiye sahip olduğu invitro ve invivo çalışmalarda rapor edilmiştir. Propofolün sağlam karaciğerde olduğu gibi, asetaminofen ile hasar oluşturulmuş olan karaciğer dokusunda da koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Desfluran, yeni kullanıma giren biyotransformasyona dirençli bir ajandır ve sadece %0.01-0.02'si karaciğerde metabolize olmaktadır. Minimal metabolize olma özelliği ile karaciğer açısından diğer volatil anesteziklere göre daha güvenli olduğu bildirilmektedir.

Desfluran gibi modern anesteziklerin öncelikle iskemi-reperfüzyon hasarına karşı intravenöz anesteziklere göre karaciğeri daha iyi koruduğu ifade edilmektedir. Ayrıca hepatik kan akımını daha iyi koruduğu ve daha az toksisiteye sahip olduğu için hepatobilier cerrahilerde öncelikli olarak tercih edilmektedir.

Özellikle karaciğer hasarı olan hastalarda desfluran ve propofolün etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Bu yüzden bu çalışmada deneysel olarak karaciğer hasarı oluşturulacak olan ratların

karaciğerleri ve oksidatif stres üzerine propofol ve desfluranın etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Karaciğer hasarında Kuppfer hücrelerinde serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur. SOR, Malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına ve doku hasarına neden olabilir.

Çalışmamızda asetaminofen ile hasar oluşturulan rat karaciğer dokusu ve oksidatif stres üzerine propofol ve desfluran anestezisinin etkilerinin karşılaştırılması planlandı. Oksidatif stres üzerine etkileri lipid peroksidasyon ürünlerine bakılarak, hepatik fonksiyonlar üzerine etkilerinin de GST, AST, ALT bakılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Genel Anestezi

Anestezi sözcüğü eski Yunancadan alınmış ve ilk kez Yunanlı filozof Dioscorides tarafından kullanılmıştır. *An* (olumsuzluk) eki ve *Estezi* (duyu, his) sözcüğünden oluşur ve duyarsızlık, hissizlik anlamına gelir (1,2). Genel anestezi, algılama ve davranışlarda gelişen geçici değişiklikler olarak tanımlanabilir. Cerrahi işlemler sırasında ilaçla indüklenen anestezinin ilk bilimsel uygulaması 1846'da William Morton'un dietil eteri Boston'da kullanması ile olmuştur. Bunu ilk kez 1790'larda Humpry Davy tarafından önerilmiş olan nitroz oksidin anestezi özelliklerinin başarılı uygulaması takip etmiştir. Modern anestezinin tarihi intravenöz barbitürat, tiopentalin kullanıma sunulduğu 1930'larda başlamaktadır. On yıl sonra, iskelet kası gevşemesini sağlamak için anestezide kürar kullanılmıştır (1, 2, 3).

2.1.1. Genel Anestezi Yöntemleri

Genel anestezi: Bilincin reversibl olarak kaybı, amnezi, tüm vücutta analjezi, duyu ve otonom reflekslerin inhibisyonu ve bir miktar kas gevşemesi ile karakterize değişik bir fizyolojik durumdur (4). Oluşan depresyon tablosunun ortaya çıkışı sırasıyla; kortikal ve psişik merkezlerden başlayarak, subkortikal merkezler, bazal gangliyonlar, serebellum, spinal kord ve son olarak medullar merkezlerdir (3). Herhangi bir anestezi ajanının bu etkileri ortaya çıkarma derecesi ilaç, doz ve klinik kullanımlara göre değişmektedir (3).

2.1.2. Genel anestezinin evreleri ve klinik bulguları

Genel anesteziklerin, kullanıma ilk sunulularından beri, onların gözlenen etkileri veya bulguları ile anestezinin derinliği arasında bir ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır. Anestezinin bulguları ve dönemlerinin tarifi (Guedel bulguları), kanda yüksek erirliliğinden dolayı, santral etkisi yavaş başlayan dietil eterin etkilerinin gözlenmesi ile ortaya konmuştur (2,3). Ara dönemler ve bulgular, daha hızlı etki gösteren modern inhalasyon anestezikleri ve intravenöz ajanlarla görülmeyebilirler. Ayrıca, majör işlemler için anestezi protokollerinin çoğu şimdi inhalasyon ve intravenöz anestezi ajanlarının kombinasyonlarından oluşmaktadır. Bunlara rağmen dietil eter anestezi sinin bulguları hala tüm genel anesteziklerin etkilerini ortaya çıkarmaları için gerekli temeli ortaya koymaktadırlar. Bu bulguların çoğu anestezi sinin ajanların solunum, refleks aktivite ve kas tonusu üzerindeki etkileri ile ilgilidir (3). Geleneksel olarak, anestezi sinin etkileri santral sinir sisteminin baskılanma derinliğine göre 4 döneme ayrılır:

a. Amnezi ve analjezi evresi: Anestezi induksiyonu ile başlayıp bilinç kaybına kadar sürer. Hastada önce amnezi, sonra analjezi gelişir (3).

b. Deliryum (Eksitasyon) evresi: Bilinç ve istemli reaksiyonlar kaybolur. Çevreden gelecek hoş olmayan uyarılar nedeniyle eksitasyon ve istemsiz reaksiyonlar gözlenebilir (2).

c. Cerrahi anestezi evresi: Bu evrenin başında solunum düzenli hale gelir. Solunumun durması, pupillerin dilate ve ışığa reaksiyonsuz hale gelmesi ile bu evre sonlanır (2,5).

d. Medullar depresyon evresi: Solunum durur. Kaslar gevşer, pupiller iyice dilate olur. Refleks aktivitesi tamamen kaybolmuştur. Kardiyovasküler kollaps gelişir. Aşırı dozaj sonucu gözlenir (2,6). Dolaşım ve solunum desteğinin tam olmadığı durumlarda ölüm meydana gelebilir (5). Modern anestezi uygulamalarında, yukarıda tarif edilen dört dönemin ayırt edici bulguları net değildir. Bunun nedenleri, pek çok inhalasyon anesteziğinin diyetilere kıyasla etkisinin daha hızlı başlaması ve pulmoner aktivitenin sıklıkla bir mekanik ventilatör yardımı ile kontrol edilmesidir. Ayrıca ameliyat öncesi veya sırasında verilen diğer farmakolojik ajanların varlığında anestezi bulgularını etkileyebilmektedir (2,5). Bu uygulamada, sistematik bir şekilde en üstten başlayıp medüller merkezleri deprese eden bir sıra vardır. Bunu üçüncü dönemdeki 1., 2., 3. ve 4. planlar izlemektedir. Burada talamik ve subtalamik etkileşme söz konusu iken, genel anestezi bu dönemin 2. ve 3. planlardaki derinlikte tutularak sürdürülmelidir (2).

Genel anestezi, sadece inhalasyon ajanlarının anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanıldığı VIMA (Volatile induction and maintenance anesthesia); sadece intravenöz ajanların anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanıldığı TIVA (Total intravenous anesthesia) ve intravenöz ve inhalasyon ajanlarının anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanıldığı kombine şeklindeki teknikler kullanılmaktadır (2).

2.1.3. İntravenöz Anestezikler

Birçok ilaç tek başına veya kombine olarak, anestezi sağlamak için intravenöz olarak kullanılmaktadır. Barbitüratlar (tiopental), benzodiazepinler (midazolam, diazepam), propofol, etomidat, ketamin, opioid analjezikler, nöroleptikler intravenöz kullanılan ajanlardır (5).

İdeal bir intravenöz anestezik ajanın; hızlı, düzgün ve güvenilir bir hipnoz ve derlenme sağlaması, vital fonksiyonlar üzerine minimal etki göstermesi, analjezik etkisinin olması, birikici etki göstermemesi, inaktif metabolitlere yıkılması, hipersensitivite, enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, kusma gibi yan etkilerinin olmaması, stabil bir solüsyon halinde olması, tercihen sudaki solüsyonun bulunması, travma ve cerrahi strese uygun yanıt oluşturması, oksidatif-antioksidatif durumu hastanın lehine çevirmesi istenir. Ancak henüz böyle ideal bir intravenöz anestezik madde yoktur. Bu ilaçlara karşı gelişen istenmeyen etkilerin bir kısmı, ilacın kendine ait ve beklenen reaksiyonlar iken, bir kısmı da beklenmedik şekilde ve şiddette ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir (1,2).

Total intravenöz anestezi (TIVA)

O₂/hava karışımı ile ventile edilen hastalarda anestezik ajanların, kombine olarak infüzyon şeklinde verilmesiyle, hipnotik ve analjezik etkinin sağlandığı dengeli bir anestezi şeklidir. Total intravenöz anestezide en sık kullanılan ajanlar; propofol, opioidler ve benzodiazepinlerdir. Propofol, hızlı indüksiyon, uyanma ve derlenme sağladığından TIVA'da sık kullanılan ajanlardan biridir (2,3,7).

2.1.4. Propofol

1970'lerin ilk yarısında fenol deriveleri ve hipnotik etkileri ile ilgili çalışmalar sonucunda bulunan propofol, 1977'de Kay ve Rolly (8) tarafından ilk kez anestezi indüksiyonunda kullanılmıştır (8). Anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon amacı ile kullanılan kısa etkili bir intravenöz ajandır (7).

Propofol [2,6 diisopropilfenol (MW178)], iki izopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur ve alkilfenol grubunda yer alan moleküldür (9). Alkil fenoller, oda ısısında yağ konumunda iken aköz solüsyonlarda çözünmezler. Ancak lipid solüsyonlarda yüksek çözünürlükleri vardır. Suda çözünmeyen bir ajan olması nedeniyle ilk kullanıma girdiğinde % 6'lık Cremophor EL solüsyonu içinde %1 oranında formüle edilmiştir. Bu formülün kullanımı sırasında histamin salınımına bağlı olarak sık anafloktoid reaksiyonların görülmesi nedeni ile terk edilmiş, 1984'te Glen ve Hunter tarafından günümüzde kullanılan emülsiyon formu hazırlanmıştır (7).

%1 propofol, % 10 soya fasulyesi yağı, % 2,25 gliserol, %1,2 saf yumurta lesitini ile bakteri üremesini geciktiren ya % 0,005'lik disodyum edetat (EDTA) veya % 0.025 sodyum metabisülfitten oluşur (9). Bu formülasyon izotonik yapıda nötral pH'ya sahip (pH=7), sudaki pKa değeri 11 ve görüntüsü süt beyazı rengindedir. Oda ısısında stabil kalır ve ışığa duyarlı değildir (7). Propofolün ek olarak orta ve uzun zincirli yağ asitleri içeren bir formu da vardır (7). Propofolün yağdaki yüksek çözünürlüğü kan-beyin bariyerini kolay aşmasına ve etkisinin hızlı başlamasına neden olur. 2–2,5 mg/kg'lık dozu bir kol-beyin dolaşım

zamanında bilinç kaybına neden olur. Bu dozun etkisi 3–10 dakika sürer (10,11). Çözücüdeki değişiklikler propofolde bozulmaya farmakokinetik etkilerinde değişikliğe yol açtığından dilüe solüsyonlarının hazırlanması gerektiği durumlarda uyumluluk açısından sadece %5 dekstroz ile seyreltilmelidir (7). Propofol bakteri ve mantar hücreleri için besin ortamı oluşturabildiğinden, uygulanması sırasında asepsi kurallarına çok dikkat edilmesi gereklidir (12).

Propofolün %50-70'i karaciğerde sitokrom p450 enzim sisteminde, glukronik asit ve sülfat ile konjugasyona uğrayarak böbrekler tarafından atılabilen suda çözünebilir bileşiklere dönüştürülür. Propofolün %1'i idrarla değişmeden ve %2'si feçesle atılır. Propofolün metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir (7).

Propofolün total vücut klirensi, hepatik kan akımından daha hızlı olur, bu da karaciğer enzimleri ile metabolizmaya ek olarak başka metabolizmaların da eliminasyonda etkili olduğunu gösterir (5). Çünkü propofolün klirensi, hepatik metabolizmayı aştığında, ekstrahepatik metabolizma veya ekstrarenal eliminasyon tartışılmaktadır (7,13). Ekstrahepatik klirens, karaciğer transplantasyonundaki an hepatik fazda gösterilmiştir (13). Akciğerlerin bu karaciğer dışı metabolizmadaki rolü de önemlidir. Akciğerler bolus bir dozu takiben alımın ve ilk geçiş eliminasyonunun %30'undan sorumludur. Propofolün sürekli infüzyonu sırasında, insanlarda akciğerlerden geçişte %20-30'luk bir konsantrasyon azalması ve arteriel kanda propofol metaboliti 2,6 diizopropil-1,4-kinol konsantrasyonunun daha fazla olduğu saptanmıştır (7).

Propofol, intravenöz indüksiyon ajanı olarak farklı anestezi protokollerinde kullanılmaktadır. Bolus dozunu takiben infüzyon şeklinde O₂/N₂O ile birlikte ve opioidlerle kombine edilerek genel anestezide, yoğun bakım ünitelerinde sedasyon sağlamada ve status epileptikus kontrolünde kullanılmaktadır (8). Propofolün ED₅₀'si 1-1,5 mg/kg bolus dozudur. Hipnoz süresi doza bağımlıdır; 2-2,5 mg/kg iv bolus uygulamayı takiben bir kol-beyin dolaşımı süresinde (yaklaşık 1 dk) hipnoz sağlar, pik etki 90-100 sn'de olmaktadır, 5-10 dakika hipnoz devam eder (7,12). Propofolün başlangıçtaki yarılanma ömrü 2 -8 dakika arasında değişir (12). Subhipnotik dozdaki propofol sedasyon ve amnezi sağlar (2). Opioid veya benzodiazepinlerle premedikasyon yapıldığında propofolün indüksiyon dozu azalmaktadır. Yaş arttıkça, indüksiyon için gerekli doz miktarı azalmaktadır. Propofol dozu 60 yaş üzerindeki hastalarda, premedikasyon yapılanlarda 1 mg/kg, premedikasyon yapılmayanlarda ise 1,75 mg/kg'dır. Çocuklarda doz gereksinimi artmaktadır. Sedasyon dozu 30–60 µg/kg/dk'dır (8).

Propofolün farmakokinetik özellikleri iki ve üç kompartımanlı modellere ayrılmıştır. Tek bir bolus enjeksiyonu takiben tüm kandaki propofol düzeyi redistribüsyon ve eliminasyonun sonucunda oldukça hızlı bir şekilde azalır.

Propofol primer olarak hipnotiktir. Etki mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. Eldeki veriler gamma aminobütirik asit (GABA-A) reseptörünün β alt ünitesine bağlanarak aktive olan klor kanallarının fonksiyonunu değiştirip sinaptik geçiş engel olarak etki ettiğini göstermektedir (7,12).

Hipokampusta bulunan GABA-A reseptörlerine etkisi sayesinde, hipokampus ve prefrontal korteksteki asetilkolin salınımını inhibe ederek, sedatif etkiye neden olur. İndirekt sedatif etkisinde α -2 reseptör sistemi rol oynamaktadır. Barbitüratlardan farklı olarak, propofol antianaljezik etki göstermez (2). Propofol sodyum kanallarının kapı mekanizmasının modülasyonu ile glutamat reseptörlerinin subtipi olan N-metil-D-aspartat (NMDA) da yaygın inhibisyon oluşturmaktadır ki, bu etkisi ajanın santral sinir sistemi (SSS) etkilerine de katkıda bulunur (7). Propofol spinal kord nöronları üzerine hem GABA-A, hem de glisin reseptörleri üzerinden direk depresan etkilidir (2,7).

Cerrahi sırasında farkında olma, yüksek infüzyon hızlarına rağmen bildirilmiştir. Halüsinasyonlar ve opistotonus propofol uygulamasından sonra görülebilir (12).

Propofolün farmakokinetik özellikleri çok çeşitli faktörlerle değişebilir (yaş, ağırlık, altta yatan hastalıklar ve eşlik eden tedavi gibi). Kadınlar daha yüksek dağılım volümlerine ve klirens hızlarına sahiptir, fakat eliminasyon yarılanma ömürleri kadın ve erkeklerde aynıdır.

Eliminasyon yarılanma ömürleri total vücut yağ dokusu ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda klirens hızları azalmıştır ve daha küçük santral kompartıman volümüne sahiptir (7,12). Vuyk ve arkadaşları (14), 65-91 yaş arası hastalarda yaptıkları çalışmada cinsiyetin propofol farmakokinetiğini etkilediğini ve erkekler ile aynı kan propofol düzeyine ulaşılabilmesi için kadınlara %10 daha fazla propofol verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (14).

Çocuklar daha geniş santral kompartıman volümüne sahiptir ve çok daha hızlı bir klirensleri vardır. Karaciğer hastalıklarında klirens değişmez; fakat eliminasyon yarılanma ömrü belirgin olarak uzar. Propofolün farmakokinetiği renal hastalıklardan etkilenmez (7,12).

Propofol, solunum sistemini kalitatif olarak barbitürlara benzer şekilde etkiler. İndüksiyon dozunu takiben apne ortaya çıkar. Apnenin insidansı ve süresi, kullanılan ilacın dozuna, indüksiyon hızına premedikasyon amacıyla kullanılan ajana ve beraberinde kullanılan opioidlerin toplam miktarına bağlıdır (12).

Propofol ile meydana gelen apne, 30 saniyeden uzun sürebilir, indüksiyon amacıyla kullanılan diğer intravenöz ajanlardan daha sık görülmektedir (12). İnfüzyonla kullanıldığında tidal volümde %40 azalma ve solunum frekansında %20 artma meydana gelir (8). CO₂'e verilen solunum cevabı da, propofol infüzyonu esnasında azalır. 50-120 µg/kg/dk dozundaki propofol infüzyonu, aynı zamanda hipoksiye verilen solunum cevabını da deprese eder (14,15).

Propofol, histamin salınımına yol açabilmekle beraber, barbitürlat ve etomidatla karşılaştırıldığında wheezing insidansı daha düşüktür ve astımlı hastalarda kontrendike değildir (4,7).

Propofol, anestezi indüksiyonu esnasında, özellikle arteryel kan basıncında olmak üzere sistemik vasküler rezistans, kardiyak kontraktilite ve ön yükte azalma yapar. Varolan kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak, 2-2,5 µg/kg dozunda propofol ile gerçekleştirilen indüksiyondan sonra sistolik kan basıncı % 25-40 oranında düşmektedir. Benzer değişiklikler ortalama ve diyastolik arter basınçlarında da görülmektedir (7). Arteryel kan basıncındaki düşme kalp

debisi/kardiyak indeks oranında % 15, atım hacmi indeksinde % 20 ve sistemik vasküler dirençte % 15-25 düşme ile birlikte (7). Aynı zamanda sol ventrikül atım volüm indeksi % 30 azalır. Sağ ventrikül fonksiyonlarına spesifik olarak bakıldığı zaman propofol sağ ventrikül diyastol sonu basıncı ile volümü arasındaki eğrinin belirgin olarak azalmasına neden olur (16).

Propofolün hem miyokardial depresan etki hem de vazodilatasyon yapıcı özelliğinin, doza ve plazma konsantrasyonuna bağlı olması nedeniyle kan basıncı düşmesi, bolus uygulamalarda daha belirgindir. Propofolün vazodilatasyon etkisi hem sempatik aktivitede azalma, hem de düz kaslardaki kalsiyum mobilizasyonu ile ilgili görünmektedir. İndüksiyon dozundaki propofolden sonra, miyokardial kan akımı ve oksijen tüketimi oranı belirgin azalır, kalp hızı anlamlı olarak değişmez (7). Bu propofolün hipotansif cevaba taşikardi cevabını azalttığına veya ortadan kaldırdığına işaret eder. Propofolün sinoatriyal-nod fonksiyonlarına veya normal atriyo-ventriküler ve aksesuar yolların iletimi üzerine doğrudan etkisi yoktur. Anestezi, propofolle idame ettirildiğinde, kalp hızı artabilir, azalabilir veya değişmeden kalabilir. Propofol infüzyonu miyokardial kan akımında ve miyokardial oksijen tüketiminde anlamlı olarak azalmaya yol açar (16,17).

Propofol, özellikle normokarbi veya hipokarbi koşullarında hipotansiyona normal arteriel baroreflaks cevabı bozar. Nadiren, ön yükteki ani düşme vagal yolla refleks bradikardiye neden olabilir. Kalp hızı ve kalp debisindeki değişiklikler genellikle geçicidir ve sağlıklı kişilerde önemsizdir. Ancak yaşlı hastalarda, negatif kronotropik medikasyon alanlarda veya okülokardiyak refleks ile ilişkili cerrahi geçirecek hastalarda, asistole götürecektir kadar ağır olabilir.

Miyokardın oksijen tüketimi ve koroner kan akımı düşmekle birlikte, bazı hastalarda koroner sinüs laktat üretimi artar. Bu bulgu miyokardın oksijen desteği ve gereksinimi arasında rejyonel bir uyumsuzluk olduğunu gösterir (4).

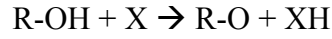
Propofol malign hipertermiyi tetiklemez ve bu gibi durumlarda tercih edilmesi gereken anestezi ajandır (12). Tek doz yapılan veya infüzyon halinde verilen propofol kortikosteroid sentezini ve ACTH'nın normal koşullarda salınımını etkilemez (18). Emülsiyon halinde hazırlanmış olan formu hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonları değiştirmez. Bununla birlikte lipid emülsiyonu in vitro koşullarda trombosit agregasyonunu azaltır. Kullanılan formülüyle, propofole bağlı anafilaksi vakaları bildirilmiştir. Birden fazla ilaca karşı allerji tarif eden hastalarda, propofol dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (12).

Propofol aynı zamanda düşük hipnotik dozlarda, area postremadaki serotoninini azaltarak anlamlı oranda antiemetik aktivite göstermektedir (2). Yüksek infüzyon dozlarında EEG'de burst supresyon yapmaktadır. Bispektral indeks (BIS) değerlerinde doz bağımlı düşme yapar. Serebral kan akımını, serebral metabolik oksijen tüketimini ve kafa içi basıncını azaltır. Doz bağımlı olarak hem konvülzan hem anti konvülzan etkileri vardır (19,20). Serebral oto regülasyon anestezi süresince korunur (21,22).

Bu nedenlerden ötürü travmatik kafa yaralanmalarında, status epileptikusta, deliryum tremens, status astmatikusda ve septik hastalarda kullanımı hızla artmaktadır (22).

Yapılan çalışmalarda karaciğer mikrozomlarında, mitokondrilerde ve beyin sinaptozomlarında ayrıca anoksi-reoksijenasyona maruz kalan rat beyin dokusunda propofolün antioksidan etkisi gösterilmiştir (21,23).

Propofol doz bağımlı olarak radikalleri temizleyici etkiye sahiptir. Anestezik dozlarda lipid peroksidasyonunu önleyen bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen ve endojen antioksidan olan alfa tokoferole benzeyen antioksidan etkiye sahiptir (24). Yapısındaki fenol hidroksil grubu (R-OH) sayesinde ortamdaki serbest radikallerle (X) reaksiyona girer ve fenoksi radikali (R-O) oluşturarak antioksidan etki gösterir (25).



Propofolün antioksidan etkinliğinin doz bağımlı olduğu ve 10 µg/mL'nin altındaki plazma konsantrasyonlarda bulunmadığı ileri sürülmüştür (26). Propofol lipid peroksidasyonunun oluşumunu önler ve malondialdehit (MDA) oluşumunu inhibe eder (27). Propofolün antioksidan etkinliğini gösteren bir çalışmada oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun ara ürünü olarak ortaya çıkan MDA seviyesindeki azalma, serbest oksijen radikallerinin azalmasının indirek göstergesidir (28).

İn vitro bir çalışmada propofolün karaciğer mikrozomları, mitokondri beyin sinaptozomlarında oksidatif stresle indüklenen lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (27). Propofol, terapötik dozda kullanıldığında, iskemi-reperfüzyona bağlı lipid peroksidasyonunu azaltır (28).

Propofol ile anestezi indüksiyonu pek çok yan etki ile birlikte dir. Bunlar enjeksiyon esnasında ağrı, myoklonus, apne, arteryel kan basıncında düşme ve nadiren de olsa propofolün enjekte edildiği vendede tromboflebit şeklindedir (10).

İndüksiyon sırasında en sık görülen yan etkileri; sistemik kan basıncında meydana gelen düşmedir (7). Anestezinin hemen başlangıcında indüksiyona eklenecek olan opioidler, ortaya çıkan hipotansiyonu arttırlar. Yavaş uygulama ve daha düşük dozlarda ve uygun olarak hidrate edilmiş olan hastalara uygulama, kan basıncındaki düşmeyi belirgin olarak azaltmaktadır (12,17).

Pediyatrik hastalarda propofolün 48 saatten uzun süre kullanımında ve yüksek dozlarında (5 mg/kg/saat) laktik asidoz, bradikardi, lipide mi görülebilir. Ayrıca seyrek görülen bir komplikasyon olan propofol infüzyon sendromu; hem erişkin, hem de çocuklarda görülebilen miyokard yetmezliği, metabolik asidoz ve rabdomyolizle karakterize bir durumdur. Hiperkalemi ve böbrek yetmezliği de bu sendromda yer alır. Hipertrigliseridemi ve pankreatit sık olmayan komplikasyonlardır (22). Mevcut bulgular bu sendromun mitokondri içine serbest yağ asitlerinin girişinin inhibe olması, mitokondrial solunum zincirinin bozulması yani serbest yağ asidi metabolizmasının bozulmasına bağlı olduğunu göstermektedir (7).

2.1.5. İnhalasyon Anestezikleri

İnhalasyon anestezisi, volatil anesteziklerin değişik tekniklerle akciğerlerin geniş absorpsiyon yüzeyleri aracılığı ile süratle sistemik dolaşıma katılmalarını

sağlamaya yönelik bir anestezi yöntemidir. Oda ısısındaki durumlarına göre iki gruba ayrılırlar:

a. **Gaz şeklinde olanlar:** Dikloreter, trilogetilen, kloroform, siklopropan, N₂O, ksenon bu grupta yer alırlar.

b. **Sıvı şeklinde olanlar:** Belli ısı ve basınç altında özel buharlaştırıcılar (vaporizatör) ile buhar haline getirildikten sonra uygulanırlar. Halotan, enfluran, sevofluran, isofluran ve desfluran bu grupta yer alır. Halotan dışındakilerin tümü yapısında eter bağı taşımaktadır (2,6).

Solunum yoluyla alınan anestezi gaz ve buharlar, alveollere oradan da kana difüze olurlar. Beyne ulaşan anestezi miktarı, belirli bir parsiyel basınca ulaştığında genel anestezi meydana gelir. İnhalasyon anesteziğinin meydana getirdiği genel anestezinin derinliği, doğrudan doğruya bu maddenin beyindeki parsiyel basıncına, uyuma ve uyanmanın hızı da basıncın değişim hızına bağlıdır.

Beyindeki anestezi ajan basıncı, hemen daima arteriyel kandaki basıncına çok yakındır (2). Dolayısı ile bu basınçları kontrol eden faktörler, inspire edilen gaz karışımı içindeki anestezi madde yoğunluğu (F_i), anestezi maddenin akciğerlere ulaştırılmasını sağlayan pulmoner ventilasyon (P_V) ve anestezi maddenin alveollerden kana geçmesi şeklindedir (2). Bir inhalasyon anestezi ajanının etkinliğinin ve dozunun ifade edilmesinde en iyi değerlendirmeyi yapmak için minimum alveoller konsantrasyon (MAK) tanımlanmıştır. MAK; 1 atmosfer basıncında insan ya da deney hayvanlarının %50'sinde standart bir ağırlı uyarana (cerrahi insizyon gibi) cevapsızlık oluşturan en az alveoler anestezi madde konsantrasyonunu tanımlamaktadır. MAK, anestezi ajanının beyin parsiyel

basıncının göstergesi olduğundan ve anestezi ajanlarının etkinliğinin karşılaştırılmasına imkân verir (29). %100 oksijenle inhale edildiklerinde inhalasyon anestezi ajanlarının MAK değerleri halotan için % 0,74; enfluran %1,68; isofluran %1,15; desfluran %6,3; sevofluran %2,0; N₂O % 104'tür (4,29).

Anestezi yoğunluğu, MAK değerini etkileyebilecek birçok neden vardır. Örneğin inhalasyon anestezi ajanlarının birlikte kullanımı, additif etki oluşturur ve MAK değerini düşürür. Ayrıca hiponatremi, ketamin, opioidler, barbitüratlar, benzodiazepinler, kalsiyum kanal blokörleri, akut alkol intoksikasyonu, hipoksemi, ileri yaş, hipotermi, ciddi hipotansiyon, anemi, semptomatikler, intravenöz kullanılan lokal anestezi ajanları ve gebelik MAK değerini azaltırlar (2,29).

Hipokarbi, hiperkarbi, metabolik asidoz veya alkaloz, cinsiyet, anestezi süresi, hipertansiyon ve hiperkalemi ise etkilememektedir. Hipertermi, kronik alkolizm, amfetamin, efedrin, kokain, hipertroidi, semptomatikler MAK değerini arttırabilmektedir (2,29).

Bir anestezi ajanının hava, kan ve dokudaki nispi erirliği partiyon katsayısı olarak ifade edilir. İnhalasyon anestezi ajanının alveolden kana geçiş hızını belirleyen katsayıdır. Bu katsayı, her iki kompartmandaki parsiyel anestezi basınçlarının eşit olduğu yoğunlukların oranıdır (2,4). Kan:gaz partiyon katsayısının küçük olması, kanda erirliğin az olduğunu ve her iki kompartman arasındaki dengenin hızlı sağlandığını ve indüksiyonun hızlı olduğunu gösterir. İkinci faktör kalp debisine eşit olan alveoler kan akımıdır. Kalp debisi yükseldikçe, anestezi alımı artar. Alveolar parsiyel basınç azalır. İndüksiyon gecikir. Anestezi ajanlarının

pulmoner dolaşım tarafından alımını etkileyen son faktör ise alveoller gaz – venöz gaz arasındaki parsiyel basınç farkıdır. Bu fark doku alımından ileri gelir. Kana geçen anestezinin dokulara dağılımında ise organ perfüzyonu, doku: kan partiyon katsayısı ve parsiyel basınç gradiyenti etkili olmaktadır (2,4).

Anesteziden derlenme beyindeki anestezik konsantrasyonun azalmasına bağlıdır. Anestezikler biotransformasyon [karaciğerde faz 1 metabolizma yolu sitokrom p-450 sistemi (özellikle CYP2E1 izoenzimi)] ile, az bir miktarı da cilt yoluyla ve atılım yoluyla elimine edilirler. İnhalasyon anestezikleri solunum yoluyla alınır ve en önemli eliminasyon yolu alveollerdir. Kan: gaz partiyon katsayısının küçük olması, inhalasyon yoluyla atılımının hızlı olduğunu gösterir (2,4).

2.1.6. Desfluran

Desfluran, 1960 yılı başında Terrell ve arkadaşları tarafından Ohio Medical Products laboratuvarlarında sentezlenmiştir. Orijinal adı **I-653** olan Desfluran ($\text{CHF}_2\text{-O-CHCF}_3$), florla halojenlenmiş etil metil eterdir (2,30). Berrak, özel kokulu ve düşük kaynama noktasına sahip bir ajandır (2). İzoflurandan tek farkı, alfa etil karbona klor atomu yerinde, bir flor atomu bulunmasıdır. Bu minör değişiklik ilacın fiziksel özellikleri üzerinde büyük etkiler oluşturur. İzoflurana göre daha düşük kaynama noktası ($23,5\text{ }^\circ\text{C}$), daha düşük kan-gaz (0,42), beyin-kan (1,3) ve yağ-kan (27) çözünürlük katsayılarına sahiptir. Desfluranın $20\text{ }^\circ\text{C}$ 'deki buharlaşma basıncı 681 mmHg olduğundan, yüksek rakımlı bölgelerde

oda ısısında kaynar. Bu nedenle kullanımı için özel vaporizatörler gerekmektedir (2,4).

Desfluranın, kan ve dokudaki düşük erirliği bu anestetigin, çok hızlı yıkanma ve temizlenmesine yol açar. Bundan dolayı; alveoler konsantrasyonu, diğer volatil ajanlardan daha hızlı inspire edilen konsantrasyona yaklaşır, böylece anestezi düzeyi daha hassas kontrol edilir. Uyanma süresi, isofluran uyanma süresinin yaklaşık %50'si kadardır. Bu özellik, nitroz oksitinkinden (0,47) bile daha az olan kan/gaz sabitesine (0,42) bağlanır. Desfluran, diğer volatil ajanların kabaca ¼'ü kadar potent olmakla beraber nitroz oksitten 17 kez daha etkindir. Yüksek buharlaşma basıncı, çok kısa etki süresi ve orta derecedeki etkinliği, desfluranın en karakteristik özellikleridir (4). Hızlı ve tolere edilebilir anestezi indüksiyonu ve anesteziyen uyanma, anestezi derinliğinin hızlı ilerlemesi, uygun kas gevşetici özellik, toksisite oluşturucu doz ile farmakolojik etki oluşturan konsantrasyon arasındaki aralığın geniş olması, normal dozlarda toksik etkilerin ve diğer yan etkilerinin olmaması gibi özellikleriyle klinik kullanımda giderek yaygınlaşmaya başlamıştır (30).

Desfluran, kimyasal olarak stabil bir bileşiktir. Patlayıcı değildir. Degradasyon ve toksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğu için, desfluranın degradasyona direnci, bu ilacın güvenilirliğinin göstergesidir.

Desfluran, diğer inhalasyon anesteziyen ile karşılaştırıldığında, kauçuk ve plastikten yapılmış solunum devreleri içinde daha az çözülmektedir. Desfluran ve isofluranın, kimyasal olarak yıkımı sonucunda zararsız bir ürün olan triflurometan ortaya çıkar. Desfluran, isofluran ve enfluranın yıkımı aynı zamanda kuru

sodalime ve özellikle baralime içinde de meydana gelir. Bu durum karbon monoksit (CO) oluşumu ile sonuçlanır. Bununla birlikte, karbonmonoksidin bu türlü oluşumu % 4,8 veya daha fazla su içeren sodalime kullanımı ile veya % 9,7 veya daha fazla su içeren baralime kullanımı ile önlenabilir (5). Burada kullanılan absorbanın tipi, ısısı ve kuruluşu da CO oluşumunu doğrudan etkilemektedir. İnhalasyon ajanları içinde en fazla CO üreten desflurandır (5). CO oluşumunun, bazik ortamda ajanın yıkımına bağlı olduğu savunulmaktadır. Ayrıca sodalime ile çok uzun süreli temasında düşük miktarlarda fluoroform ortaya çıkmaktadır (5,31).

Hemen hiç metabolize olmadan akciğerlerden (%0,01-0,02) atıldığından serum ve idrar florür düzeyleri değişmez (5). Halotan, enfluran, isofluran ve desfluran karaciğer hasarına neden olabilen trifluoroaçilli hepatik proteinlere (TFA) metabolize olurlar. İlacın metabolize olması ile karaciğer hasarı oluşturma potansi paralellik göstermektedir. Buna göre halotan %20, enfluran %2,5, isofluran %2, sevofluran %5 ve desfluran %0,02 oranında metabolize olmaları nedeni ile desfluranın karaciğer üzerinde en az toksik etki oluşturduğu düşünülmektedir (31).

Desfluran ile anestezi süresinin uzaması sonucunda (7 saatten uzun süren) anestezinin ilk 90 dakikası ile kıyaslandığında kardiovasküler sistemi deprese edici etkisi daha azdır. Bu durum kardiovasküler toleransın geliştiğini göstermektedir (32). Bradikardi, eşit dozdaki 1 MAK üzerindeki isofluran ile kıyaslandığında daha belirgin olabilir (33).

Desfluranın koroner arter hastalarında uygulanması, pulmoner dolaşım üzerindeki hemodinamik etkileri ve sempatik uyarıyı aktive etmesi nedeniyle tartışmalıdır (34). Bu aktivasyon herhangi bir premedikasyon yapılmayan genç,

sağlıklı bireylerde, hızlı inspiratuar konsantrasyon artışından sonra gözlenen geçici bir fenomendir (34,35). İnhalasyon anesteziikleri QT intervalini uzatarak kardiyak instabiliteye, böylelikle ciddi kardiyak aritmilere neden olabilirler.

Otonom sinir sistemi etkilerinden bağımsız olarak, miyokardiyal depresyona yol açtığı gösterilmiştir (2). Bununla birlikte inspire edilen desfluran konsantrasyonu hızla arttırıldığında, sempatik sinir sistemi yardımı ile kardiovasküler stimülasyon oluşur ve bu da geçici olarak miyokardiyal kontraktilite artışına neden olur (2,36,37).

Desfluranın ventriküler aritmi oluşumuna eğilimi arttırmadığı ve epinefrinin aritmi yapıcı etkisine kalbi duyarlı kıldığı belirtilmekte, ayrıca koroner vazodilatasyona yol açmadığı bildirilmektedir (38).

Desfluranın neden olduğu taşikardi, pediatrik ve vagolitik ajan alan hastalarda daha belirgindir. Yeni doğanlarda, geriyatrik hastalarda veya beraberinde opioid verilen hastalarda bu etki zayıflar. Ancak desfluran ile oluşan sempatik sistem aktivasyonu kardiyak problemlilerde kullanımı sınırlayabilir (33,38).

Diğer inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında yağ/gaz, kan/gaz veya doku/kan oranı sabitinin de gösterdiği gibi düşük lipid çözünürlüğüne sahiptir. Düşük lipid çözünürlüğü düşük anestezi potensini gösterir. Bu potens düşüklüğü minimum alveolar konsantrasyon değerinin, kullanılan uyarının şiddetine göre %4-7,25 arasında değişmesi ile kendini gösterir. Böylece desfluran, isoflurandan 5.2, halotandan ise 8.1 kez daha düşük potense sahiptir. Desfluranın

MAK'ı artan yaş ile birlikte azaldığı gibi, nitroz oksit, fentanil, klonidin veya midazolam kullanımı ile birlikte azalır (39).

Genel anestezinin ortaya çıkma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Moleküler düzeyde, anestezik aktivitenin hedef noktası lipid membrandan ziyade protein reseptörleridir. Desfluran, kardiovasküler, nöromuskuler, respiratuar ve santral sinir sistemi gibi farklı vücut sistemlerini etkiler. Çok büyük bir kısmında desfluran, isofluran ve diğerleri gibi doza bağımlı bir şekilde bu sistemleri deprese eder (40).

Desfluran serebral vazodilatör etkilidir. Serebral kan akımını artırır. Serebral metabolizmayı deprese eder. Orta serebral arterin uzamış oklüzyonu sırasında asidotik değişiklikleri hafifletir. Orta serebral oklüzyon modelinde önkoşullama uygulamadan infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir (2).

İnsanlarda serebral otoregülasyon, desfluran ve isofluran anestezisi esnasında doza bağımlı olarak bozular. Desfluran, %4, 6, 12 konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında, %6 desfluranın nöroprotektif olduğu ve bu değer 1 MAK olduğu belirtilmiştir. 2 MAK sevofluran, iskemik nöronal hücrelerde düzelmeye neden olurken, 2 MAK desfluran ve isofluran bu etkiyi göstermez. Sonuç olarak MAK değeri artışı ile nöron koruyuculuğu arasında korelasyon bulunamamıştır (41).

İnsanlarda mekanik ventilasyon esnasında 0.83–1.66 MAK düzeyinde kardiovasküler fonksiyonlarda ve miyokardiyal kontraktilite de doza bağımlı olarak depresyon yapar. Genellikle santral venöz basınçta ve kalp hızında doza bağımlı artış meydana gelir ve sistemik vasküler direnç, art yük, atım volüm

indeksinde ve ortalama arteriyel basınçta doza bağımlı olarak azalma görülür. Sol ventrikül atım hacminin azalmasına rağmen, sistemik vasküler direnç de azalma ve kalp hızındaki artma sebebiyle kalp debisi korunur. Desfluran da isofluran ve sevoflurana benzer şekilde QT intervalini uzatır, bu etki anestezinin birinci dakikasında görülür (42).

Desfluran 1.66 MAK'a kadar olan değerlerde, doza bağımlı olarak tidal volümü azaltırken solunum frekansını artırır (2). Ventilasyon hızındaki artmaya rağmen, alveolar dakika volümü azalır (32). Solunum sisteminde, desfluran diğer inhalasyon ajanları gibi solunum depresyonu, hava yolu irritasyonu ve bronkospazm gibi olumsuz etkiler gösterir. Doza bağımlı olarak karbondioksitle solunum merkezinin baskılanması, intrapulmoner şant miktarında artış ve ölü boşluk/tidal volüm oranında artış şeklindedir (2). Anestezi indüksiyonu esnasında apne, aşırı miktarda sekresyon artışı, yüksek oranda nefes tutma, öksürük, laringospazm ortaya çıkabilir (4,43).

Astım hikayesi olan hastalarda desfluran ile anestezi indüksiyonu esnasında bronkospazma ait bulgular tespit edilmemiştir. Sonuç olarak desfluran astım ve allerji hikayesi olan hastalarda güvenle kullanılabilir (44).

Bütün inhalasyon ajanları benzer şekilde biyotransformasyona uğrar ve metabolizma sonucunda oluşan non volatil ürünler böbrekler tarafından atılır (45). Bununla birlikte inhalasyon ajanlarının santral sinir sistemi üzerine olan etkilerinin geriye dönmesi pulmoner atılıma bağlıdır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının bozulması bu ajana verilen cevabı etkilemez. Desfluran, stabilite ve transformasyon bakımından diğer ajanlardan farklıdır. Desfluran oldukça

stabildir ve sodalime ve karaciğer tarafından yıkılmaya oldukça dayanıklıdır (46,47). Enzim indüksiyonunun yapıldığı hayvan çalışmalarında organik ve inorganik floridlerin ekskresyonunun minimal olduğu gösterilmiştir. Bir MAK/saatlik bir anestezi uygulamasından sonra ölçülen ortalama inorganik florid konsantrasyonu desfluran için 1 µg/mol/L'den küçüktür (47). Yapılan çalışmalarda desfluranın nefrotoksik olduğuna dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (48). Desfluran deflorinizasyona dayanıklıdır ve desfluran anestezisine maruz kalan cerrahi hastalarında florid konsantrasyonunun başlangıçtaki değerlerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu bulguların ışığında desfluran nefrotoksik bir ajan gibi durmamaktadır (5,47,48). Bütün inhalasyon ajanları geçici olarak böbrek fonksiyonlarında geriye dönebilen depresyon yaparlar. Glomerül filtrasyon hızı, renal kan akımı, renal otheregölasyonun kaybı, nörohümorale faktörlerde (örneğin antidiüretik hormon, vazopressin, renin) veya nöroendokrin cevapta değişiklikler olur (48).

Trifluoroasetik asit (TFA) halotan ile ilgili hepatotoksisiteden sorumlu başlıca metabolittir; diğer halojenli anestezi ajanlarıyla olan karşılıklı duyarlaşmanın da başlıca nedenidir. Hapten gibi davranır, hepatosit proteinleri ile birleşir ve konak antikorları tarafından yakalanabilen antijenik özellik taşır. İnhalasyon ajanlarına maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan renal hasar, floridli eterlerin metabolizması sonucunda inorganik florid konsantrasyonundaki yükselmeden kaynaklanır (49).

Renal ve hepatik fonksiyon testleri, %7,35 değerinde desflurana maruz kalan sağlıklı gönüllülerde değişmeden kalır (47).

Desfluran; halotan, enfluran, isofluran, sevofluran gibi malign hipertermiyi tetikleyen ajanlardandır. Malign hipertermi halojenli inhalasyon ajanlarının majör idiyosenkratik cevabıdır. Günümüzde desfluran verildikten sonra insanlarda da bu sendrom ile ilgili bulgulara rastlanmıştır (49,50).

Desfluran trakeal entübasyon için uygun gevşemeyi sağlayarak, nöromuskuler kavşağı bloke eden ajanların aktivitelerini artırır. 1,3 MAK olarak isofluran, sevofluran ve desfluran kullanıldığında % 90 kas gevşemesi için gereken kas gevşetici kümülatif doz gereksinimi sırasıyla %42, 41 ve 60 oranında azaldığı tespit edilmiştir (51).

Halojenli eterlerin renal ve hepatik toksisiteleri onların toksik metabolitlerinin biyotransformasyonları sonucunda oluşur. Desfluranın metabolizması ihmal edilebilir düzeydedir ve isofluranın % 10'u kadardır. Kandaki ve idrardaki floridli metabolitler yani inorganik ve organik floridler, trifloroasetikasit, florinli eter anesteziğin metabolizmasını gösterir. %7,35 konsantrasyona kadar olan değerlerde, desflurana maruz kalmış hastalarda ve sağlıklı kişilerde idrarda ve serumda trifloroasetikasit konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte; 7,35'lik bu yükselme isofluran kullandıktan sonra görülen yükselmeden 10 kez daha az oranda görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum ve idrar florür konsantrasyonlarında artış görülmemiştir (5).

Desfluranın 20°C'de 664 mmHg olan vaporizatör basıncı, diğer inhalasyon ajanları ile kıyaslandığında elektrik ile ısıtılan vaporizatörlerin özel olarak düzenlenmesini gerekli kılar (Ohmeda Tec 6 TM vaporizatörler). 1869 Tee 6 TM

vaporizatörler eğer taşıyıcı gaz %100 oksijen ile %70 azot protoksit arasında değişiyorsa gaz çıkışını % 20'ye kadar azaltabilir (45).

Kronik renal ve hepatik hastalığı olanlarda ve renal transplantasyon cerrahisi esnasında azot protoksit ile birlikte % 1-4 konsantrasyonunda desfluran anestezisinin idamesi için önerilmektedir. Sonuç olarak azot protoksit, opioidler, benzodiazepinler ve diğer sedatif ajanlar desfluranın MAK değerini azaltır. Nöromuskuler kavşağı bloke eden ajanların farmakolojik aktivitesini desfluran potansiyalize eder (45).

Morbid obez hastalarda desfluran kardiyorespiratuar stabilite, anesteziden hızlı uyanma ve hızlı etki, kognitif, psikomotor fonksiyonlarda minimal bozulma yapması ve kolay titre edilebilmesi nedeni ile tercih edilebilir (52,53). İnhalasyon anesteziklerinin genotoksik etkileri bilinmektedir. Tüm bu ajanların DNA hasarını indüklediği gösterilmiştir (45,54,55).

Desfluranın bu etkisi anestezi uygulanmasından 60 dakika sonra başlar ve 120. dakikada en üst seviyesine ulaşır. Genotoksik etkinin anesteziden 12 gün sonra gözden kaybolduğu tespit edilmiştir (54). Desflurana maruz kalan hastaların lenfositlerinde kardeş kromatid alışverişi arttığından bu ajanın genetik hasar yaratma yeteneğinde olabileceği sonucuna varılmıştır (54,55).

2.2.Asetaminofen

Parasetamol, (4-hidroxyacetanilide, N-acetyl-p-aminophenol, APAP, acetaminophen) ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak kullanılan bir ilaçtır (56).

1878'de sentez edilmiştir. Tıbbi kullanımı 1893'te başlamıştır. Antipretik ilacın aktif metaboliti, olarak bilinen asetanilid ve fenasetinin 1950'den itibaren kullanımı sınırlanmıştır. 1955'te nefrotoksisite nedeni ile pazardan çekilen fenasetinin yerini parasetamol almıştır. Farmakolojik etkilerini prostoglandin sentezini inhibe ederek gösterir ve belirgin bir antiinflamatuvar etkisi yoktur (3). Parasetamolün analjezik etkileri steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) benzer. Siklooksijenaz enzimlerini inhibe eder. Antipretik etkilerinin prostoglandin sentetaz inhibisyonu sonucu olduğu gösterilmiştir. Prostoglandinler, ağrı, ateş ve inflamasyon mediatörleridir. COX enziminin, siklooksijenaz ve peroksidaz aktiviteleri vardır. Peroksidazların fizyolojik rejenerasyonunu engeller. Hasarlı hücrede hidroperoksit konsantrasyonu yüksek olduğunda, parasetamol prostoglandin sentezini zayıf olarak inhibe eder (56). Siklooksijenaz, endojen opioid yolu, serotoninerjik inisi inhibitör sistem, NO yolu, endokanabinoit sistemiyle etkinleşir (56).

Antipretik ve analjezik etkilerinin sırasıyla (benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak), hipotalamus ve omurilik arka boynuzu gibi peroksitlerden fakir ortamda prostoglandin sentez ve salıverilmesini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Prostoglandin sistemi dışındaki beyin sistemlerinde, santral analjezik etkilidir. Periferdeki iltihabi dokular gibi peroksitten zengin ortamda, siklooksijenazı inhibe edememesi, antiinflamatuvar etkisinin olmamasını açıklayabilir (57). Bazı araştırmacılar seçici COX-2 inhibitörlerine benzerliği nedeni ile parasetamolün kısmi antiinflamatuvar etkisi olduğunu ancak romatoid artrit gibi ciddi inflamasyon olan hastada baskılayıcı

olmadığını belirtmişlerdir (58). Asetaminofen, antiinflamatuvar etkinin gerekli olmadığı durumlarda hafifle orta derece arasındaki ağrıların tedavisi için en çok kullanılan ilaçlardan biridir. Parasetamolün, COX'u selektif olarak SSS'nde inhibe etmesi NSAİİ ilaçlardaki gibi gastrointestinal yan etkiler ve platelet inhibisyonu yapmamasını açıklar. Analjezik etkisi self sinerjiktir. Parasetamol, opioid reseptörüne bağlanmaz ve naloksanla analjezik etkisi geriye döndürülmez. Fakat spinal veya supraspinal sinerjiyi azaltır. Bu da inici opioid yolları aktive etmesi ve spinal kortta sinerjistik etkileşimin analjezik etkisini açıklar (56).

Asetaminofen oral yolla verildiğinde, emilimi mide boşalma hızına bağlıdır. Kanda konsantrasyonu doruk düzeye 30-60 dakikada ulaşır. Asetaminofen plazma proteinlerine gevşekçe bağlanır ve karaciğerde mikrozomal enzimler ile sitokrom p450 sistemiyle kısmen metabolize olur.

Asetaminofen en sık KC toksikasyonu yapan ajandır (59). Asetaminofen hepatotoksitesinden ilk kez 1973'de söz edilmiş, 1984'te reaktif metabolitin NAPQI (N-acetyl-p-benzoguinoneimine) olduğu bulunmuştur. Protein bağlanma teorisinin eleştirilmesiyle oksidan stres teorisi ortaya çıkmıştır (60).

İnsanlarda, terapötik seviyede kullanımı güvenli olmasına rağmen Gyamlani ve ark (61) asetaminofenin, terapötik doz kullanımında da p450 sistemi ile metabolize olması sonucu oluşan ve glutasyonu azaltarak etki eden, toksik metaboliti NAPQI aracılığıyla karaciğer hasarı yapabileceğini rapor etmiştir.

Asetaminofenin yüksek doz kullanımı, şiddetli sentrlobüler hepatosellüler nekrozla karakterize karaciğer yetmezliğine neden olur (62). Farmakolojik olarak

aktif olmayan asetaminofen, sülfat ve glukronik asitle konjuge edilir ve (%90'ı) atılır; son ürünler inaktiftir ve idrarla atılır. %5'ten daha azı değişmeden atılır. Kalan %5'i ise sitokrom p450 ailesinden olan CYP2E1 alt ailesi ile NAPQI'ya dönüştürülür. Metabolizma sonucu reaktif metaboliti NAPQI oluşur. KC de NAPQI hızla endojen antioksidan glutatyonla birleşerek, idrarla atılan toksik olmayan bileşiklere dönüşür. Glutatyon eklentilerinin çoğu idrarla merkaptörik asit konjugatı olarak atılır (63). Aşırı dozda alındığında karaciğer glutatyon depoları tükenir, serbest NAPQI birikerek, sentrilobüler hepatosellüler nekroza yol açar. Hücre ölümüne götüren olaylar, enzimlerin oksidasyonu DNA kırılması ve mitokondrial hasardır (56)

N-acetyl-p-benzoguinoneimine (NAPQI) hücrel glutatyon havuzunu tükettiğinde, plazma membran ve mitokondrisi de dahil olmak üzere hücrel proteinlere bağlanır (60). Bunun sonucunda Ca-ATP'az aktivitesi azalır ve sitozolik kalsiyum düzeyleri artar. Değişen mitokondral proteinler ve kalsiyum alınmasındaki artışın direk etkisiyle mitokondrial solunum ve ATP sentezi azalır. Hücrel ATP'nin azalmasıyla birlikte mitokondri daha fazla miktarda süperoksit üretir. Süperoksit diğer yandan nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek peroksinitriti oluşturur. Hücrel glutatyon olmadığında peroksinitrit aşırı protein oksidasyonu ve nitralasyonu yaparak mitokondrinin fonksiyonel bozukluğunu artırır ve sonunda geri döndürülemeyen hasar, MPT ve hücrel ATP kaybına neden olur. Bu yıkıcı etkilerin birleşmesiyle hepatositlerde onkotik nekroz oluşur. Kesin olmasa da şimdiki bilgilere dayanarak asetaminofenle indüklenen

hepatosellüler hasar, reaktif metabolitlerin proteine kovalent bağlanmasıyla başlatılır (63)

Asetaminofen ile indüklenen hücre ölümünde, merkez; mitokondridir. Mitokondri solunumu inhibisyonu yoluyla, hücresel ATP tüketilir. Mitokondri fonksiyon bozukluğunun bir kısmı mitokondrial enerji kaynaklarıyla geriye döndürülebilir. Mitokondri proteinlerine NAPQI bağlanması mitokondriyel hasara neden olur (63). Orijinal proteinlere bağlanma sinyalinin büyümesi, mitokondrial reaktif oksijen türlerinin oluşumuyla olur. Bu oksidan stres, mitokondrial DNA da hasara neden olur ve membranlar arası proteinler salıverilir (sitokrom c, kaspas, endonükleaz G, apoptoz indükleyici faktör AIF) ATP düzeylerinin azalması kaspas aktivasyonunu ve apoptozu engellese de, endonükleaz G ve AIF nükleusa geçer ve nükleer DNA parçalanmasına neden olur. ATP düzeylerinin düşmesi, salıverilen sitokrom C ve kaspas aktivasyonu ve apoptozun önlenmesine neden olur (64). Mitokondrial permeabilite transizyonel poru (MPT) hücre ölümünde kritik bir olaydır (65).

Asetaminofen ile indüklenen hepatotoksisitede, mitokondrial oksidatif stres ve mitokondrial permeabilite transisyonu (MPT) indüksiyonu sorumlu tutulmaktadır (65). Oksidan stres ve peroksinitrit oluşumu MPT yoluyla olduğu düşünülmektedir (66). Ancak bu olaylar arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bunu çalışmak için Ramacandran ve ark (63) tarafından yapılan çalışmalarında, normal fareye asetaminofen verildiğinde karaciğer nekrozu olduğunu, siklofilin D'si (MPT'nin bir bileşeni) olmayan bir fareye asetaminofen verildiğinde karaciğer hasarından korunduğunu gözlemlenmiştir (63).

Aşırı doz, p450 enzim aktivite artışı (INH), glutatyon azalması, kronik alkol kullanımı, doz aşımı, parasetamolü içeren birden fazla ilacın birlikte kullanımı, eş zamanlı alkol ya da opioid kullanımı, yaş, mevcut karaciğer hastalığı, depresyon asetaminofenin karaciğere toksisitesini arttıran risk faktörleridir (67).

Asetaminofenin yarılanma ömrü 2-3 saattir ve böbrek fonksiyonundan nispeten etkilenmez. Toksik miktarlarda veya karaciğer hastalığında yarılanma ömrü iki misli veya daha fazla artar (3).

Aspirine allerjisi olan ya da salisilatları iyi tolere edemeyen olgularda hafif analjezi için, anamnezinde hemofili veya peptik ülseri olan ve bronkospazmı aspirinle ortaya çıkan hastalarda asetaminofen, aspirine tercih edilir. Asetaminofenin, solunum, kardiovasküler sistem ve asit-baz dengesi üzerinde belirgin etkisi yoktur. Midede iritasyon ve kanama yapmaz. Asetaminofen, aspirin gibi ürikozürük ilaçların etkisini antagonize etmez; gut tedavisinde probenesid ile kullanılabilir. Viral enfeksiyonu olan çocuklarda aspirine tercih edilmiştir (3).

Terapotik, dozlarda sarılık yapmadan karaciğer enzimlerinde hafif yükselme görülebilir fakat bu durum ilaç bırakılınca düzelir. Daha yüksek dozlarda baş dönmesi, anksiyete ve desoryantasyon görülür. Yüksek doz asetaminofen alınması glutatyon deplesyonu, oksidatif stres ve mitokondrial disfonksiyon mekanizması yoluyla karaciğer hasarı yaparak (68) öldürücü olabilir; ölüm sentriobular nekrozla seyreden ağır karaciğer toksisitesinden ileri gelir. Bazen bununla birlikte akut tubuler nekrozda görülebilir (3).

Adolesanlara ve erişkinlere oral yoldan günde 4 kez 500-1000 mg dozunda verilir (3,69). Parasetamolün median dozu: 24 gr (48 tablet); maksimum günlük dozu 4 gr'dır. Tavsiye edilen intravenöz parasetamol enjeksiyonu 1 gr'dır (70). Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda ve alkol kullananlarda dikkatli kullanılmalıdır. Çocuklarda hepatotoksite oranı daha düşük olduğundan kilogram başına verilen doz daha yüksektir; bir defada 10 mg/kg dozunda verilebilir (3,57).

Asetaminofen partikülleri enjeksiyondan 48 saat önce azaltılmış büyüklükte hazırlanıp verildiğinde nekroz etkisi azalır (71). Sağlıklı gönüllülere 3 gün 4, 6, 8 gr/gün parasetamol verildikten sonra plazma konsantrasyonlarının tedavi dozlarının dışına çıkmadığı izlenmiştir. Sülfat formasyonu klirensi azalmış; glukronid oluşum klirensi artmıştır. Serum KC amino transferazları normal bulunmuş ve yan etki izlenmemiştir (63,72).

Akut intoksikasyon sırasında ilk 24 saat zarfında bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi belirtiler olur. Sarılık ve diğer karaciğer yetmezliği belirtileri 2-3 gün sonra ortaya çıkmaya başlar. Bunlarla birlikte hepatik ensefalopati ve böbrek yetmezliği oluşabilir. Bir defada 10 gr'ın üzerinde vücuda girdiğinde belirgin akut karaciğer nekrozu sıklıkla oluşur. Bir defada 20 gr ve üstünde alınmışsa ölümle sonuçlanma olasılığı artar. Günde 5-8 gr dozunda birkaç hafta alınması ile de karaciğer nekrozu ve ölüme yol açabilir (57).

Tedavisi için, destekleyici önlemler yanında, karaciğer hücrelerinde glutatyon ve sistein düzeyini yükselten sulfidril grubu donörü (glutatyon prokürsörü) ilaçlar (N-asetil sistein, L-metionin ve sisteamin gibi) uygulanır (57).

Donahower (73) tarafından, anjiogenez regülatörü olan, organ tamirinde, cilt, yara iyileşmesinde önemli olduğu bilinen, hepatositlerden ve diğer hücrelerden salınan, vasküler endotelial growth faktörün (vEGF) ve IL-6'nın, APAP toksitesinden sonraki hepatosit rejenerasyonunda önemli mediatör olduğu gösterilmiştir.

2.3. Karaciğer Hasarı

İlaç yan etkileri çeşitli dokuları etkiler ama karaciğer genellikle hedef organdır. Akut karaciğer yetmezliği olgularının %50'sinden fazlası ilaca bağlı karaciğer hasarına bağlıdır. İlaç yan tesirlerinin %13'ü idiosinkratiktir (bireyin cevabına bağlıdır). İlaçlara bağlı karaciğer hasarının mekanizması bilinmemektedir. Genellikle güvenli doz- belli zaman ilişkisi yoktur. Bazılarında hemen veya bazısında aylar sonra ortaya çıkabilir. Kişisel hassasiyet önemlidir; genetik, çevresel veya ikisi birden olabilir (74).

Yetişkinlerde vücut ağırlığının %2'si (yaklaşık 1500-1600 gr), yeni doğanlarda %5'i kadar olan karaciğer vücuttaki en büyük organdır. Oksijen gereksiniminin %45-50'si hepatik arterden, %50-55'i portal venden sağlanır. Çok sayıda karmaşık ve birbiriyle ilişkili fonksiyondan sorumludur (4). Besin ve ilaç metabolizması, plazma proteinlerinin sentezi, karbonhidrat, lipid metabolizması, immün fonksiyon ve kritik hemostatik faktörler ve birçok endojen ve eksojen maddelerin detoksifikasyon ve eliminasyonu ile ilgili birçok fizyolojik sistemin homeostazisinde kritik rol oynar (75).

Akut ve kronik karaciğer disfonksiyonu, birçok kritik yolla anestezi ve cerrahiye yanıtı bozabilirken, belli anestezikler ve hemodinamik bozukluklar da, postoperatif hepatik fonksiyonlarda ender görülen ve ciddi değişikliklere yol açabilir (75).

Anestezikler, karaciğer kan akımını değişik ölçülerde etkiler. Klinik ve deneysel sonuçların yorumlanması, birçok potansiyel değişken yüzünden oldukça sınırlıdır. Denek yaşı, intravasküler volüm durumu, kullanılan mekanik ventilasyonun tipi, ölçüm anındaki vücut pozisyonu, eş zamanlı cerrahi girişimler, kan basıncındaki değişiklikler, vazopressör ve lokal anesteziklerin eş zamanlı kullanımı, hemoglobin ve arteriyel O₂ konsantrasyonundaki değişiklikler, çalışılan hayvan cinsleri de dahil olmak üzere, hepatik kan akımını ve karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilir (75,76).

Powell-Jackson ve ark (77), 1982'de ekstrahepatik biliyer kanal obstrüksiyonu ya da intraabdominal malignite şüphesiyle eksploratuar laparotomi yapılan ve sonunda viral ya da alkolik hepatit, siroz ya da Budd-Chiari sendromu tanısı alan 36 hasta tanımlamışlardır. Bu hastaların % 61'i postoperatif karaciğer yetmezliği ve önemli diğer morbiditelerle karşılaşmışken, % 31'i 1 ay içinde ölmüştür. Histolojik hepatit tanısı almış hastaların %100'ü ölmüştür. Greenwood ve ark (78), alkolik hepatit tanısı alıp açık karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda yüksek mortalite hızları bildirmişlerdir.

Etyolojiden bağımsız olarak, akut hepatitli hastalarda, elektif cerrahinin, hepatosellüler disfonksiyonun düzeldiği tesbit edilene kadar ertelenmesi yönündedir (75).

Hepatosellüler hasar, ilaç iskemi veya viral yollu mekanizmalarla postoperatif sarılığa neden olabilir. Potansiyel anesteziyelere bağlı hepatotoksiteye ek olarak, sıklıkla bazı ilaçlarda karaciğer fonksiyon test anomalilerine dayanarak hepatit ve kolestazisi taklit edebilecek hasara neden olabilir. Asetaminofen direkt hepatosit nekrozuna neden olur (75).

Akut karaciğer hasarı, akut fulminan KC yetmezliği sebepleri; sıklıkla viral hastalıklar, idiyosenkratik ilaç reaksiyonu, toksinler, metabolizma bozuklukları ve kardiovasküler hastalıklardır (79). İlaçların terapötik aralık dışındaki yüksek dozları da; karaciğer hasarı ve ciddi karaciğer yetmezliği yapabilir (63).

Hepatobiliyer hastalıkların tanımlanması ve ayırıcı tanısında çok çeşitli biyokimyasal testler mevcuttur (80). Bu testlerin çoğu spesifik karaciğer hastalığını tanımlamak için kullanılmaz. Bunun yerine bu testler, karaciğer, safra yollarındaki hepatosellüler hasar, hepatosellüler sentez disfonksiyonu ve kolestaz gibi patolojik değişiklikleri tanımlamak ve sınırlandırmak için yararlıdır (80).

Karaciğer enzimleri olan AST (aspartat amino transferaz ve ALT (alanin amino transferaz) hepatosit bütünlüğünün, dolayısı ile aktif hastalığın duyarlı bir göstergesidir. Bu enzimler, amino gruplarının AST ve ALT yoluyla ketoglutarata transfer edilip, glutamatla birlikte oksaloasetat ve pürivat açığa çıkaran glukoneogenezde görev alırlar. AST hepatosit sitoplazması ve mitokondride bulunurken, ALT sadece stoplazmik bir enzimdir. ALT göreceli olarak karaciğere spesifik iken, AST aynı zamanda kardiyak ve iskelet kasında; böbrek, beyin, pankreas, yağ ve akciğer dokusunda, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinde de

bulunmaktadır (75,80). AST, sonuç olarak hücresel hasar için ALT'den daha az spesifik bir indekstir. Serum amino transferaz seviyeleri ve hasarın derecesi arasında bir korelasyon varmış gibi görünmesine rağmen her iki enzim de hepatik hücre yıkımıyla birlikte salınır. Alkol hepatosit membranında hasar yaratmaya meyillidir; AST' de, ALT'nin 2 katından fazla yükselmeye neden olur (75).

Normal AST ve ALT düzeyleri 35-45 U/L'nin altındadır. Bu enzimlerin dolaşımdaki yarı-ömürleri sırasıyla 18 ve 36 saattir. Amino transferazlarda orta derecedeki artış (250-1000 IU/L), hepatosellüler nekroza yol açan hastalıklardan kaynaklanır. Bunların en sık nedenleri arasında akut viral hepatitler, ilaçlara bağlı hepatitler ve kronik hepatitlerin ağırlaşması sayılabilir. ALT ve AST'nin aşırı yükselmesi (>1000 IU/L) alkolik karaciğer hastalığı veya oto immün hepatit üzerine viral veya bağlı karaciğer hasarında görülür. Son derece yüksek artışlar (>2000 IU/L) genellikle ilaçlar (asetaminofen, halotan hepatiti), toksinler, iskemik hepatit (şok karaciğeri) veya akut viral hepatitten, nadiren de akut biliyer obstrüksiyon ve ya otoimmün hepatitten kaynaklanan masif hepatik nekrozu gösterir (75).

Glutasyon S-transferaz (GST), ilaçların indüklediği hepatosellüler hasarı tespit etmede kısmen sensitif ve spesifik bir testtir. Bu enzim kısa bir plazma yarı ömrüne (90 dakika) sahiptir ve hepatosellüler hasarı takiben hızlı bir şekilde dolaşıma salınır. Bu nedenle plazma GST ölçümleri, karaciğer hasarının başlamasından düzelmesine kadar hasarın gidişatı hakkında bilgi verir (80).

Volatil anestezipler karaciğer kan akımını değişik ölçülerde etkilerler. Çoğu anestezi ajan kardiyak outputu azalttığı için portal kan akımını

azalmaktadır. Ancak hepatik arteriyel kan akımını artırabilir. Ne var ki bu artış, total hepatik kan akımını, normal düzeyde tutmayı sağlayabilecek düzeyde değildir (75). Total hepatik kan akımı, portal kan akımı ve hepatik arteriyel kan akımının toplamına eşittir. Birçok çalışmada elde edilen kesin bir bulgu, volatil anesteziğin ortalama arter basıncını azaltırken, kalp debisini orta derece azalttığı yönündedir. Halotan, THKA (total hepatik kan akımı), PKA (portal kan akımı) ve HAKA (hepatik arteriyel kan akımı) da enfluran, isofluran ve sevoflurandan daha belirgin bir azalmaya neden olur (75). Bu değişiklikler genellikle MAK derecesiyle orantılıdır. Volatil anesteziğin, kalp debisi, ortalama arteriyel basınç ve mezenterik sempatik tonusu azaltarak, hepatik vasküler dolumu değiştirmeleriyle bağlantılı olarak, portal venöz ve hepatik arteriyel vasküler rezistansı değişik derecelerde değiştirirler (75).

Hepatik kan akımında, volatil anesteziğin neden olduğu değişiklikler, sabit bir THKA sağlayan otoregülatuar mekanizmanın parçası olarak gerçekleşir. Bu fizyolojik adaptasyon, hepatik arteriyel tampon cevap (HATC) olarak adlandırılır. Bu mekanizma, ciddi kanama, majör abdominal cerrahinin indirekt etkileri ve ciddi hipovolemi varlığında, karaciğere sabit bir total kan akımı sağlamak üzere HAKA'ndaki artışlar ve PKA'daki azalmalar arasındaki uyumu sağlar (75). Laboratuvar çalışmaları, isofluran ve desfluran maruziyeti sonrası, konvansiyonel karaciğer testlerinde göz ardı edilebilecek değişiklikler olduğunu göstermektedir (69-76).

Sevofluran (81,82) ve desfluranın (83), cerrahi geçirmeyen gönüllülere verilmesi, karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin anormalliğe neden olmadığı

için postoperatif dönemdeki transaminazlardaki hafif artıştan cerrahi faktörlerin, sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekte, insanlar üzerinde gerçekleştirilen ilk çalışmalarda, anestezi indüksiyonundan hemen sonra belirlenen hepatik kan akımında, kan basıncındaki düşüşlerle uyumlu azalma olduğu gösterilmiştir (75).

Cerrahinin başlamasını takiben hepatik kan akımının hızla normale dönmesi, hepatik kan akımından sorumlu mekanizmaların, volatil veya intravenöz anesteziklerin hepatik kan akımı üzerindeki uzamış kötü etkilerinden çok kardiyak debi ve kan basıncındaki global düşme olabileceğini düşündürmektedir. İnsan ve hayvan çalışmalarında, desfluranın hepatik kan akımı veya fonksiyonları üzerinde isofluranla benzer etkilere sahip olduğu görülmüştür.

Armbruster ve arkadaşları (76), domuzlarda, 1 MAK desfluranla THKA'nda sadece hipotansiyon durumlarında gözlenen, karaciğer fonksiyon test sonuçlarında değişiklik yaratmayan ve klinik olarak göz ardı edilebilen düşüşler gözlemlemiştir. Gönüllülerde, hepatik kan akımından ziyade hepatik fonksiyonu inceleyen sonraki çalışmalar, desfluranın herhangi bir hepatotoksik etkisini gösterememiştir (81).

Volatil anesteziklerin hepatik kan akımı ve fonksiyonu üzerine etkileri karmaşıktır ve sadece anesteziğe özgü özelliklerden ziyade, altta yatan hastalığın yoğunluğu, ileri yaş, cerrahi stres faktörü ve intraabdominal cerrahi manipülasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (75).

İnhalasyon anestezikleri ile karşılaştırıldığında intravenöz anesteziklerin hepatik fonksiyon üzerine etkisi ile ilgili daha az bilgi mevcuttur. Hayvanlarda

organ kan akımının belirleyicisi olarak radyoligand işaretli mikrosferlerin kullanımıyla, propofolün, splanknik damarlarda önemli bir vazodilatör etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkiyle, hepatik arteriel ve portal venöz dolaşımı arttırarak THKA'nı arttırdığı bulunmuştur (84,85).

Bazı hayvan modellerinde, THKA'nın ortalama arter basıncındaki (OAB) belirgin düşüşe rağmen korunurken, diğer çalışmalar, ortalama hepatik kan akımının OAB'daki artışa rağmen düştüğünü göstermişlerdir ki, bu bulgu propofolün türe spesifik etkilerine bağlanmıştır (75). Propofolün splanknik ve hepatik oksijen sunum dengesini halotandan daha iyi koruduğuna dair çok sınırlı insan verisi bulunmaktadır (86). Sınırlı sayıdaki klinik ve deneysel verilere dayanarak, intravenöz anesteziğin, kan basıncının yeterli derecede korunduğu durumlarda, hepatik kan akımı üzerinde çok az etkiye sahip oldukları ve postoperatif karaciğer fonksiyonlarında anlamlı bir kötüleşmeye neden olmadıkları söylenebilir (77).

Karaciğer hastalığının, ilaç dağılımı (disposition) üzerindeki etkisi, sadece eliminasyon yollarına değil, aynı zamanda altta yatan hepatik disfonksiyonun derecesine de bağlıdır. Karaciğerin ilaç uzaklaştırmadaki etkinliği, hepatik kan akımı; hepatik enzim aktivitesi ve etkinliği, plazma protein bağlanma kapasitesi kolestazın, enteral ilaçların, enterohepatik dolaşım ve metabolizmasında yaptığı değişikliklere ve bazı ilaçların hastalıklı karaciğerden eliminasyonunu engelleyen, porto sistemik şantların varlığı gibi birçok faktöre bağlıdır (75).

Hayvan Deneylerinde Ratların Kullanımı

Sprague-Dawley ratlar, albino ratlarda çok amaçlı ve saf olarak üretilen, bilimsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılan türlerdir (87). Yaşam süreleri ortalama 2,5-3,5 yıl, vücut ağırlıkları 250-520 gram, rektal vücut ısıları 35,5-37,5 °C'dır (87,88) . Çalışmalarda 1980 yılından beri üreilmeye başlanmışlardır (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından, G.Ü.ET -10.14 kod numaralı ve 03.03.2010 tarihli etik onayı alan bu çalışma,

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 01/2010/93 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

3.1. Denek Seçimi

Etik kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (GÜDAM) Aralık 2010'da gerçekleştirildi. Çalışmada 80 adet 250-330 gr ağırlığında Wistar cinsi erişkin erkek ratlar kullanıldı. Ratlar araştırma başlangıcına kadar 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda 5 gün barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Standart rat pellet yemi alan hayvanlara sıvı ve yem kısıtlaması uygulanmadı. Denekler ışık ve sıcaklığı standardize edilmiş ortamda bırakıldı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Ratlar, rastgele 20'şer rattan oluşan 4 gruba ayrıldı: **Grup D:** Desfluran grubu, **Grup P:** Propofol grubu, **Grup A:** Asetaminofen grubu, **Grup K:** Kontrol grubu.

Ratlarda karaciğer hasarı oluşturmak için asetaminofen kullanıldı. Karaciğer hasarı oluşturmak için serum fizyolojik ile süspansiyon haline getirilen 3,5 gr/kg asetaminofen (Parol tablet, 500 mg, Atabay, İstanbul, Türkiye) (Resim 1), Grup D, P ve A'de gastrik tüpten verildi (Resim 2) ve ratlar serbest beslenmeye bırakıldı (Resim 3). Grup K'da ratlara asetaminofen verilmedi.

Grup D'de ratlara asetaminofen verildikten bir gün sonra özel fanus içinde % 6 desfluran (Suprane 240 mlt, Baxter, İstanbul, Türkiye) ve % 100 oksijen

karışımı solutularak anestezi uygulandı (Resim 4). Grup P'de asetaminofen verildikten bir gün sonra ratlara anestezi sağlamak amacı ile 60 mg/kg propofol (Propofol %1, Fresenius Kabi AB, Germany) intraperitoneal olarak verildi. Anestezi verilen ratlar, içinde % 100 oksijen ihtiva eden özel fanuslarda bir saat boyunca gözlemlendi (Resim 13). Grup A'da ratlar, asetaminofen uygulanmasından bir gün sonra, anestezi uygulanmadan içinde % 100 oksijen ihtiva eden özel fanuslarda bir saat boyunca tutuldu. Grup K'da asetaminofen ve anestezi uygulanmayan ratlar, standardize etmek amacıyla % 100 oksijen ihtiva eden özel fanuslarda bir saat boyunca tutulduktan sonra, bir saat sonunda kafeslerine alındı.

Ratlar bir saat sonunda spontan hareketlerinin geri dönmesine kadar oda havası solutulan gözlem bölümünde tutuldu (Resim 5, 6). Anestezi sonrası 6, 12, 24 ve 48. saatlerde 5'er adet rat olmak üzere daha önceden ketaminle(50 mg/kg) sedatize edildikten sonra, kalplerinden kan almak yöntemi ile sakrifiye edildi (Resim 7). Karaciğer doku örnekleri patolojik incelenme için çıkartılarak (Resim 8) %10 formaldehit içinde (Resim 9) +4 °C'de muhafaza edildi. Kalplerinden alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarlarında incelenmek üzere tüplere (Resim 10) alınıp santrifüje edilerek (3000 devir/dk, 5 dk) plazma ayrılması sağlandı ve süpernatant kısmı analiz edilene kadar -80 °C'de saklandı. Biyokimya laboratuvarlarında incelenmek üzere MDA çalışılması için alınan karaciğer doku örneği sıvı azot içinde dondurulduktan (Resim 11,12) sonra -80 °C'de dolapta muhafaza edildi.

Oksidatif stres değerlendirmesi için karaciğer dokusundan MDA ve kandan total CL/ HDL kolesterolü, karaciğer hasarı değerlendirmesi için kandan ALT, AST değerleri ve GST aktivitesi ölçüldü. AST, ALT, total CL/ HDL kolesterol, GST, MDA düzeyleri Gazi Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarlarında ölçüldü.

Karaciğer dokuları Sağlık Bakanlığı Yıldırım Bayezit Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarında incelendi. **Grade 0** (minimal hasar/hasar belirtisi yok), **Grade 1** (hafif hasar, sitoplazmik vakualizasyon ve fokal nükleer piknozis varlığı), **Grade 2** (Orta-şiddetli hasar, yaygın nükleer piknozis, sitoplazmik hipereozinofili, intrasellüler sınırlarda kayıp olması), **Grade 3** (şiddetli nekroz, hepatik kordlarda parçalanma, hemoraji, polimorfonükleer lökosit infiltrasyon varlığı) olarak iskemi derecelendirilmesi yapıldı (90). Materyaller % 10 formalin fiksasyonu sonrası örneklendi. Rutin doku takibi işleminin sonrası hazırlanan kesitler H&E boyanarak x200 büyütmede ışık mikroskobu ile değerlendirildi.



Resim 1: Asetaminofenin süspansiyon haline getirilmesi



Resim 2: Asetaminofenin gastrik tüpten ratlara verilmesi



Resim 3: Asetaminofen verilen ratların serbest beslenmeye bırakılması



Resim 4: Ratlara desfluran anestezisi verilmesi



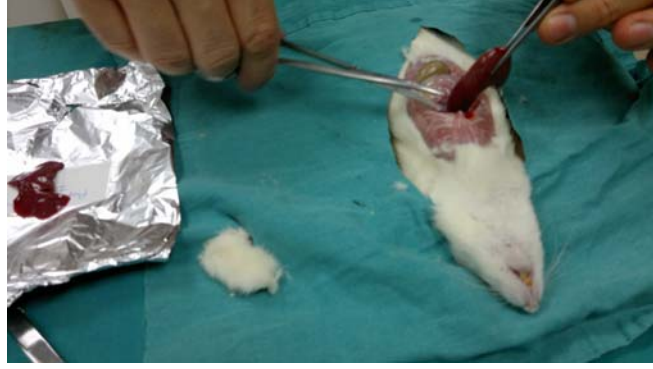
Resim 5: Anestezi alan ratların bir saat gözlem altında tutulması



Resim 6: Spontan hareketleri dönen ratların tekrar kafeslerine alınması



Resim 7: Ratların kalplerinden kan alınarak sakrifiye edilmesi



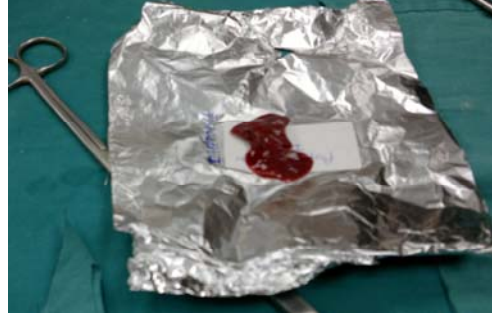
Resim 8: Ratların karaciğerlerinden doku örneklerinin alınması



Resim 9: Karaciğer dokularının %10 formaldehit içeren şişelere konulması



Resim 10: Kan örneklerinin biyokimyasal incelenmesi için tüplere alınması



Resim 11: MDA çalışması için karaciğer dokusunun alınması



Resim 12: Karaciğer dokusunun sıvı azot içerisinde dondurulması



Resim 13: İntraperitoneal olarak propofol verilen ratların % 100 oksijen içeren kutuda tutulması

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak geręekleřtirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama \pm standart sapma, ortanca (%25-%75) (en az-en çok)] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi.

Gruplar arasında fark olup olmadığını karşılaştırmada bağımsız gruplarda; Kruskal Wallis testi ile, istatistiksel anlamlılık saptanması durumunda farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney-U testi ile incelendi.

Gruplarda verilerin dört ölçüm zamanına göre karşılaştırılması; grup içi Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 80 adet rattan oluşan 4 grup arasında, ratların ağırlıkları karşılaştırıldığında belirgin fark olmadığı, gruplar içinde ağırlık ortalamasının benzer olduğu saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplardaki ratların ağırlıkları (gr) (Ort \pm SS, En az- En çok)

	Grup K (n=20)	Grup A (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	p
T1 (n=5)	261.60 \pm 8.68 (253-274)	292.60 \pm 23.29 (255-313)	280.20 \pm 19.55 (258-306)	295.60 \pm 12.34 (278-310)	0.052
T2 (n=5)	284.60 \pm 25.66 (253-311)	276.40 \pm 42.26 (207-305)	275.40 \pm 15.13 (255-297)	290.20 \pm 33.24 (253-324)	0.766
T3 (n=5)	278.00 \pm 21.01 (252-302)	285.00 \pm 21.06 (255-307)	300.40 \pm 7.47 (293-311)	307.60 \pm 18.67 (276-324)	0.065
T4 (n=5)	279.40 \pm 22.15 (257-305)	283.40 \pm 25.93 (251-309)	282.40 \pm 24.18 (257-314)	293.40 \pm 18.37 (260-320)	0.825

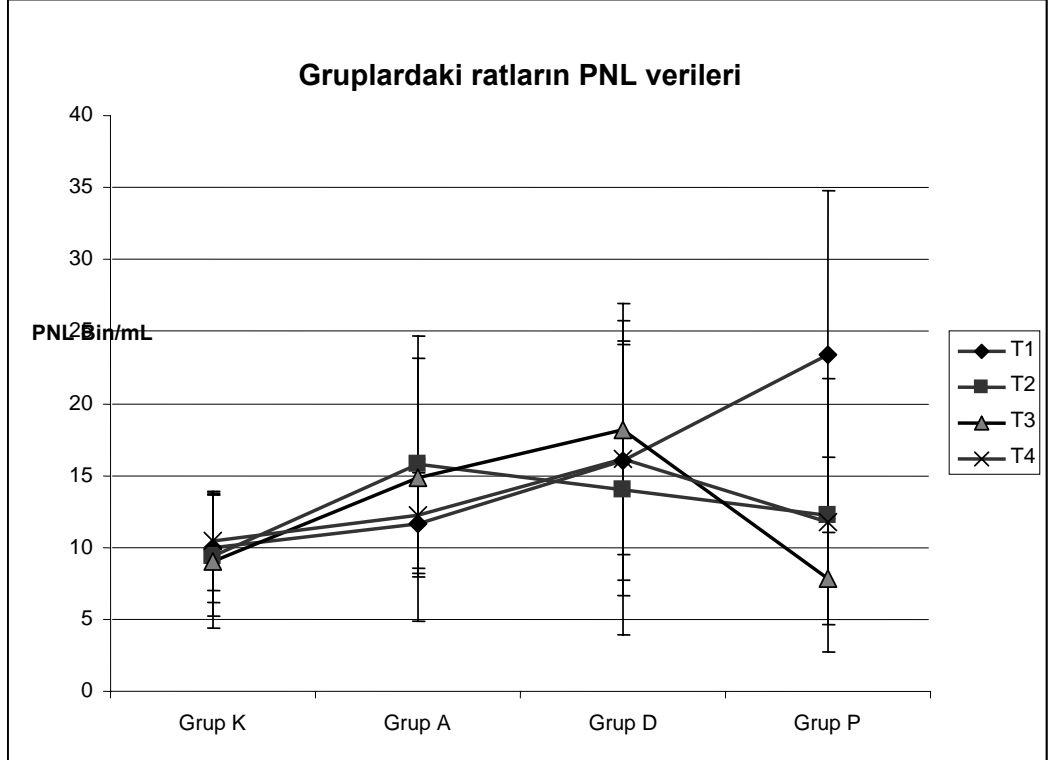
T1: 6. saat, T2: 12. saat, T3: 24. saat, T4: 48. saati göstermektedir.

Gruplardan elde edilen KC doku preparatlarının histopatolojik incelemesinde, gruplar arasında PNL verileri karşılaştırıldığında PNL sayısının benzer olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplardaki ratların PNL verileri [Ort ± SS, (ortanca (%25-%75))
(En az-En çok)]

	Grup K (n=20)	Grup A (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	p
T1 (n=5)	10.00±3.87 (6-15)	11.60±3.65 (6-15)	16.00±8.28 (5-27)	23.40±11.39 (10-33)	0.230
T2 (n=5)	9.40±4.22 (6-16)	15.80±7.29 (10-28)	14.00±10.12 (8-32)	12.20±9.50 (6-29)	0.202
T3 (n=5)	9.00±4.64 (3-15)	14.80±9.93 (7-32)	18.20±8.70 (11-30)	7.80±3.19 (4-12)	0.093
T4 (n=5)	10.40±3.36 (6-14)	12.20±3.96 (6-16)	16.20±9.50 (10-33)	11.80±4.49 (6-18)	0.714

T1: 6. saat, T2: 12. saat, T3: 24. saat, T4: 48. saati göstermektedir.



Grafik 1: Gruplardaki ratların PNL verileri

T1: 6. saat, T2: 12. saat, T3: 24. saat, T4: 48. saati göstermektedir.

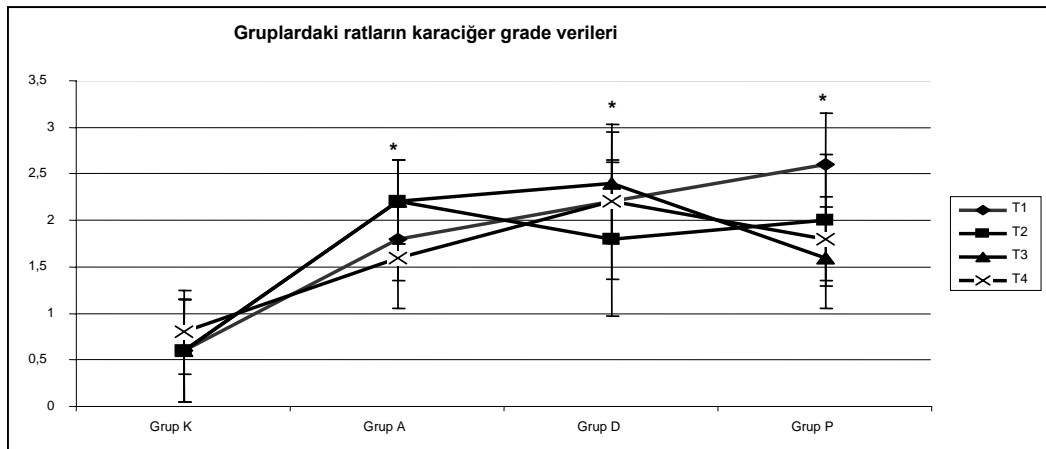
Gruplardan elde edilen KC doku preparatlarının yapılan histopatolojik incelemesinde, KC doku hasarı düzeyleri Tablo 3’de verildi. Ortalama hasar değişikliklerinin derecesi incelendiğinde, asetaminofen grubunda T1, T2, T3 uygulama zamanlarında, desfluran grubunda T1, T3, T4 uygulama zamanlarında ve propofol grubunda T1, T2 uygulama zamanlarında kontrol grubuna göre artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplardaki ratların karaciğer hasar sınıflandırması (grade verileri) [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup K (n=20)	Grup A (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	p
T1 (n=5)	0.60±0.55 (0-1)	1.80±0.45* (1-2)	2.20±0.83* (1-3)	2.60±0.55* (2-3)	0.007
T2 (n=5)	0.60±0.55 (0-1)	2.20±0.45* (2-3)	1.80±0.83 (1-3)	2.00±0.71* (1-3)	0.017
T3 (n=5)	0.60±0.55 (0-1)	2.20±0.45* (2-3)	2.40±0.55* (2-3)	1.60±0.55 (1-2)	0.004
T4 (n=5)	0.80±0.45 (0-1)	1.60±0.55 (1-2)	2.20±0.45* (2-3)	1.80±0.45 (1-2)	0.009

T1: 6. saat, T2: 12. saat, T3: 24. saat, T4: 48. saati göstermektedir.

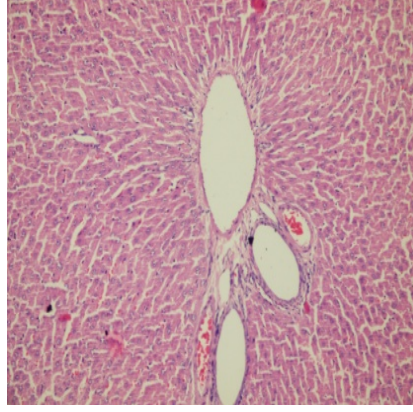
*p<0.05; Grup K ile karşılaştırıldığında.



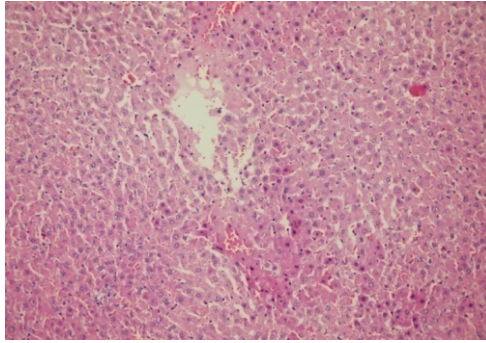
*p<0.05; Grup K ile karşılaştırıldığında. T1: 6. saat, T2: 12. saat, T3: 24. saat, T4: 48. h

Grafik 2: Gruplardaki ratların karaciğer hasar dereceleri (grade verileri)

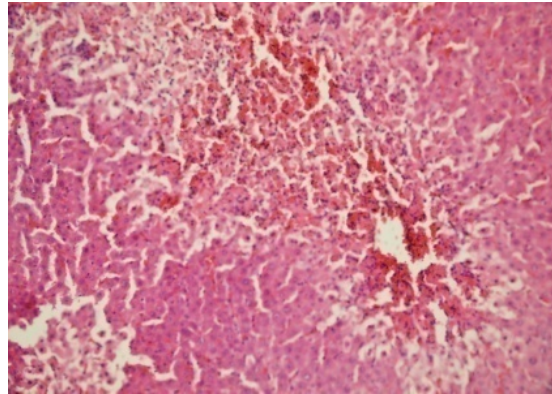
Gruplardan elde edilen KC doku örneklerinin mikroskopik resimleri aşağıdadır (Resim A-E)



Resim A: Grade 1 hasar, sitoplazmik vakuolizasyon, fokal nükleer piknoz (H&EX200)



Resim B: Grade 2 hasar, yaygın nükleer piknoz, sitoplazmik hipereozinofili, intersellüler sınır kaybı (H&EX200)



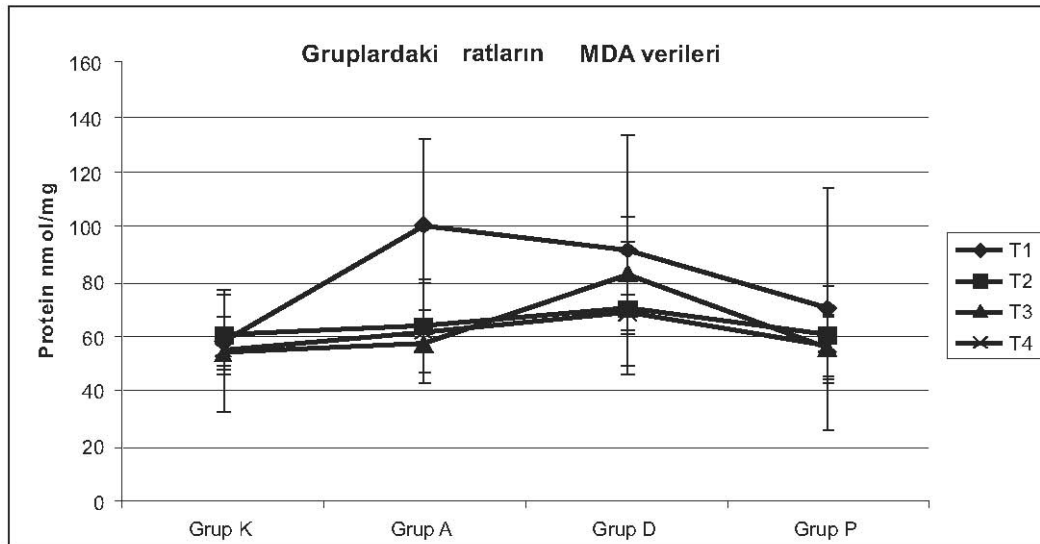
Resim D: Grade 3 hasar, belirgin nekroz, hepatik kordlarda disintegrasyon, kanama ve nötrofil infiltrasyonu (H&EX200)

MDA enzim aktivite ortalamaları incelendiğinde, tüm uygulama zamanlarında ratlarda ilaç uygulamasının MDA enzim aktivitesini değiştirmesine karşın, kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Graplardaki ratların MDA (nmol/mg protein) verileri [Ort ± SS, (ortanca (%25-%75) (En az-En çok)

	Grup K (n=20)	Grup A (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	P
T1 (n=5)	58.42±9.25 (45.32-69.49)	100.59±31.05 (73.89-153.69)	91.33±42.14 (58.13-162.07)	69.95±43.98 (33.00-145.81)	0.0 60
T2 (n=5)	60.69±14.62 (39.41-73.89)	63.94±17.16 (43.84-79.31)	70.34±24.30 (44.83-98.03)	60.69±17.83 (44.33-82.76)	0.8 27
T3 (n=5)	54.28±22.33 (37.93-92.12)	57.14 (56.16-262.32) (55.67-447.78)	82.88±20.66 (67.98-112.81)	55.76±11.13 (43.35-70.44)	0.1 13
T4 (n=5)	55.07±7.48 (48.77-67.00)	61.48±18.46 (36.45-82.76)	68.28±7.11 (57.14-74.38)	56.85±11.13 (43.35-73.89)	0.3 15

T1: 6. saat, T2: 12.saat, T3: 24. saat, T4: 48.saati göstermektedir.



Grafik 3: Gruplardaki ratların MDA (nmol/mg protein) verileri

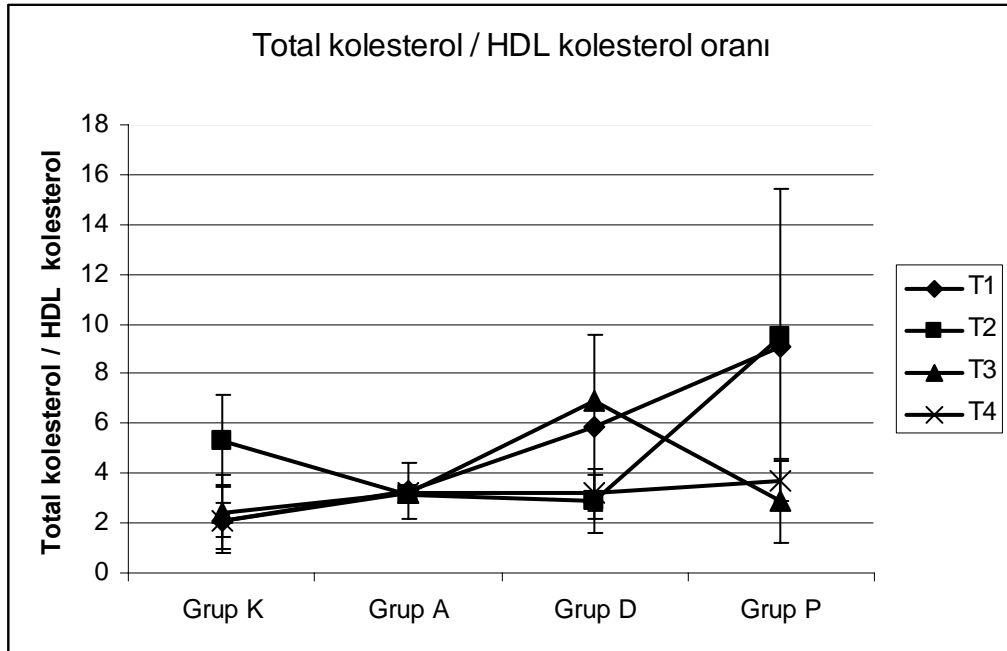
T1:6.saat, T2:12.saat, T3:24. saat,T4:48. saati göstermektedir.

Gruplar arasında total kolesterol/HDL oranı verileri karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, gruplarda total kolesterol/HDL oranı ortalamasının benzer olduğu saptandı (Tablo 5)

Tablo 5. Gruplardaki ratların total kolesterol (mg/dL)/ HDL kolesterol (mg / dL) oranı verileri [Ort ± SS, (ortanca (%25-%75)) (En az-En çok)

	Grup K (n=20)	Grup A (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	p
T1 (n=5)	2.12±0.67 (1.07-2.92)	3.30±1.10 (1.95-4.88)	5.89±3.71 (2.97-10.66)	9.05±6.38 (0.81-15.04)	0.065
T2 (n=5)	5.32±1.82 (3.0-7.32)	3.17 (2.94-13.58) (2.78-23.98)	2.89±1.26 (1.30-4.07)	9.52 (2.87-46.82) (1.32-57.20)	0.226
T3 (n=5)	2.43±1.50 (0.45-4.64)	3.24 (1.66-8.66) (0.37-13.83)	6.94 (4.40-22.05) (3.02-36.77)	2.93±1.69 (0.33-4.86)	0.079
T4 (n=5)	2.11±1.31 (0.99-3.84)	3.23±0.22 (2.95-3.21)	3.18±0.72 (2.30-4.04)	3.69±0.81 (3.17-5.10)	0.373

T1: 6. saat, T2: 12.saat, T3: 24. saat, T4: 48.saati göstermektedir.



Grafik 4: Gruplardaki ratların total kolesterol/HDL kolesterol oranı verileri

T1:6.saat, T2:12.saat, T3:24. saat,T4:48. saati göstermektedir.

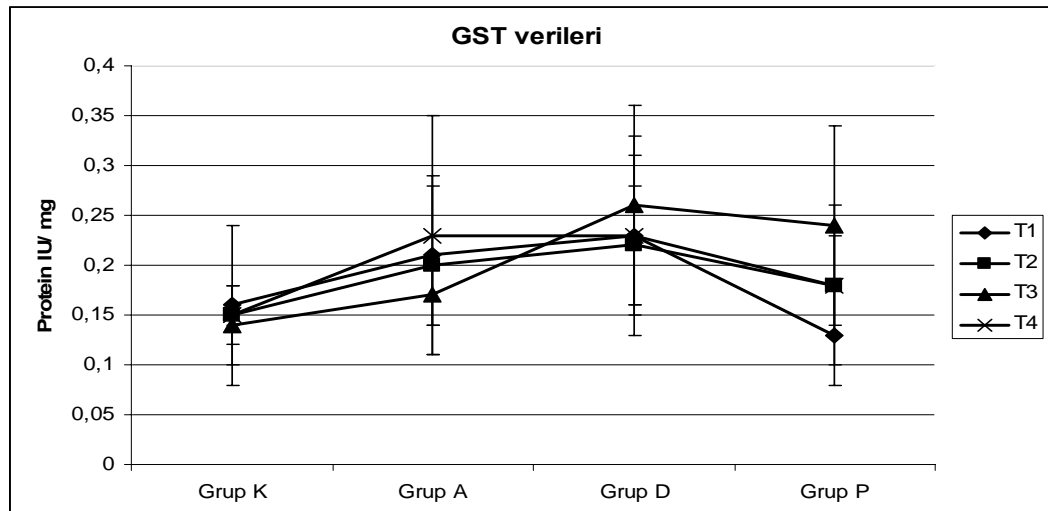
GST enzim aktivite ortalamaları incelendiğinde, tüm uygulama zamanlarında ratlarda ilaç uygulamasının GST enzim aktivitesini değiştirmesine karşın, GST ortalamaları incelendiğinde, tüm zaman dilimlerindeki değişimler kontrol grubu ile ve kendi içinde kıyaslandığında anlamlı bulunmadı (Tablo6).

Tablo 6. Grublardaki ratların GST verileri (IU/ mg protein)

[Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup K (n=20)	Grup A (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	p
T1 (n=5)	0.16±0.08 (0.09-0.29)	0.21±0.07 (0.16-0.32)	0.23±0.08 (0.18-0.34)	0.13±0.05 (0.08-0.19)	0.062
T2 (n=5)	0.15±0.03 (0.10-0.17)	0.20±0.09 (0.09-0.31)	0.22±0.06 (0.18-0.31)	0.18±0.08 (0.10-0.31)	0.095
T3 (n=5)	0.14±0.04 (0.09-0.18)	0.17±0.03 (0.13-0.21)	0.26±0.10 (0.17-0.37)	0.24±0.10 (0.15-0.36)	0.114
T4 (n=5)	0.15±0.01 (0.13-0.16)	0.23±0.12 (0.14-0.40)	0.23±0.10 (0.17-0.41)	0.18±0.05 (0.14-0.27)	0.102

T1: 6. saat, T2: 12.saat, T3: 24. saat, T4: 48.saati göstermektedir.



Grafik 5: Grublardaki ratların GST verileri T1:6.saat, T2:12.saat, T3:24. saat,T4:48. saati göstermektedir.

AST ortalamaları incelendiğinde, T1 ve T3 uygulama zamanlarında ratlarda ilaç uygulamasının AST'yi artırmasına karşın, kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. T2 uygulama zamanında ratlarda propofol uygulamasının AST'yi kontrol ve asetaminofen gruplarına göre belirgin olarak artırdığı bulundu (Grup K-Grup P: p=0.034, Grup A-Grup P: p=0.025). T4 uygulama zamanında ratlarda desfluran ve propofol uygulamasının ALT'yi kontrol ve asetaminofen grubuna göre belirgin olarak artırdığı bulundu (Grup K-Grup D: p=0.014, Grup K-Grup P: p=0.021, Grup A-Grup D: p=0.028, Grup A-Grup P: p=0.027). Grup A ile karşılaştırıldığında kontrol grubu ile kıyaslandığında, desfluran ve propofol grubunun asetaminofen grubuna göre AST değerleri anlamlı yüksek bulundu. Grup P'nin T1 zaman dilimi içinde, ratlardan alınan kan örnekleri hemolizli olması nedeni ile, ALT ve AST değerleri çalışılmamış olduğundan Grup P'nin T1 zaman dilimi içindeki karşılaştırmalı sonuçları çalışmada verilemedi.

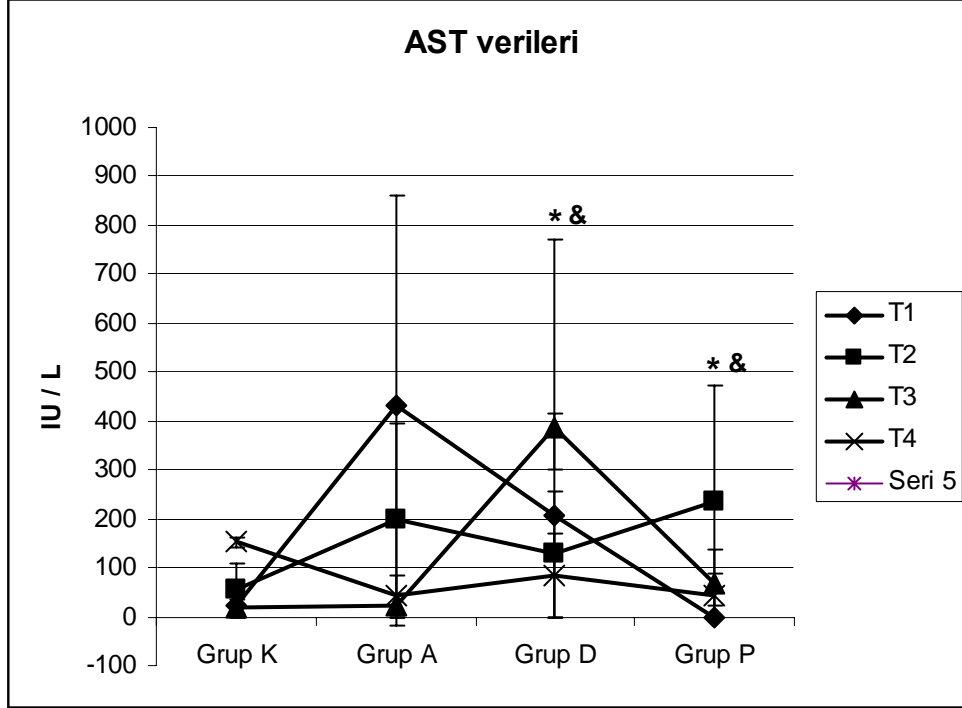
Propofol grubunda, T1 değeri olmadığı için T2 değeri bazal grup olarak alındı.

Tablo 7. Gruplardaki ratların AST verileri (IU/L) [Ort ± SS, (ortanca sa(%25-%75) (En az-En çok)]

	Grup K (n=20)	Grup A (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	P
T1 (n=5)	141.20±22.38 (103-158)	541.75±430.5 5 (141-1090)	305.33±206.78 (180-544)	-	0.088
T2 (n=5)	174.00±54.53 (122-256)	260.25±197.9 9 (129-554)	439.50±127.99 (349-530)	1181.00±235.36 *,& (925-1388)	0.036
T3 (n=5)	139.00±18.13 (120-166)	173.67±23.86 (157-201)	386.50 (143.00- 1567.50) (68-1955)	306.00±68.99 (244-386)	0.069
T4 (n=5)	152.00±11.69 (139-165)	157.40±42.98 (116-222)	255.60±85.37 *,& (180-394)	238.50±44.40 *,& (193-299)	0.012

T1: 6. saat, T2: 12.saat, T3: 24. saat, T4: 48.saati göstermektedir.

*p<0.05; Grup K ile karşılaştırıldığında, &p<0.05; Grup A ile karşılaştırıldığında



*p<0.05; Grup K ile karşılaştırıldığında, &p<0.05; Grup A ile karşılaştırıldığında
T1:6.saate, T2:12.saate, T3:24. saate,T4:48. saate göstermektedir.

Grafik 6: Graplardaki ratların AST verileri (IU/L) [Ort ± SS, (ortanca sa(%25-%75) (En az-En çok)]

ALT ortalamaları incelendiğinde, tüm uygulama zamanlarında ratlarda asetaminofen, desfluran ve propofol uygulamasının ALT'yi kontrol grubuna göre arttırdığı tespit edildi (Tablo 8). T1 uygulama zamanında ratlarda sadece asetaminofen uygulamasının ALT'yi kontrol grubuna göre belirgin olarak arttırdığı bulundu (Grup K-Grup A: $p=0.008$).

T2 uygulama zamanında ratlarda, desfluran ve propofol uygulamalarının ALT'yi kontrol grubuna göre propofol grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da belirgin olarak arttırdığı bulundu (Grup K-Grup D: $p=0.024$, Grup K-Grup P: $p=0.009$), benzer şekilde propofol uygulamasının ALT'yi asetaminofen grubuna göre belirgin olarak arttırdığı tespit edildi (Grup A-Grup P: $p=0.016$).

T3 uygulama zamanında ratlarda ilaç uygulamalarının ALT'yi kontrol grubuna göre tüm gruplarda belirgin olarak arttırdığı bulundu (Grup K-Grup D: $p=0.009$, Grup K-Grup A: $p=0.009$, Grup K-Grup P: $p=0.009$), benzer şekilde desfluran uygulamasının ALT'yi asetaminofen grubuna göre belirgin olarak arttırdığı tespit edildi (Grup A-Grup D: $p=0.047$); ayrıca propofol uygulamasının ALT'yi desfluran grubuna göre belirgin olarak azalttığı tespit edildi (Grup D-Grup P: $p=0.008$).

T4 uygulama zamanında ratlarda sadece desfluran uygulamasının ALT'yi kontrol grubuna göre belirgin olarak arttırdığı bulundu (Grup K-Grup D: $p=0.014$). Benzer şekilde desfluran uygulamasının ALT'yi asetaminofen grubuna göre belirgin olarak arttırdığı tespit edildi (Grup A-Grup D: $p=0.016$) ve propofol uygulamasının ALT'yi desfluran grubuna göre belirgin olarak azalttığı tespit edildi (Grup D-Grup P: $p=0.009$).

Propofol grubunda T2 uygulama zamanı ile karşılaştırıldığında T3 ve T4 zamanlarında ALT ortalamaları belirgin olarak düşük bulundu (T2-T3: p=0.039, T2-T4: p=0.042)

Grup P'nin T1 zaman dilimi içinde, ratlardan alınan kan örnekleri hemolizli olması nedeni ile, ALT ve AST değerleri çalışılmamış olup Grup P'nin T1 zaman dilimi içindeki karşılaştırmalı sonuçları çalışmada verilemedi.

T2 zaman dilimi içinde, desfluran grubundaki artış anlamlı bulundu. Propofol grubundaki ALT artışı da anlamlı bulundu. Propofol grubunun, asetaminofen grubuna göre artışı anlamlı iken , desfluran grubunun asetaminofen grubuna göre artışı anlamlı bulunmadı.

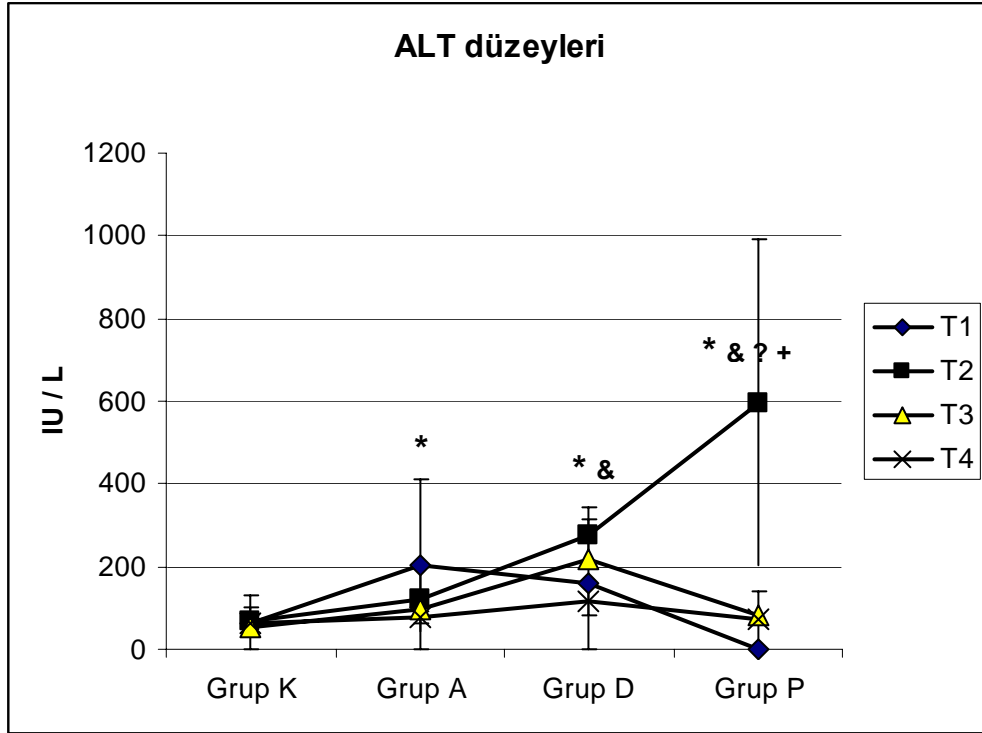
Grup P'de T3 ve T4 değerinin T2 ile kıyaslanladığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Propofol grubunda, T1 değeri olmadığı için T2 değeri bazal grup olarak alındı. Diğer gruplarda, grup içi yapılan kıyaslamalarda, T1 grubuna göre yapılan kıyaslamalarda anlamlı artış görülmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplardaki ratların ALT düzeyleri (IU/L) (Ort ±SS, (ortanca (%25-%75) (En az- en çok)

	Grup K (n=20)	Grup A (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	p
T1 (n=5)	64.60±8.65 (50-72)	204.60±167.55* (84-470)	158.00±151.69 (64-333)	-	0.044
T2 (n=5)	68.20±32.13 (41-124)	120.00±77.96 (63-256)	275.00±70.15* (194-316)	595.20±394.39*,& (191-1209)	0.044
T3 (n=5)	53.00±4.64 (47-59)	98.00* (83.00-345.50)	219.00*,& (173.00-1696)	81.60±20.29*?,& (60-111)	0.002
T4 (n=5)	62.50±9.95 (54-75)	77.40±15.31 (53-93)	118.20±36.77*,& (91-182)	71.00±9.95?,& (62-88)	0.010

T1: 6. saat, T2: 12.saat, T3: 24. saat, T4: 48.saati göstermektedir.

*p<0.05; Grup K ile karşılaştırıldığında, &p<0.05; Grup A ile karşılaştırıldığında, ?p<0.05; Grup D ile karşılaştırıldığında, +p<0.05; T2 uygulama zamanı ile karşılaştırıldığında



T1: 6. saat, T2: 12.saat, T3: 24. saat, T4: 48.saati göstermektedir.

Grafik 7: Gruplardaki ratların ALT düzeyleri (IU/L) (Ort \pm SS, (ortanca (%25-%75) (En az- en çok)

* $p < 0.05$; Grup K ile karşılaştırıldığında, & $p < 0.05$; Grup A ile karşılaştırıldığında, ? $p < 0.05$; Grup D ile karşılaştırıldığında, + $p < 0.05$; T2 uygulama zamanı ile karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Anestezik maddelerin metabolize edildiği yer olması nedeni ile karaciğer anestezi uygulamalarından en çok etkilenen hedef organ olagelmıştır (91). Klinik uygulamalarda bunun pek çok örneğinin görülmesi yanında bu konuyu inceleyen pek çok çalışma da yapılmıştır. Bu çalışmalar ya normal klinik uygulamaların sonuçlarını değerlendirmek şeklinde ya da laboratuvar ortamında deney hayvanlarına normal veya yüksek dozda uygulanan anesteziklerin etkilerini ve sonuçlarını değerlendirmek şeklinde olmuştur. Literatürde karaciğer dokusu normal olan ratlarda anestezik maddelerin oluşturduğu etkiyi *invivo* veya *invitro* olarak inceleyen pek çok çalışmaya rastlamamıza karşın hasarlı karaciğer dokusu üzerine anesteziklerin etkilerini inceleyen yeterli çalışma olmadığını fark ettik. Özellikle günlük anestezi pratiğinde çok yaygın kullanılan desfluran ve propofolün hasar oluşturulmuş karaciğer dokusuna nasıl etki edeceğini araştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Bu yüzden bu çalışmada asetaminofen ile hasar oluşturulmuş rat karaciğerleri üzerine desfluran ve propofolün etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Histopatolojik incelemelerde bulunan bozukluklar karaciğer hasarını teyit etmektedir, bunun yanı sıra çalışmamızda MDA, total kolesterol/HDL kolesterol gibi oksidatif stres göstergeleri ile GST, AST, ALT gibi karaciğer bütünlüğünü gösteren testler de incelenmiştir.

Grup A, Grup D ve Grup P de PNL değerleri kontrol grubuna göre genellikle daha yüksek olmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Arslan ve ark (92) yaptığı bir çalışmada; desfluran ve sevofluranın ratlarda yaş ve cins bağımlı olarak karaciğer üzerine etkileri araştırılmış ve karaciğer preparatlarında histopatolojik PNL infiltrasyonu, lenfosit infiltrasyonu, fokal nekrozis olmak üzere hasar oranı derecelendirmesine bakılmış ve desfluran veya sevofluranın oluşturduğu hepatik hasar arasında anlamlı farkı bulunmadığı her iki ajanın da yaşlı ratlarda (cinsiyet farkı olmadan) ve genç dişilerde daha çok karaciğer hasarına neden olduğunu bildirmişlerdir (92).

Çalışmamızda karaciğer hasarının seviyesi (grade) incelendiğinde, asetaminofen grubunda T1, T2, T3 uygulama zamanlarında, desfluran grubunda T1, T3, T4 uygulama zamanlarında ve propofol grubunda T1, T2 uygulama zamanlarında kontrol grubuna göre artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kontrol grubuna göre tüm çalışma gruplarında, karaciğer patolojilerinin daha fazla hasarlı olması beklenen bir durumdur. Daha önce yapılan bir deneysel çalışmada desfluran ve sevofluranın yaş ve cinsiyete bağlı karaciğer üzerine etkileri histopatolojik olarak incelenmiş ve hafif ve orta dereceli karaciğer hasarı kaydedilmiş ve bu hasarın yaşlı ve dişi ratlarda desfluran ve sevofluran arasında fark olmadığı gözlenmiştir (92). Demirel ve ark (91) fare karaciğeri üzerine halotan, izofluran ve sevofluranın histopatolojik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında karaciğer hasarı seviyesi (grade) ve PNL sayılarına bakılmış, halotan grubunda izofluran grubuna göre istatistiksel anlamlı olmasa da daha fazla olduğu, halotan grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Yapılan bu iki çalışmada da anesteziklerin karaciğer dokusuna etkileri sadece histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda,

bunlara ek olarak biyokimyasal parametrelerden MDA, total kolesterol/HDL kolesterol, GST, AST, ALT bakarak karaciğer fonksiyonlarını da değerlendirmeyi amaçladık.

Malondialdehit enzim aktivite ortalamaları incelendiğinde, tüm uygulama zamanlarında ratlarda propofol ve desfluran uygulamasının MDA enzim aktivitesini değiştirmesine karşın, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu durum Runzer (93), Kaplan(94), Kostopanagiotou ve ark.nın (95) çalışmaları ile paralellik göstermemektedir.

Runzer ve ark (93), ratlarda, propofolün antioksidan kapasitesini araştırdıkları çalışmalarında MDA düzeyleri, propofol grubunda halotan grubuna göre düşük bulunmuş, antioksidan kapasitesi yüksek bulunmuştur. Doku antioksidan kapasitesindeki artış, büyüklük sıralamasına göre eritrosit > KC > böbrek > kalp > akciğer olarak görülmüştür. Bütün dokularda, KC, böbrek, akciğer ve eritrositlerin antioksidan kapasitesinin propofol ile arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada kullanılan halotan bizim çalışmamızda kullandığımız desflurana göre çok daha fazla metabolize olduğu için propofolün daha iyi sonuçlar vermesi normal karşılanmalıdır.

Kaplan ve ark (94) yaptığı çalışmada intestinal iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulan ratların karaciğerlerinde de inflamatuvar yanıt olduğu ve hasar meydana geldiği saptanmıştır. Propofol infüzyonunun, iskemi-reperfüzyonu tetiklediği, serbest radikallere bağlı karaciğer hasarını gösteren, lipid peroksidasyonunda bir ara ürün olan MDA düzeyini, etkili bir şekilde stabilize ettiği ve hem intestinal hem de karaciğer dokusu hasar skorunu azalttığı

bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda asetaminofenin tetiklediği hasarlı karaciğerde MDA düzeylerinde hem propofol hem de desfluran grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlenmedi. KC hasarı ve rejenerasyonunda sitokinler, kimokinler ve vasküler endotelial büyüme faktörleri de etkilidir (73). Kaplan ve ark'nın (94) bu çalışmasında propofol uygulamasının invivo intestinal iskemi-reperfüzyon sırasında karaciğerde oluşan sitokin cevabını da inhibe ettiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda total kolesterol/HDL kolesterol oranı verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında belirgin fark olmadığı saptandı. Kostopanagiotou ve ark'nın (95) çalışmasında oksidatif stres markerları olan MDA, total kolesterol/HDL kolesterol oranlarının, kontrol grubuna göre azaldığı bulunmuş olup propofolün oksidatif strese karşı hasarlı karaciğerde koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda desfluran grubunun, asetaminofen grubuna göre MDA değerlerinin tüm zaman dilimlerinde artmasına ve propofol grubunun MDA değerlerinde azalma göstermesine rağmen, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Propofolün MDA düzeyini azaltması istatistiksel olarak anlamlı bulunsaydı, propofolün desflurana göre koruyucu etkisinden bahsedilebilirdi. Ancak bu durum bize propofolün de hasarlı karaciğerde oksidatif strese karşı koruyucu olmadığını ve desfluranla oksidatif stres açısından benzer etkileri olduğunu düşündürmüştür.

Plazma GST düzeyleri ilaç intoksikasyonuna bağlı karaciğer hasarı ve karaciğer hastalıklarında hepatosellüler bütünlüğün duyarlı bir göstergesidir (96-98). Hepatosellüler hasarı göstermede oldukça spesifik olan GST değerleri

histolojik değişikliklerle daha iyi korelasyon gösterir. GST kullanımının avantajları: Küçük mol ağırlıklı (51 kDa), yüksek sitozolik konsantrasyonu (tüm hepatosellüler stoplazmik protein kitlesinin %4-%5'i), kısa yarılanma ömrü (<90 dk) vardır. GST, hepatosellüler yaralanmadan sonra dolaşıma hızlıca bırakılır ve bu tespit, hepatosellüler değişimin hızlı indikatörü olarak kullanılabilir (96,99).

Çalışmamızda GST enzim aktivitesi incelendiğinde, tüm uygulama zamanlarında ratlarda desfluran ve propofol uygulamasının GST enzim aktivitesini arttırmasına karşın, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup D deki GST değerlerinin Grup P ye göre daha çok artmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum, propofolün GST değerlerini desfluran grubundan daha az arttırmasına rağmen, hasarlı karaciğerde koruyucu etkisinin olmadığını düşündürdü.

Röhm ve ark'nın (100) desfluran ve propofolün genel anestezi uygulanan hastalardaki etkisini araştırdıkları çalışmalarında da, benzer şekilde propofol ile GST değerlerinin değişmediği fakat desfluran ile GST değerlerinde artış kaydedilmiştir. Yine, Hussey ve ark (101) halotan, enfluran, ve desfluran uygulanan hastada GST artışını göstermişlerdir. Bunun da, karaciğer kan akımındaki azalmaya bağlı olarak ortaya çıktığı düşünölmüştür.

Thanien ve ark (102) tarafından, meme ameliyatı geçiren hastalarda, desfluran ya da izofluran anestezisi sırasında ve sonrasında hepatosellüler bütönlükteki değişiklikleri araştırılmış GST iki grupta artmış olsa da istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir. Artmış GST seviyelerine aminotransferaz yüksekliği eşlik etmediğinden, desfluran ile izofluran anestezisinin hepatosellüler

düzeşde subklinik ve düşük bir miktarda bozulmaya neden olduğu sonucuna varılmıştır (102)

Yaşlı hastalarda düşük akımlı sevofluran ve desfluran anesteşisinde KC bütünlük ve hepatik fonksiyona minimal etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, hipovolemik şok sonrası yoğun bakım hastalarında, organ yetmezliğinde, donör ve organ alıcılarında, dinamik ve akıma bağlı karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan lidokain metaboliti mono etil glycineksylidid (MEGX)'te değişiklik gözlenmezken GST seviyelerinin her iki grupta aynı oranda belirgin yükseldiğini iki grup arasında belirgin fark görülmediğini, 24 saat içinde bazal seviyesine gerilediğini rapor etmişlerdir. Desfluran ve sevofluran anesteşisinin yaşlılarda karaciğer fonksiyonunu iyi koruduğu, GST serum düzeylerinin artışı ve gastrik tonometri ile ölçülen değişkenler splanknik perfüzyonunda azalmayı gösterse de hepatik oksijenizasyonda geçici değişikliklere yol açtığı sonucuna varılmıştır (99).

Kullanılan tüm inhalasyon anesteşiklerinde doz bağımlı olarak hepatik perfüzyon azalır. Metabolik gereksinimlerle ilgili olarak karaciğer kan akımında azalma GST konsantrasyonunda geçici artışı açıklar (101,103). Ray ve ark.nın (104) yaptığı çalışmada spinal anestezi sırasında hipotansiyon ortaya çıkmaz ya da hızlı tedavi edilirse hepatosellüler akım bozulmadığı için GST seviyesinin artmadığı fakat hipotansiyonun düzeltilmediği hastalarda GST de belirgin artış olduğu kaydedilmiştir (104).

Propofolün çeşitli plazma konsantrasyonları (0,05-1,0 nmol/L) varlığında, UDPGT (uridin difosfat glukronil transferaz), GST ve NAT (N-asetil transferaz)'ı

içeren Faz 2 enzimlerinin fonksiyonel aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmada, doza bağlı olarak bu enzimlerin inhibe edildiği gösterilmiştir (98).

Ciddi karaciğer hasarı ya da karaciğer inflamasyonu olan hastalarda Faz 2 enzimlerinin (UDPGT, GST, NAT) fonksiyonu bozulur. Bu enzimler esas olarak sitozolde bulunur ve redükte glutatyonun konjugasyonunda önemlidir. Faz 2 enzim sistemlerinin regülasyonunda yaş, cins, açlık durumu ve etanol alınması diğer önemli faktörler arasındadır. Anestezi için diğer ilaçlarla birlikte propofol kullanıldığı zaman, Faz 2 enzimlerinin metabolizmalarının etkileyebileceği (Özellikle UDPGT ve GST) kanısına varılmıştır (98). Uzun süreli propofol infüzyonu veya genel anestezi sonrasında, hepatosellüler hasarı ve sitozolik enzimlerin ekstrasellüler aralığa sızmasını gösteren, plazma GST düzeyi anlamlı olarak arttığı bilinmesine rağmen bizim çalışmamızda literatürdeki bu çalışmalardan farklı olarak belirgin artış görülmedi. Biz bu durumun propofolün infüzyon yerine, tek doz intraperitoneal olarak verilmesi ile açıklanabileceği kanısına vardık.

Splanknik sirkülasyondaki azalmayı gösteren serum GST düzeyi artışı hepatositlerin oksijenizasyonunda azalma ile ilişkilidir (105). Çalışmamızda splanknik kan akımı ölçümleri yapılmadığı için, bu durumun karaciğer fonksiyon testlerindeki değişime olan etkisi hakkında yorum yapamadık.

Karaciğer kan akımındaki bozulma, özellikle sentrilobüler hepatositler başta olmak üzere oksijenizasyonu olumsuz etkileyebilir (99). Bu durumda perioperatif dönemde GST yükselmesi ve gastrik tonometre artışı, kan kaybı, cerrahi stres, pozitif basınçlı ventilasyon modları veya genel hemodinami

depresyonu hepatositler üzerindeki bu etkileri artırabilir. Yaşlı organ sistemlerinde bu etkiler daha belirgindir. Perioperatif dönemde akut strese adaptasyon rezervi daha düşüktür. Sitozolik karaciğer enzimlerindeki artış, hepatosellüler hasarın ciddiyetini yansıtabilir ama karaciğer fonksiyonu hakkında bilgi vermez (99). Bu yüzden biz çalışmada GST ölçümlerine ilaveten ALT ve AST değerlerine de bakmayı uygun bulduk.

Ray ve ark (106) sevofluran anestezisi ile uygulanan genel anestezisi sonrasında da GST'nin arttığını bildirmişlerdir. Ancak yapılan başka çalışmalarda halotan ve enfluran anestezisi sonrasında GST konsantrasyonu geçici olarak artmasına rağmen, izofluran ve propofol ile artmadığı bildirilmiştir (102,106)

Aspartat aminotransferaz artışı myokart infarktüsü ve iskelet kas hasarında da arttığı için ALT artışının karaciğer hasarını göstermesi açısından daha özgün olduğu bildirilmektedir. ALT plazmada hepatotoksine maruziyetten 1-2 saat sonra artmaya başlar ve 24-36 saatte maksimum düzeye ulaşır (76,99,107).

Periportal hepatositlerde aminotransferaz konsantrasyonları fazladır. Sentrlobüler hepatositlerde ALT ve AST göreceli azdır ve bu bölge hipoksi hasarına eğilimlidir(108). Aminotransferazların aksine GST sentrlobüler ve periportal alanlara eşit dağılır. Postoperatif dönemde artmış GST düzeyleri 24 saat sonra bazal değerlere (108) gerilemesi beklenirken bizim çalışmamızda, karaciğerde toksik etki oluşturacak düzeyde asetaminofen verildiği için bu gerilemeyi göremedik.

Arslan ve ark'nın (105) desfluran ve enfluranın karaciğer üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, desfluran grubunda hem aminotransferaz hem de GST değerlerinde önemli artış bulunmamış ve desfluranın karaciğer üzerine hasar yapıcı etkisinin belirgin olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza benzerlik göstermekte olup, GST sonuçlarımız desfluran grubunda her ne kadar yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aminotransferazlardaki artış, anlamlı olsa da GST artışının istatistiksel olarak anlamsız olması karaciğere olumsuz etkisinin propofol ile benzer olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda T1 ve T3 uygulama zamanlarında propofol ve desfluran uygulamasının AST'yi artırmasına karşın, kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. T2 uygulama zamanında ratlarda propofol uygulamasının kontrol ve asetaminofen gruplarına göre AST'yi belirgin olarak artırdığı bulundu. T4 uygulama zamanında desfluran ve propofol uygulamasının AST'yi kontrol ve asetaminofen grubuna göre belirgin olarak artırdığı bulundu. Karaciğer dışındaki dokularda da bulunan AST değerlerinin, desfluran ve propofol verilen gruplarda arttığı ve aralarında fark olmadığı kanısına vardık.

Alanin aminotransferaz verileri incelendiğinde, tüm uygulama zamanlarında asetaminofen, desfluran ve propofol uygulamasının ALT'yi kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdığı tespit edildi. Çalışmamızda desfluranın T2, T3, T4 uygulama zamanlarında, propofolün T2, T3 zamanında kontrol grubuna göre ALT'yi anlamlı olarak arttığı kaydedilmiştir. Propofol grubunda T2 uygulama zamanı ile karşılaştırıldığında T3 ve T4 zamanlarında ALT ortalamaları

belirgin olarak düşük bulundu. Çalışmamızdaki desfluran grubunun hasarlı karaciğerde, daha spesifik enzim olan ALT değerlerini tüm zamanlarda arttırarak hasarı arttırdığını ve propofol grubunda T3, T4 zamanlarında ALT değerinin düşük olduğu bulunarak, karaciğer bütünlüğüne etkisinin zamanla azalabileceği düşünülmeye karşın GST değerlerinde böyle bir düşme olmaması dikkat çekicidir.

Kostopanagiotou ve ark (95) tarafından yapılan çalışmada, asetaminofen ve propofol verildikten sonra, oksidatif stres markerları olarak MDA ve total kolesterol/HDL kolesterol, karaciğer hasarı markerları olarak GST aktivitesi, AST, ALT ve ALP, histopatolojik olarak insitu apoptozis ve inflamasyonun histolojik bulguları ve karaciğer rejenerasyonu markerları olarak; hepatositlerdeki mitotik indeks ile karaciğer timidin kinaz aktivitesi ve hepatik DNA içindeki timidin inkorporasyon derecesi (yenilenme hızı) ile değerlendirilmiştir. Asetaminofen ile birlikte propofol verilen grupta MDA, total kolesterolo/HDL kolesterol yüzdesi ve GST'deki yüksek değerlerin azaldığı görülmüş, fakat karaciğer hasarının biyokimyasal ve histolojik markerları ile rejenerasyon markerlarında propofol grubunda, kontrol grubuna göre belirgin bir düşüş gözlenmemiştir. Propofolün sadece oksidatif strese etkili olduğu, rejenerasyona etkili olmadığı gözlenmiş ve antioksidan kapasitesinin, asetaminofen sonrası karaciğer hasarının önlenmesinde herhangi bir etkinliği gösterilememiştir. Ancak bu çalışmada kullanılan kontrol grubu gerçek bir kontrol grubu olmayıp sadece asetaminofen verilen gruptur. Bu durumda karaciğer hasarı oluşturulmadan elde

edilen parametreler ile yapılan bir kıyaslama yapılmamış ve bu yönü ile eksiklik arz etmiştir.

Çalışmamızda biyolojik ve morfolojik açıdan, ratlara yüksek dozda verildiğinde, glutatyon deplesyonu, oksidative stres ve mitokondrial disfonksiyon mekanizması yoluyla karaciğer hasarı yaptığı bilinen asetaminofen (62,68,109,110) verilerek oluşturulan karaciğer hasarının, insandaki karaciğer hasarı vakaları ile benzeşmesi nedeniyle rat modeli kullanıldı. Karaciğer hasarında propofol ve desfluranın koruyucu rolü açısından birbirlerine üstünlüğü bulunmadığı, propofol verilmesinin, doku ölümü ya da hücre ölümünün önüne geçemediği, asetaminofenin özellikle Cyp 2E1 olmak üzere, sitokrom enzimleri (CYP 1A, 2A2, 3A4) ile yıkılması sonucu oluşan toksik metabolit NAPQI (N-Asetil P Benzokinon İmin)'nin redoks düzenleyici molekülü olan glutatyon yokluğunu gideremediği düşünüldü (56,68). Yüksek doz asetaminofen verilmesi gibi karaciğer hasarına sebep olan durumda reaktif oksijen radikallerinin karaciğerde artışı, mitokondriye zarar vermektedir. Bu zararın değerlendirilmesi MDA, total kolesterol /HDL kolesterol oranı ve GST seviyelerinin takibi ile mümkün olmaktadır. Çalışmada, propofol verildiğinde, bu enzim düzeylerinin azalmadığı, desflurana oranla artış düzeyi daha az olmakla birlikte, bu durumun istatistiksel olarak anlamsız bulunması nedeni ile propofolün lehine yorumlanamayacağı kanaatine varıldı.

Holmes ve ark (69) domuzlarda yaptıkları çalışmada ALT değerlerine göre uzun süreli uygulanan desfluran ve izofluran anestezisinin karaciğer toksisitesi yönünden farklı olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ALT ve AST

düzeyleleri desfluran grubunda propofol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. ALT ve AST düzeyinin karaciğer hasarını gösterme potansiyellerinin sınırlı olması nedeniyle, çalışmamızda histopatolojik değerlendirmeler de yapılmış ancak histopatolojik olarak desfluran grubu ile propofol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Total intravenöz anestezinin ve desfluranın hepatektomi operasyonunda, postoperatif böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkisine bakıldığı bir çalışmada, karaciğerin sağ tarafı (%70) çıkarıldığı için verilen remifentanil-propofolün, geri kalan kısma aşırı yük oluşturduğu, bu durumun da geride kalan karaciğerin ileri derecede çalışmasına neden olduğu bildirilmiştir. Her iki anestezi metodu da verici (donör) hepatektomisinde güvenli olsa da desfluran grubunda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının daha iyi olduğu düşünülmüştür (111).

Sang Ko ve ark (112), desfluran ve sevofluran uyguladıkları karaciğer donörlerinde, desfluran grubunda postoperatif karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin daha iyi olduğunu göstermişlerdir (112). Anestezik ajanlar, karaciğer kan akımını azaltarak serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Volatil ajanlar antioksidan enzimleri direk olarak artırabilir veya baskılayabilirler (113). Hayvan çalışmasında desfluranın total KC kan akımını, izofluran ve sevoflurana göre daha iyi koruduğu gösterilmiştir (103).

Serbest radikaller volatil anestezik hepatotoksitesinde olası sebeptir. Hipoksi, anestezi sırasında antioksidan vitaminlerin azalması veya enzimlerin baskılanması, hücresel düzeyde, oksidan ve antioksidan dengesini bozar (113,114).

Dikmen ve ark.nın (115) yaptığı bir deneysel çalışmaya göre sevofluranın, serbest radikal metabolizmasına etki eden enzimleri aktive ederek, desflurana göre daha fazla hücresel hasara neden olduğu sonucuna varılmıştır (115).

Meierhenrich ve ark (116) propofol ve desfluranın insan karaciğer kan akımına etkisini araştırdıkları çalışmada, 10 hastaya önce propofol sonra desfluran verilmiş, başka 10 hastaya önce desfluran, sonra propofol verilmiştir. Propofol anestezisi, desfluranla kıyaslandığında, anlamlı derecede yüksek karaciğer venöz kan akımı izlenmiştir. Cerrahi hastalarda karaciğer kan akımı; kan basıncı, postür değişikliği, CO₂ düzeyi, volüm değişikliği, pozitif basınçlı ventilasyon ve anestezi ajanları gibi pek çok faktörden etkilenebilir. Yapılan başka bir çalışmada ise propofol uygulaması sırasında karaciğer kan akımında artış izlenmiştir (83,117).

Her iki çalışmada da propofole bağlı karaciğer kan akımında ki artışa, karaciğer oksijen tüketimindeki artış eşlik etmiştir ve karaciğer kan akımındaki artışın, artmış metabolik aktiviteye ve oksijen tüketimine bağlı olduğu izlenmiştir (83,117).

Karaciğer hasarına duyarlı kişilerde, halotan metabolizmasının yüksek oksidatif son ürünlerinin sitokrom P450 2E1 enzim sistemi ile oksidatif yoldan ortaya çıkan TFA (trifloroasetik asit) ve trifloroasetil klorid olduğu bildirilmiştir (99).

Enfluran, izofluran ve desfluran, halotana benzer mekanizma ile hepatotoksite yapabilmektedir (90,118,119,120). Halotan hepatotoksitesi ile

ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, desfluran hepatotoksitesi ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır (119,121,122).

İsofluranında sitokromP450 sistemiyle yıkılarak trifloro asetaldehit ve tri floro asetik asite dönüştürüldüğü bilinmektedir (123). Serumda ve idrarda desfluran anestezi sonrası, flor metabolitlerinin düşük bulunması nedeni ile desfluranın dokulara toksik etkinliğinde düşük olduğu düşünülmüştür. Herne kadar trifloroasetik asit metabolizması tesbit edilmiş olsada, desfluranın hepatotoksik teorik potansiyelinin diğer inhalasyon anestezikleri ile çapraz duyarlılıktan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (124,125). Desfluranın, isofluran ile bulunan çapraz duyarlılığı gösterilmiştir. İzofluranın trifloroasetik asit ve diğer flor metabolitine dönüşümü eser miktarda olup izofluranın %0,17'sinin ve desfluranın %0,01- 0,02'si metabolize olduğu bildirilmiştir (118).

Desfluran, sevoflurandan 100 kat daha az metabolize olur. Sevofluran maruziyeti sonrası TFA oluşmaz. Sevofluran metabolizmasında heksofluro iso propanol (HFIP) ve inorganik florid gibi ara ürünleri oluşur. Daha sonra HFIP glukronide dönüşür ve idrarla hızla atılır (103). Bu her iki maddede karaciğer hasarını başlatmaktan sorumlu değildir. Sevofluranın invitro yıkım ürünlerinden olan Compaund A'da GST artışından sorumlu değildir. Sevofluran anestezi plazma GST düzeyini geçici artırıp, minör düzeyde hepatosellüler bozukluk yapabilir (103,106).

Halotan ile karşılaştırıldığında TFA konsantrasyonu yaklaşık 1000 kat daha az olan desfluranın teorik olarak diğer inhalasyon anestezikleri ile çapraz hassasiyet nedeniyle potansiyel hepatotoksite yapabileceği bildirilmiştir (99).

Dr.Cote ve Bouchard (126) tarafından, önceden izoflurana maruz kalmış ve daha sonrasında desfluran anestezisi verilen onbeş aylık mobius sendromlu çocukta çapraz hassasiyet geliştiği düşünülerek, oluşan hepatotoksisitenin nedeni desflurana atfedilmiştir.

Her (68) tarafından, bu çocukta gelişen hepatotoksisitenin asetaminofenin indüklemesi ile meydana geldiği bildirilmiştir (68,126).

Nijoku ve ark (127) halotan, enfluran, izofluran ve desfluranın trifloro asetillenmiş karaciğer proteinlerine biotransformasyonu, protein açillenmesi ve karaciğer hasarı arasındaki bağlantıyı araştırdıkları çalışmada; anestezi maruziyetinden sonra karaciğerin immünohistokimyasal analizlerini ve karaciğerde doku açillenmesini ortaya koymuşlardır. Halotan hepatiti klinik teşhisi bulunan hastada tanımlanan antikor reaktivitesinin, halotan ve enflurana maruz kalan ratlarda izlenmiş olmasına rağmen izofluran, desfluran ve oksijene maruz kalan ratlarda görülmemiştir.

Yaygın kullanılmasına rağmen izoflurana bağlı daha az hepatotoksisite bildirilmiş olması, immünojen eşik değere ulaşacak miktarda immünojen TFA etiketli protein oluşturmaması ile açıklanmıştır (127).

Desfluran gibi daha az metabolize olan anesteziğin daha güvenli olması, karaciğer proteinlerinin açillenmesinin florlu inhalasyon anesteziğinin toksik potansiyellerinin değişen metabolizma derecesi ile ilişkili olduğu söylenebilir (127) .

Propofol çok yaygın kullanılan ajan olmasına rağmen karaciğer hasarının propofole bağlandığı olgu sunumları sınırlı sayıdadır (128).

Kneiseler ve ark (129) varis ameliyatı için verilen 540 mg propofole bağlı akut karaciğer hasarı gelişen 35 yaşında bayan hastayı bildirmiştir. Bu hastada yapılan genetik araştırmalarda UGT1A9'da heterozigot varyant elde edilmiştir. Anand ve ark (128) on yedi yaşında kız hastaya propofol anestezisiyle bir saat yirmi dakika süren inguinal herni onarımı sonrası gelişen hepatotoksisiteyi rapor etmiştir (128).

Yoğun bakımda propofol sedasyonu uygulanan beş çocukta solunum yetmezliği ve metabolik asidoz gelişmiş, yapılan tedaviye cevap alınamamış ve ölümlü sonuçlanmıştır. Postmortem incelemelerinde karaciğerde yağlı dejenerasyon bulunmuştur (130-132). Literatürde metabolik asidoz, lipemik plazma, myokart yetmezliğine ek olarak hiperkalemi, hepatomegali ve rabdomyoliz ile izlenen propofol infüzyon sendromu (PRIS) tanımlanmış olup, 5 mg/kg/saat dozunun üzerinde propofol uygulanan kritik hastalarda 48 saati aşan durumlarda dikkatli olunması önerilmiştir. PRIS daha çok, uzun süreli sedasyon alan hastalarda bildirilmiş, ancak beş saati geçmeyen anestezi uygulamasında da görülmüştür (133, 134).

Propofol varlığında serbest yağ asitlerinin girişi ve kullanımının bozulmasına ilaveten sitokrom C oksidaz aktivitesinin azaldığı da bildirilmiştir (130,134). Propofolün, karaciğerde ana metabolizma yolu glukronidasyondur (135). Propofolün, 4-hidroksi propofole oksidasyonunda önemli bir rol de sitokrom P450 enzim ailesidir (136). İnsan karaciğer mikrozomlarında esas

izoform CYP 2G6'dır (137). CYP 2B6'nin insan karaciğer mikrozomlarında propofol hidrosilasyonunda kişiler arası farkın esas belirleyicisi olduğuna inanılmaktadır. Bu enzimlerin genetik farklılıkları propofol metabolizmasında kişiler arası değişikliklere yol açmaktadır (129).

Propofolün ekstrahepatik metabolizmasının; akciğer, böbrek, barsak gibi kalp debisinden büyük pay alan organlardan olan akciğerlerde konjuge edildiği rat çalışmasında gösterilmiştir (138). Veroli ve ark (13) tarafından yapılan diğer bir çalışmada karaciğer transplantında anhepatik fazda, propofolün ekstrahepatik metabolizmasının olduğu gösterilmiştir (13).

Aarts ve ark (139), yaptıkları çalışmada propofol ve redükte glutatyonun sinerjik bir şekilde karaciğerde lipid peroksidasyonunun azalttığını göstermişlerdir. Glutatyon sistemini stimüle ederken aynı zamanda lipid peroksidasyonunu inhibe eden propofol sadece agresif antioksidasyonla değil endojen antioksidan savunmayı artırmasıyla da antioksidan mekanizmayı desteklediğini belirtmişlerdir (139).

De La cruz ve ark (23)'nin çalışmalarında in vitro rat beyin dokusunda glutatyon sistemini stimüle ederken aynı zamanda lipid peroksidasyonunu inhibe eden propofolün, endojen antioksidan savunmayı artırarak antioksidan mekanizmayı desteklediği gösterilmiştir (23).

Shimono ve ark (140) yaptığı çalışmalarında, propofolün hipoksi reoksijenizasyon kaynaklı karaciğer yaralanmalarında koruyucu etkisini olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde karaciğer

hasarında propofolün hem histopatolojik, hem de karaciğer fonksiyon testleriyle gösterildiğinde karaciğer hasarını kontrol grubuna göre artırdığı gösterilmiştir.

6. SONUÇ

Ratlarda gerçekleştirilen bu deneysel çalışmada asetaminofenle karaciğer hasarı oluşturulduktan sonra uygulanan desfluran ve propofol anestezisinin oksidatif stres ve karaciğer hasarı üzerine etkileri, biyokimyasal ve histopatolojik inceleme yapılarak karşılaştırıldığında;

- 1- Histopatolojik olarak asetaminofen verilmiş ratlarda (Grup A) 6, 12 ve 24 saatlerde, asetaminofen + desfluran uygulanan ratlarda 6, 24 ve 48 saatlerde ve asetaminofen + propofol uygulanan ratlarda ise 6 ve 12 saatte alınan karaciğer hasar dereceleri kontrol grubuna göre daha kötüydü.
- 2- AST değerleri propofol (12 ve 48. saat ölçümlerinde) ve desfluran (48. saat ölçümü) gruplarında, Grup A ve Grup K göre daha yüksek ölçüldü.
- 3- ALT'de Grup D, Grup P, Grup A'da tüm zamanlarda Grup K'ya göre artma görüldü.
- 4- Tüm gruplarda PNL sayısı, GST, total kolesterol/ HDL kolesterol, MDA düzeyleri benzer bulundu.

Sonuç olarak; oksidatif stres ile ilgili parametrelerde anlamlı artış olmasa da, amino transferazlardaki artış ve histopatolojik göstergeler her iki ajanın da karaciğer hasarını arttırabileceğini göstermiştir. Anestezi pratiğinde yaygın kullanılan bu anestetik ajanların karaciğer üzerine olan etkilerini değerlendirmek için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Morgan G, Mikhail M, Murray M. Anestezi Uygulaması. In: Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008; 1-16
2. Erhan ÖL. İnhalasyon anestezikleri ve uygulamaları. In: Tüzüner F, editör. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1st Ed. Ankara, 2010; 157-181.
3. Katzung B. Genel Anestezi. In: Temel ve klinik farmakoloji. Altıncı baskı. İstanbul: Barış kitabevi, 1995; 511-30.
4. Morgan G, Mikhail M, Murray M. Klinik Farmakoloji (İnhalasyon anestezikleri). In: Klinik Anesteziyoloji Dördüncü baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008; 155-178.
5. Martin JL, Njoku D. Modern inhalasyon anesteziklerinin metabolizma ve toksisitesi. In: Miller RD, ed. Aydın D, ç.ed. Miller Anestesi Altıncı baskı, İzmir: Güven Kitabevi, 2010; 231-72
6. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. Anesth Analg 1997; 84: 185-9.
7. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Nonopioid Anesthetics. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. Vol 1.6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 318-32
8. Aun CS. New i.v. agents. Br J Anesth 1999; 83: 29-41.

9. *Morgan G, Mikhail M, Murray M. Nonvolatil anesteziik ajanlar. In: Klinik Anesteziyoloji Dördüncü baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008; 179-204.*
10. *Batislam Y. İntravenöz anesteziikleri ve verilim sistemleri. In:Tüzüner F, editör. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1st ed. Ankara, 2010; 182--184.*
11. *Kayhan Z. İntravenöz anesteziikler. In: Klinik Anestezi. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 99-123.*
12. *Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. Br J Anaesth 2004; 93: 725-36.*
13. *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 Anaesth 1992; 68:183-6.*
14. *Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AG, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. Br J Anaesth 2001; 86:183-8.*
15. *Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD, Conard PF, Gross J. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. Anesthesiology 1993;79:1177-82.*
16. *Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG, Reeves J, Jain U, Ley C, et al. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization: Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Anesthesiology 1996; 84: 1350-60.*

17. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine J et. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76: 725-33.
18. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns W. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 1995; 80: 573-6.
19. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, Deitch RD Jr, Link L. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital and propofol. *Anesth Analg* 1993; 77: 1008-11.
20. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia Vol 1.7th ed.* Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009; 719-768.
21. Bao YP, Williamson G, Tew D, Plumb GW, Lambert N, Jones J et al. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: Concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth* 1998; 81: 584-9.
22. De Cosmo G, Congedo E, Clemante A, Aceto P. Sedation in PACU: The role of propofol. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 741-4.
23. De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, De La Cuesta F. Effect of propofol in oxidative stress in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998; 800: 136-44.

24. Gülçin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem Pharm Bull* 2005; 53:281 -5.
25. Murpy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of Propofol (2,6 diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992; 68: 613-8.
26. Green TR, Bennet SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radikal scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 129: 163-9.
27. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stres in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 1050-5.
28. Dikmen B, Erk G, Et G, Köş T, Horasanlı E, Kılıcı O, et al. Propofol/remifentanil anestezisi ile sevofluran anestezisinin insan eritrositleri üzerindeki oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanimas* 2005; 3: 15-20.
29. Koblin DD. Bilimsel ilkeler (İnhale anestezikler, etki mekanizası). In: Miller RD, ed. Aydın D, ç. ed. *Miller Anestezi*. Altıncı baskı, İzmir: Güven Kitabevi, 2010;105-30
30. Potgiertter MB, Stolp BW, Lewis JG, Moon RE. The Effects of General Anaesthesia on Pulmonary Alveolar Macrophage Function in Humans. *Anesthesiology* 1995; 83:516-24.

31. Tanaka SM, Tsuchida M, Nakabayashi KI, Seki S, Namiki A. *The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane and enflurane on haemodynamic responses during and inhaled induction of anaesthesia via a mask in humans. Anesth Analg 1996; 82: 821-26.*
32. Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, Eger E, Weiskopf R. *Depression of ventilation by desflurane in humans. Anesthesiology 1991; 74: 484-8.*
33. Pagel PS, Kertsen J, Farber N, Warltier D. *Kardiyovasküler farmakoloji. In: Miller RD, ed. ed. Aydın D, ç. ed. Miller Anestesi Altıncı baskı, İzmir: Güven Kitabevi, 2010; 191-216.*
34. Meissner A, Weber TP, Van Aken H, Zbieranek K, Rolf N. *Recovery from myocardial stunning is faster with desflurane compared with propofol in chronically instrumented dogs. Anesth Analg 2000; 91: 1333-8.*
35. Gueugniaud PY, Vaudelin G, Bertin-Maghit M, Bouchard C, Stagni R, Petit P. *Comparison of the myocardial effects of desflurane and isoflurane in healthy patients: Assessment by continuous oesophageal aortic blood flow echo-Doppler. Br J Anaesth 1998; 81: 844-9.99*
36. Helmy SA, Wahby MAM, El-Nawaway M. *The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokin production. Anaesthesia 1999; 54: 733-8.*
37. Kotani N, Hashimomto H, Sessler DI, Kikuchi A, Suzuki A, Takahashi S, et al. *Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isofluran and propofol anaesthesia. Anaesthesiology 1998, 89:1125-32.*

38. Kotani N, Hashimomto H, Sessler DI, Yasuda T, Ebina T, Muraoka M et al. *Expression of genes for proinflammatory cytokins in alveolar macrophage function during propofol and isofluran anaesthesia. Anesth Analg 1999; 89:1250-6.*
39. El-Sayed H, Matulionis DH. *Pulmonary macrophage mobilization in cigarette smoke exposed mice after halothane anaesthesia. Anesth analg 1986; 65:37-45.*
40. Aldrete JA. *Compound a concentration during sevoflurane anaesthesia in children depend on fresh gase flow. Anesthesiology 1996; 85:684-90.*
41. Dimaculangan D, Bendo AA, Sims R, Cottrell JE, Kass IS. *Desflurane improves the recovery of the evoked postsynaptic population spike from CA1 pyramidal cells after hypoxia in rat hippocampal slices. J Neurosurg Anesthesiol 2006; 18: 78-82.*
42. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Lasek J, Wujtewicz M. *The influence of desflurane on QTc interval. Anesth Analg 2005; 101: 419-22.*
43. Goodwin N, Strong PJ, Sudhir G, Wilkes AR, Hall JE. *Effect of breathing low concentrations of volatil anaesthetic agents on incidence of adverse airway events. Anesthesia 2005; 60: 955-9.*
44. Wiklund CU, Lindsten U, Lim S, Lindahl SG. *Interactions of volatile anesthetics with cholinergic, tachykinin, and leukotriene mechanisms in*

- isolated guinea pig bronchial smooth muscle. Anesth Analg 2002; 95: 1650-5.*
45. *Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. Best PracRes Clin Anaesth 2005; 19: 331-48.*
46. *Eger EI. Stability of I-653 in soda lime. Anesth Analg 1987; 66: 983-5.*
47. *Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, Eger E, Johnson BH, Damask MC. Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). Br J Anaesth 1990; 64: 482-7.*
48. *Ebert TJ, Arain SR. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane and propofol in patients. Anesthesiology 2000; 93: 1401-6.*
49. *Lane JE, Brooks AG, Logan MS, Newman WH, Castresana MR. An unusual case of malignant hyperthermia during desflurane anesthesia in an African-American patient. Anesth Analg 2000; 91: 1032-4.*
50. *Kwenty I, Finucane BT. Negative arterial to end-tidal carbon dioxide gradient: An additional sign of malignant hyperthermia during desflurane anesthesia. Anesth Analg 2006; 102: 815-7.*
51. *Hemmerling TM, Sshuettler J, Schwilden H. Desflurane reduces the effective therapeutic infusion rate (ETI) of cisatracurium more than isoflurane, sevoflurane or propofol. Can J Anesth 2001; 48: 532-7.*

52. Arain S, Barth CD, Shankar H, Ebert TJ. Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient: Sevoflurane or desflurane. *J Clin Anesth* 2005; 17: 413-9.
53. Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmonts JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: A prospective randomized study. *Anesth Analg* 2000; 91: 714-9.
54. Akin A, Ugur F, Ozkul Y, Esmagül A, Güneş I, Ergül H. Desflurane anaesthesia increases sister chromatid exchanges in human lymphocytes. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1559-61.
55. Karpinski TM, Poczekaj MK, Stachecki I, Mikstacki A, Szyfter K. Genotoxicity of the volatile anaesthetic desflurane in human lymphocytes in vitro, established by comet assay. *J Appl Genet* 2005; 46: 319-24.
56. Mattia C, Coluzzi F. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 644-53
57. Kayaalp O, Melli M. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. In: Kayaalp O editör. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 11.baskı Ankara: Hacettepe-Taş kitapçılık, 2005; 837-70.*
58. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of Propofol. *American J Therap* 2005;12: 46-55.
59. Larrey D, Pageaus G.P. Drug –induced acute liver failure. *Eur J of Gastroent & Hepatol* 2005;17:141-43

60. Jaeschke H, Knight T, Bajt M. *The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. Toxicology letters* 2003;144:279-8.
61. Gyamlani GG, Parikh CR. *Acetaminophen toxicity: Suicidal vs accidental. Critical care* 2002;6:155-9.
62. Grypioti AD, Kostopanagiotou G, Mykoniatis M. *Platelet-activating factor inactivator (rPAF-AH) enhances liver recovery after paracetamol intoxication. Dig Dis Sci* 2007;52:2580-90.
63. Ramachandran A, Lebofsky M, Baines CP, Lemasters JJ, Jaeschke H. *Cyclophilin D deficiency protects against acetaminophen induced oxidant stress and liver injury. Free Radical Research*, 2010;1-9
64. Saito C, Zwingman C, Jaeschke H. *Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-Acetylcysteine. Hepatology* 2010; 51: 246-54.
65. Kim JS, He L, Lemasters JJ. *Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. Biochem Biophys Res Commun* 2003, 304: 463-70.
66. Bajt M, Farhood A, Lemasters JJ, Jaeschke H. *Mitochondrial bax translocation accelerates DNA fragmentation and cell necrosis in murine model of acetaminophen hepatotoxicity. J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 8-14.
67. Myers RP, Shaheen AA, Li B, Dean S, Quan H. *Impact of liver disease, alcohol abuse and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 918-25.

68. Her C. Asetaminofen-induced, not desflurane induced, hepatotoxicity. *Anesthesiology* 2008;109:570-1
69. Holmes MA, Weiskopf RB, Eger EI, Johnson BH, Rampil IJ. Hepatocellular bintegrity in swine after prolonged desflurane and isoflurane anesthesia: Evaluotion of plasma alanine aminotransferase activity. *Anesth Analg* 1990; 71: 249-53.
70. Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Provost OH, Jensen TS. Analgesic afficacy and safety intravenous paracetamol administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain* 2006;10: 371-7.
71. Biazer E, Rezayat SM, Montazeri N, Pourhamsin K, Zeinali R,Asefnejad A. The effect of acethaminophen nanoparticles on liver toxicity in a rat model. *Intern J of Nanomed* 2010;5:197-201.
72. Kuffner EK, Gren JL, Bogdan GM, Knox PC, Palmer RB, Heard K, et al. The effect of acetaminophen (four g a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients a multicenter randomized patients. *BMC Med* 2007; 5:13.
73. Donahower B, Mccullough SS, Kurten R, Lambs L, Simpson P, Hinson JA, et al. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte regeneration in acetaminophen toxicity. *Am j Phsiol Gastrointest liver Physiol* 2006; 291: 102-9.
74. Shaw JP, Ganey PE, Roth R. Idiosyncratic drug-induced liver injury and the role of inflammatory stres with an emphasis on an animal model of trovafloxasin hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2010; 118:7-18

75. O Connor CJ, Rothenberg DM, Tuman KJ. *Anestezi ve hepatobilier sistem.*
In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia çeviri. 6. basım editor: Aydın D.*
55.Bölüm, sf:2209 -24
76. Armbruster K, Nöldge-Schomburg G, Dressler IMJ, Fittkau AJ, Haberstroh J, Geiger K. *The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. Anesth Analg 1997; 84: 271-277.*
77. Powel Jackson P, Greenway B, Williams R: *Adwers effect of exploratory lapa rotomy in patients with unsuspected liver disease. Br J Surg 1982;69:449 - 51.*
78. Greenwood SM, Lefler CT, Minkowitz S: *The increased mortality of open liver biopsy in alcoholic hepatitis . Surg Gynecol Obstet 1972; 134:600-604.*
79. Larson CB, Simpson KJ, Colletti LM, Lukas NW, Chen SC, Lira S, et al. *The role of kemokines in the immunopatol of the liver. Immunopatol reviews 2000; 177:8-20*
80. Başar HT. *Organ sistemleri ve anestezi . Güneş kitabevi, 2010, Çapan Z, Yalçın FÖ, 6. bölüm,125-140.*
81. Eger EI II, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al: *Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers . Anesth Analg 1997; 84: 160-68.*
82. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED: *Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1,25 minimum alveolar*

- concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 1998; 88: 601-10 .*
83. *Weiskopf RB, Eger EI II, Ionusce P, Yasude N, Cahalan MK, Freire B, et al. Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. Anesth Analg 1992; 74: 570-74.*
84. *Carmichael FJ, Crawford MW, Khayyam N, Saldivia V. Effect of Propofol infusion on splanchnic hemodynamics and liver oxygen consumption in the rat. Anesthesiology 1993; 79: 1051-60.*
85. *Wouters PF, Van de Velde MA, Marcus MAE, Deruyter HA, Aken VA. Hemodynamic changes during induction of anesthesia with etanolone and propofol in dogs. Anesth Analg 1995; 81: 125-131.*
86. *Christiansen CL, Ahlburg P, Jakobsen CJ, Andresen EB, Paulsen PK. The influence of propofol and midazolam/ halotane anesthesia on hepatic Svo₂ and gastric mucosal pH during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998;12:418-1.*
87. *Sharp PE, La Regina MC. Important biological features. In: The Laboratory Rat. Suchow Ma (ed), Florida: CRC Pres. 1998; 1-15.*
88. *Yarsan E, Turgut R. Farmakoloji ve Toksikolojide Rat Modelleri. Journ of clin and Analy Med. Accept: 2010; 481.[http:// www .jcam .com .tr /files / KATD](http://www.jcam.com.tr/files/KATD). (Ulaşım tarihi: 17.04.2011)*
89. *Harlan Sprague–Dawley.2007;12-5. Available from: URL:[http://en.wiki pedia.org/wiki/Laboratory rat](http://en.wikipedia.org/wiki/Laboratory_rat). (Ulaşım tarihi: 17.04.2011)*

90. Carlos A. Camargo, JR, John F. Madden, Wenshi Gao, Rathinam S. Selvan, and Pierre-Alain Clavien. *Interleukin-6 Protects Liver Against Warm Ischemia/Reperfusion Injury and Promotes Hepatocyte Proliferation in the Rodent. Hepatology* 1997;1513-1520.
91. Demirel CB, Kösem M, Katı İ, Özbek H, Hüseyinoğlu Ü, Koçoğlu H. *Tekrarlayan halotan, izofluran ve sevofluran anestezisinin fare karaciğeri üzerine histopatolojik etkileri. Anestezi derg* 2000; 8: 289-95
92. Arslan M, Ozköse Z, Akyol G, Barıt G. *The age and gender dependent effects of desflurane and sevoflurane. Experimental and tox. Path* 2010; 62: 35-43.
93. Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK. *Tissue antioxidant capacity during anaesth: Propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. Anesth Analg* 2002; 94: 89-93
94. Kaplan N, Yağmurdur H, Kiline K, Baltacı B, Tezel S. *The protective effects of intravenous anesthetics and verapamil in gut ischemia/ reperfusion-induced liver injury. Anesth Analg* 2007; 105:1371-8
95. Kostopanagiotou GG, Grypioti AD, Matsota P, Mykoniatis MG, Demopoulos CA, Daifoti ZP, et al. *Acetaminophen- induced liver injury and oxidative stress: Protective effect of Propofol. Eur J of Anesth* 2009; 26: 548-53.
96. Becket GJ, Chapman BJ, Dyson EH, Hayes JD. *Plasma glutathione S-transferase measurements after paracetamol overdose: Evidence for early hepatocellular damage. Gut* 1985;26: 26-31.

97. Schmidt CC, Suttner SW, Piper SN, Nagel D, Boldt J. Comparison of the effects of desflurane and isoflurane anaesthesia on hepatocellular function assessed by alpha glutathione S-transferase. *Anesthesia* 1999; 54: 1204-19.
98. Chen TL, Wu CH, Chen TG, Tai YT, Chang HC, Lin CH. Effects of propofol on functional activities of hepatic and extrahepatic conjugation enzyme systems. *Br J Anesth* 2000; 84:771-6
99. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Hüttner I, Kumle B, Piper S. Low- flow desflurane and sevoflurane anaesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000; 91:206-12
100. Röhm KD, Suttner SW, Boldt J, Schöllhorn TAH, Piper SN. Insignificant effect of desflurane-fentanyl-thiopental on hepatocellular integrity—a comparison with total intravenous anaesthesia using propofol- remifentanyl. *Eur J Anaesth* 2005; 22: 209-14.
101. Hussey AJ, Aldridge LM, Paul D, Ray DC, Beckett GJ, Allan LG. Plasma glutathione S-transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anaesthetic with halothane, enflurane or isoflurane. *Br J Anaesth* 1998;60:130-5.
102. Thanien P, Lindgren L, Rosenberg PH. Changes in hepatocellular integrity during and after desflurane or isoflurane anaesthesia in patients undergoing breast surgery. *Br J of Anaesth* 1998;80:87-9.
103. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen P, Brown B. The effects of Sevoflurane, halotane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and

- oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. Anesthesiology* 1992; 76: 85-90.
104. Ray DC, Robbins AG, Howie GJ, Beckett GJ, Drommond GB. *Effect of spinal anesthesia on plasma concentrations of glutathione S-transferase . Br J Anesth* 2002;88:285-7
105. Arslan M, Kurtipek Ö, Doğan A T, Ünal Y, Kızıl Y, Nurlu N, et al. *Comparison of effects of anaesthesia with desflurane and enflurane on liver function. Singaporen Med J* 2009; 50: 73-7.
106. Ray DC, Bomont R, Mizushima A, Kugimiya T, Howie F, Beckett G. *Effect of sevo flurane anaesthesia on plasma concentrations of glutathione S-transferase . Br J Anesth* 1996; 77:404-7
107. Pihlainen K, Ojanpera I. *Analytical toxicology of fluorinated inhalation anaesthetics. Forencis Sciences International* 1998; 97: 117-33.
108. Suttner SW, Boldt J, , Shimidt CC, Piper S, Schuster P, Kumle B. *The effects of sodium nitroprusside-induced hypotension on splanchnic perfusion and hepatocellular integrity. Anesth Analg* 1999; 89:1371-7
109. Tygstrup N, Jensen SA, Krog B, Dalhoff Kim. *Expression of liver functions sub-lethal and non-lethal doses of allyl alcohol and acetaminophen in the rat. Journ of Hepatol* 1997; 27: 156-162
110. Kon K, Ikejima K, Okumura K, Aoyama T, Arai K, Takei Y, et al. *Role of apoptosis in acetaminophen hepatotoxicity. Journ of gastroent & Hepatol* 2007; 22:49-52.

111. S.Ko, Gwak MS, Choi S, Kim GS, Kim AJ, Yang M, et al. *The effects of desflurane and propofol-remifentanyl on postoperative hepatic and renal functions after right hepatectomy in liver donors. Liver trans* 2008;14:115-58.
112. S.Ko J, Gwak MS, Choi S, Yang M, Kim MJ, Lee JY, et al. *The effects of desflurane and sevoflurane on hepatic and renal functions after right hepatectomy in living donors. Eur Soc for Org Trans* 2010;23:736-44.
113. Naziroğlu M, Günay C. *The levels of some antioksidant vitamins, glutathione peroxidase and lipoperoxidase during the anaesthesia of dogs. Cell Biochem Func* 1999; 17: 207-12.
114. Morris DM, Smith HO, Liu W. *Are antioxidant levels measured immediately postoperatively an indicator of magnitude of injury. Am J Surg* 2000; 180: 212-16.
115. Dikmen B, Unal Y, Pampal K, Nurlu N, Kurtipek Ö. *Effect of repeated desflurane and sevoflurane anesthesia on enzymatic free radical scavenger system. Molec and Cel Biocem* 2007; 294: 31-36.
116. Meierhenrich R, Gaus A, Mühling B, Bracht H, Radermacher P, Georgieff M, et al. *The effects of Propofol and desflurane anesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. Anaesthesia* 2010; 65: 1085-93.
117. Zhu T, Pang Q, McCluskey S, Luo C. *Effect of propofol on hepatic blood flow and oxygen balance in rabbits. Can J Anesth* 2008; 55: 364-70.

118. Sutton S, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, et al. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991; 73: 180-5.
119. Martin JL, Plevak DJ, Kathleen DF, Charlyon M, Proterucha J, Humphreys CE, et al. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 1125-29.
120. Hitt BA, Mazze RI, Cousins MJ, Edmunds HN, Barr GA, Trudell JR. Metabolism of isoflurane in fisher 344 rats and man. *Anesthesiology* 1974; 40:62-7.
121. Tung D, Yoshida EM, Wang CSK, Steinbrecher U. Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. *Can J Anaesth* 2005; 52: 133-6.
122. Chung PC, Chiou SC, Lien JM, Li AH, Wong CH. Reproducible hepatic dysfunction following separate anesthesia with sevoflurane and desflurane. *Chang Gung Med J* 2003; 26: 357-62
123. Bradshaw JJ, Ivanetich KM. Isoflurane : A comparison of its metabolism by human and rat hepatic cytochrome P-450. *Anesth Analg* 1984; 63: 805-13.
124. Christ DD, Kenna JG, Kammerer W. Enflurane metabolism produces covalently bound liver adducts recognized by antibodies from patients with halothane hepatitis. *Anesthesiology* 1988; 69:833-38.
125. Brown BR. Hepatotoxicity and inhalation anesthetics: Views in the era of isoflurane. *J Clin Anesth* 1989; 1: 368-75.

126. Cote G, Bouchard S. Hepatotoxicity after desflurane anaesthesia in a 15 month old child with mobius syndrome after previous exposure to isoflurane. *Anaesthesiology* 2007; 107: 843-5.
127. Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI, Reed GF, Martin JL. Biotransformation of halotane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: Association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 1997; 84: 173-8.
128. Anand K, Ramsay MA, Crippin JS: Hepatosellüler injury following the administration of propofol. *Anesthesiology* 2001; 95: 1523-24.
129. Kneiseler G, Bachmann HS, Bechmann LP, Dechene A, Heyer T, Baba H, et al. A rare case of propofol induced acute liver failure and literature review. 2010; 4: 57-65.
130. Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with Propofol. *Crit Care Med* 1998; 26: 2087-92.
131. Ypsilantis P, Poliou M, Mikroulis D, Pitiakoudis M, Lambropoulou M, Tsigalou C, et al. Organ toxicity and mortality in propofol sedated rabbits under prolonged mechanical ventilation. *Anesth Analg* 2007; 105: 155-166.
132. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children : five cases reports. *BMJ* 1992; 305: 613-16.
133. Fodale V, Monaca EL. propofol infusion syndrome. *Drug Saf* 2008; 31: 293-303.

134. Mehta N, DeMunter C, Habibi P, Nadel S, Britto J. Short-term propofol infusions in children. *Lancet* 1999; 354: 866-67.
135. Simons PS, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of a subanesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica* 1988; 18: 429-40.
136. Guitton J, Buronfosse T, Desage M, Flinois P, Perdrix P, Brazier L, et al. Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol. *Br J Anaesth* 1998; 80: 788-95.
137. Oda Y, Hamaoka N, Hiroi T, Imaoka S, Hase I, Tanaka K, et al. Involvement of human liver cytochrome P450_{2B6} in the metabolism of propofol. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 281-5.
138. Servin F, Desmots JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer GF, Farinotti R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988; 69: 887-91.
139. Aarts L, Hee R, Dekker I, Jong J, Langemeijer H, Bast A. The widely used anesthetic agent propofol can replace alpha-tokopherol as an antioxidant. *FEBS Lett* 1995; 357:83-5.
140. Shimono H, Goromaru T, Kadota Y, Tsurumaru T, Kanmura Y. Propofol displays no protective effect against hypoxia/reoxygenation injury in rat liver slices. *Anesth Analg* 2003;97:442-8.

8. ÖZET

ASETAMİNOFEN İLE HASAR OLUŞTURULMUŞ RAT KARACİĞERİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE DESFLURAN VE PROFOLÜN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Propofolün kalp, karaciğer, böbrek, akciğer ve beyin dokusunu peroksidasyona karşı koruduğu, antioksidan etkili olduğu gösterilmiştir. Desfluran da hepatik kan akımını korur ve daha az toksiktir; hepatobilier cerrahilerde öncelikli tercih edilmektedir.

Çalışmamızda asetaminofen ile hasar oluşturulan rat karaciğer dokusu ve oksidatif stres üzerine propofol ve desfluranın etkileri karşılaştırıldı. 80 adet wistar erkek rat rastgele dört gruba ayrılarak ilk gruba asetaminofen+desfluran (Grup D), ikinci gruba asetaminofen+propofol (Grup P), üçüncü gruba asetaminofen (Grup A) verildi. Dördüncü gruba (Grup K) ilaç verilmedi. Gruplardan rastgele 5'er adet rat 6,12,24,48. saatlerde (T1,T2,T3,T4) sakrifiye edildi. Kan ve karaciğer doku örnekleri alınarak ALT, AST, GST, total CL/ HDL kolesterol, MDA analizleri ve histopatolojik hasar derecelendirilmesi yapıldı. Histopatolojik olarak Grup A'da T1,T2,T3, Grup D'de T1,T3,T4 ve Grup P'de T1,T2 uygulama zamanlarında grup K'ya göre grade artışları anlamlı bulundu. AST değerlerinde Grup P'de T2,T4; Grup D'de T4 uygulama zamanında Grup A ve Grup K'ya göre artma; ALT'de Grup D, Grup P, Grup A'da tüm zamanlarda Grup K'ya göre artma görüldü. Tüm gruplarda PNL sayısı, GST, total kolesterol/ HDL kolesterol, MDA düzeyleri benzerdi.

Propofol ve desfluran ile aminotransferazlar ve histopatolojik gradein yüksek bulunması her iki ajanla da karaciğer hasarı oluştuğunu göstermiştir. Anestezi pratiğinde yaygın kullanılan bu anestezi ajanlarının karaciğer üzerine olan etkilerini değerlendirmek için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: asetaminofen, desfluran, propofol

9. SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFECTS OF DESFLURANE AND PROPOFOL ON RAT LIVER DAMAGED WITH ACETAMINOPHEN AND OXIDATIVE STRESS

Propofol which is an antioxidant is shown to protect heart, liver, kidney, lung and brain tissues against peroxidation. Desflurane preserves hepatic blood flow and is less toxic, so it is preferred in hepatobiliary surgery.

In this study rat liver was damaged with acetaminophen and effects of propofol and desflurane on oxidative stress were compared. 80 male Wistar rats were randomised to 4 Groups. First Group was given acetaminophen+desflurane (Group D), 2nd acetaminophen+propofol (Group P) and 3rd acetaminophen (Group A). No drug was given to 4th Group (Group K). 5 rats from each group were sacrificed at 6th, 12th, 24th and 48th hours (T1,T2,T3,T4). Blood was drawn and liver tissue were extracted so that ALT, AST, GST, total cholesterol/ HDL cholesterol, MDA and histopathologic damage were analysed. In Group A at T1, T2, T3, in Group D at T1, T3, T4 and in Group P at T1, T2 times histopathologic grade was worse compared to Group K. AST values were higher at T2, T4 times in Group P; at T4 in Group D compared to Groups A and K. ALT values were higher in Groups D, P and A at all times compared to Group K. Number of PNL, GST, Total cholesterol/ HDL cholesterol, MDA values were similar between Groups.

Propofol and desflurane caused both high aminotransferase levels and histopathological grade which indicates liver damage. We concluded that, to assess the effects on liver, of the anesthetic agents that are commonly used in anesthesia practice, needs further experimental study.

Key Words: acetaminophen, propofol, desflurane

10. EKLER

10. 1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu

Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

0.8.2010

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/60-3706
KONU:

Sayın

Doç.Dr.Cengiz Bekir DEMİREL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

G.Ü.ET-10.014 kod numaralı ve “Propofol ve desfluran anestezisinin asetaminofen ile hasar oluşturulmuş rat karaciğeri ve oksidatif stres üzerine etkilerinin karşılaştırılması” başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygularıyla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-10.014 and entitled “Comparison the effects of anesthesia with desflurane and propofol on asetaminofen-induced liver damage and oxidative stress on the rats” is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.


Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı
Chairman
Gazi University Animal Experiments Ethics Committee

Prof.Dr.Sevim ERCAN

Prof.Dr.Nurten TÜRKÖZKAN

Prof.Dr.Tahir HATİPOĞLU

Doç.Dr.Şule COŞKUN CEVHER

Doç.Dr.Mustafa ARK

Uzman Dr.Şeyda DİKER

Arş.Gör.Esra PER

Kadir BAŞAR

İlknur ALKAN

10.2. ÖZGEÇMİŞ

Adı	: Rabia
Soyadı	: Özdemir
Doğum yeri ve tarihi	: Malatya- 21/09/1974
Eğitimi	: Araştırma Görevlisi Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD.2007- Karadeniz Teknik Üniversitesi, 1999 Malatya Lisesi, 1993 Malatya İnönü Ortaokulu, 1990 Malatya İnönü ilkokulu, 1987
Yabancı dil	: İngilizce
Üye olduğu kuruluşlar	: Yok
Bilimsel etkinlikler	: Asetaminofen ile hasar oluşturulmuş rat karaciğeri ve oksidatif stres üzerine desfluran ve propofolün etkilerinin karşılaştırılması. Tez çalışması.Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2010/93 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Rabia Özdemir “**Asetaminofen ile Hasar Oluşturulmuş Rat Karaciğeri ve Oksidatif Stres Üzerine Desfluran ve Propofol Etkilerinin Karşılaştırılması**” konulu uzmanlık tezi anabilim dalımızda incelendiğinde 2 sayfa giriş, 38 sayfa genel bilgiler, 8 sayfa gereç ve yöntem, 12 sayfa bulgular, 18 sayfa tartışma, 1 sayfa sonuç ve 2 sayfa özet saptanmıştır.

Adı geçen doktor tarafından 12/05/2011 tarihinde teslim edilen tezi, tez danışmanı Doç. Dr. Cengiz Bekir Demirel ve sınav jüri üyeleri tarafından incelenerek oy birliği ile “**uzmanlık tezi olarak kabul edilmesine**” karar verilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY

Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Prof. Dr. Füsün BOZKIRLI
Anestezi ve Reanimasyon Anabilim
Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anestezi ve Reanimasyon Anabilim
Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Prof. Dr. Zerrin ÖZKÖSE
Anestezi ve Reanimasyon Anabilim
Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Doç. Dr. Cengiz Bekir DEMİREL
Anestezi ve Reanimasyon Anabilim
Dalı Öğretim Üyesi(Tez Danışmanı)

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
Kabul ve onay	i
İçindekiler	ii
Simge ve kısaltmalar	iv
Tablolar	vi
Resimler	vii
Grafikler	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENELBİLGİLER	3
2.1.Genel anestezi	3
2.1.1.Genel anestezi yöntemleri	3
2.1.2.Genel anestezinin evreleri, klinik bulguları	4
2.1.3. İntravenöz Anestezikler	6
2.1.4. Propofol	7
2.1.5. İnhalasyon Anestezikleri	15
2.1.6.Desfluran	18

2.2. Asetaminofen	26
2.3. Karaciğer hasarı	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Denek Seçimi	41
3.2. Kullanılan Yöntemler	41
3.3. İstatistiksel değerlendirme	48
4.BULGULAR	49
5.TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	79
7.KAYNAKLAR	80
8. ÖZET	99
9. SUMMARY	101
10. EKLER	103
10.1. GÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu Onayı	103
10.2 Özgeçmiş	104

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALT: alanin aminotransferaz

AST: aspartat aminotransferaz

BIS: bispektral indeks

CO₂: karbon dioksit

HAKA: hepatik arteriel kan akımı

HATC: hepatik arteriel tampon cevap

IP: intraperitoneal

IV: intravenöz

MAK: minimum alveoler konsantrasyon

MDA: malondialdehit

NAPQI:N-acetyl-p-benzoguinoneimine

O₂: oksijen

OAB: ortalama arter basıncı

PKA: portal kan akımı

PNL: polimorfonükleer lökosit

PRIS: propofol infüzyon sendromu

SOR: serbest oksijen radikalleri

SpO₂: periferik oksijen saturasyonu

SSS: santral sinir sistemi

TFA: trifloroasetikasit

THKA: total hepatik kan akımı

TIVA: total intravenöz anestezi

GST: glutatyon S-transferaz

TABLÖLAR

	Sayfa No
Tablo 1. Grúplardaki ratların ağırlıkları (gr)	49
Tablo 2. PNL verileri	50
Tablo 3. Grade tablosu	51
Tablo 4. MDA (nmol/mg protein)	53
Tablo 5. Total kolesterol (mg/dlt)/ HDL düzeyleri (mg/dlt)	54
Tablo 6. GST (IU/mg protein)	55
Tablo 7. AST düzeyleri (IU/L)	56
Tablo 8. ALT düzeyleri (IU/L)	59

RESİMLER

	Sayfa No
Resim 1. Asetaminofenin süspansiyon haline getirilmesi	44
Resim 2. Asetaminofenin gastrik tüpten ratlara verilmesi	44
Resim 3. Asetaminofen verilen ratların serbest beslenmeye bırakılması	44
Resim 4. Ratlara desflurane anestezisi verilmesi	45
Resim 5. Anestezi alan ratların bir saat gözlem altında tutulması	45
Resim 6. Spontan hareketleri dönen ratların tekrar kafeslerine alınması	45
Resim 7. Ratların kalplerinden kan alınarak kurban edilmemesi	46
Resim 8. Ratların karaciğerlerinden doku örneklerinin alınması	46
Resim 9. Karaciğer dokularının formaldehitli şişelere konulması	46
Resim 10. Kan örneklerinin biyokimya tüplerine alınması	46
Resim 11. MDA çalışılması için karaciğer dokusunun alınması	47
Resim 12. Karaciğer dokusunun sıvı azot içerisinde dondurulması	47
Resim 13. Propofol grubu ratlara % 100 oksijen verilmesi	47
Resim 14. Işık mikroskobunda patoloji resimleri	52

GRAFİKLER

	Sayfa No
Grafik 1. Gruplardaki ratların PNL verileri	50
Grafik 2. Ratların karaciğer histopatolojik grade verileri	51
Grafik 3. Gruplardaki ratların MDA verileri	53
Grafik 4. Ratların total kolesterol/HDL kolesterol oranı verileri	54
Grafik 5. Gruplardaki ratların GST verileri	55
Grafik 6. Gruplardaki ratların AST verileri	57
Grafik 7. Gruplardaki ratların ALT verileri	60