

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÖPEKLERDE PROPOFOLÜN
PANKREATİTİS OLUŞUMUNA
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**EMEL FUNDA KARAIŞAOĞLU ONGAN
Veteriner Hekim**

**CERRAHİ ANABİLİM DALI
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Zeynep PEKCAN**

2014 - KIRIKKALE

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÖPEKLERDE PROPOFOLÜN
PANKREATİTİS OLUŞUMUNA
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**EMEL FUNDA KARAIŞAOĞLU ONGAN
Veteriner Hekim**

**CERRAHİ ANABİLİM DALI
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Zeynep PEKCAN**

**Bu Tez K.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
2010/7 Numaralı Proje ile Desteklenmiştir.**

2014 – KIRIKKALE

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28.01.2014

Prof. Dr. Ertuğrul ELMA

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Zeynep PEKCAN

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Üye

Doç. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
İçindekiler	III
Önsöz	V
Simgeler ve Kısaltmalar	VI
Şekiller ve Tablolar	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. PROPOFOL	2
2.1.1. Fizikokimyasal özellikleri	2
2.1.2. Metabolizma	3
2.1.3. Farmakokinetik	4
2.1.4. Farmakodinamik etkileri	4
2.1.4.a. Santral sinir sistemi etkileri	4
2.1.4.b. Solunum sistemi üzerine etkileri	5
2.1.4.c. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	6
2.1.4.d. Pankreas üzerine etkileri	8
2.1.4.e. Diğer etkileri	9
2.1.5. Kullanım alanları	10
2.1.5.a. İnsanlarda kullanımı	10
<i>Anestezi indüksiyonu ve idamesi</i>	10
<i>Sedasyon</i>	10
2.1.5.b. Hayvanlarda kullanımı	11
2.1.6. Yan etkiler ve kontrendikasyonlar	13
2.2. KÖPEKLERDE AKUT PANKREATİTİS	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. İstatistiksel Analiz	19
4-BULGULAR	20
5-TARTIŞMA VE SONUÇ	30

KAYNAKLAR	33
ÖZGEÇMİŞ	38

ÖNSÖZ

Propofol, küçük hayvanlarda sedasyon, indüksiyon ve anestezinin devamı için sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Anesteziden uyanma sakın ve hızlıdır. Tıp literatürleri incelendiğinde propofol uygulamasından sonra pankreatitis geliştiğini bildiren sporadik olgu sunumları göze çarpmaktadır. Veteriner çalışmaları incelendiğinde propofol uygulaması sonrasında hiperlipidemi ve trigliserit seviyesinde yükselmeler olduğu bildirilmesine rağmen pankreas üzerine etkisi araştırılmamıştır. Bu sonuçlar bize bu çalışmayı planlama fikrini vermiştir ve bu çalışma ile propofol uygulanmasının pankreas üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada 20 sağlıklı köpek bir saat boyunca anestezide alınmış ve köpeklerde, serum amilaz, lipaz, kolesterol, trigliserit, ALP, AST, GGT, cPLI, kalsiyum ve glikoz seviyeleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma ile köpeklerde propofol anestezisinin rahatlıkla kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2010/7 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, bana her daim anlayış gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Zeynep PEKCAN'a, öğrencilik hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Ertuğrul ELMA'ya, Merhum Prof. Dr. Mehmet GÜRKAN'a, Doç. Dr. Barış KÜRÜM'e ve Doç. Dr. Miyase ÇINAR'a, uzmanlık eğitimim boyunca beni yalnız bırakmayarak her zaman destek olan hocam Yrd. Doç. Dr. Ali KUMANDAŞ'a ve araştırma görevlisi arkadaşım sevgili Birkan KARSLI'ya, tez çalışmalarım sırasında gösterdikleri duyarlılık ve yardımlarından dolayı teknisyen arkadaşlarım Yasin ÖZKABADAYI'ya ve Gökhan KAVAK' a teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca çalışmamın her aşamasında desteği ve sonsuz sevgisiyle hep yanımda olan eşim Mustafa ONGAN'a ve hayatımın her döneminde olduğu gibi, uzmanlık eğitimimde de büyük desteğini benden esirgemeyen ve varlıklarıyla bana her daim güç veren aileme şükranlarımı sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

- TLI:** Tripsin benzeri immunoreaktivite
cTLI: Kanin tripsin benzeri immunoreaktivite
PLI: Pankreatik lipaz immunoreaktivite
cPLI: Kanin Pankreatik lipaz immunoreaktivite
GGT: Gamma-glutamil transferaz
ALP: Alkalen fosfataz
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
SpO2: Periferik oksijen saturasyonu (%)
FDA: Food and Drug Administration
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
GABA: Gamma-aminobutirik asit
NMDA: N-metil-D-aspartik asit
ED₅₀: Enfektif doz 50

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil-Tablo No	Şekil ve Tablo Adı	Sayfa
Şekil 1.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki amilaz düzeylerinin ortalaması.	20
Şekil 2.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki lipaz düzeylerinin ortalaması.	21
Şekil 3.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki ALP düzeylerinin ortalaması.	22
Şekil 4.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki AST düzeylerinin ortalaması.	23
Şekil 5.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki GGT düzeylerinin ortalaması.	24
Şekil 6.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki kolesterol düzeylerinin ortalaması.	25
Şekil 7.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki trigliserit düzeylerinin ortalaması.	26
Şekil 8.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki glikoz düzeylerinin ortalaması.	27
Şekil 9.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki kalsiyum düzeylerinin ortalaması.	28
Tablo 1.	Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki cPLI düzeylerinin ortalaması .	29

ÖZET

Köpeklerde Propofolün Pankreatitis Üzerine Etkilerinin Araştırılması

İlaça bağlı pankreatitis şekillenmesi nadir olmakla beraber bugüne kadar 85'in üzerinde değişik ilacın pankreatitise neden olduğu bildirilmiştir. Yakın tarihte FDA'ya propofol uygulanmasından sonra pankreatitis geliştiğini bildiren 25 ayrı vaka bildirimi vardır.

Propofol, küçük hayvanlarda sedasyon, indüksiyon ve anestezinin devamı için sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Anesteziden uyanma sakın ve hızlıdır.

Tıp literatürleri incelendiğinde propofol uygulamasından sonra pankreatitis geliştiğini bildiren sporadik vaka takdimleri göze çarpmaktadır. Veteriner çalışmaları incelendiğinde propofol uygulaması sonrasında hiperlipidemi ve trigliserit seviyesinde yükselmeler olduğu bildirilmesine rağmen pankreas üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, propofol uygulanmasının pankreas üzerine etkilerini değerlendirmektir. Çalışmada 20 sağlıklı köpek en az bir saat süre ile anesteziyeye alındı. Hayvanlardan anestezisi öncesinde ve sırasında, uyanma sırasında, uyandıktan 4 ve 24 saat sonra kan alınarak serum amilaz, lipaz, kolesterol, trigliserit, ALP, AST, GGT, cPLI, kalsiyum ve glikoz seviyeleri değerlendirildi. Buna göre anestezisi sırasında serum glikoz, kalsiyum ve trigliserid değerleri yükselirken amilaz, lipaz, ALP, AST, kolesterol ve GGT değerlerinin düştüğü kaydedildi. Serum cPLI analizlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik kaydedilmedi. Klinik olarak değerlendirildiğinde ise propofol uygulaması sonrasında hiçbir hayvanda pankreatitis bulgusuna rastlanmadı.

Sonuç olarak bir saat süre ile uygulanan propofolün, serum trigliserid düzeyini yükselttiği ancak pankreas üzerine etkisi değerlendirildiğinde klinik açıdan güvenli olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Köpek, propofol, anestezisi, pankreatitis, pankreatik enzimler.

SUMMARY

The Effects of Propofol on Pancreatitis Formation in Dogs

The incidence of a drug-induced pancreatitis is rare and so far more than 85 different drugs have been reported to have induced pancreatitis. It was reported to FDA that propofol administration resulted in pancreatitis in 25 human cases. Propofol, a sedative - hypnotic agent, can be used for sedation, induction and maintenance of anesthesia in small animals. Recovery is rapid and smooth after propofol anesthesia.

Only anecdotal reports of pancreatitis following propofol administration exist in the human literature. Although there is an increase in blood lipid and triglyceride levels, there has been no reports investigated the association between the use of propofol and pancreatitis.

The aim of this study is to evaluate the possible side-effects of propofol administration on pancreatic tissue in dogs. Twenty healthy dogs were anesthetized for at least one hour. Bloods were collected to evaluate the serum amylase, lipase, cholesterol, triglyceride, ALP, AST, GGT, cPLI, Ca, glucose levels before and after propofol administration, during recovery period and after 4th and 24th hour. It was recorded that the serum glucose, calcium and triglyceride levels were increased during anesthesia, on the contrary serum amylase, lipase, ALP, AST, GGT, and cholesterol levels were decreased. The alterations in cPLI were insignificant across the sampling intervals. Clinical evaluation is not revealed any evidence of pancreatitis in neither of the animals.

As a result, it was concluded that although the triglyceride levels were found to be elevated during propofol administration, it did not cause any clinical manifestations regarding pancreatic activity.

Keywords: Dog, propofol, anesthesia, pancreatitis, pancreatic enzymes.

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar ile inhalasyon anesteziğilerin de birçok istenmeyen etkilerinin olduğunun anlaşılması alternatif yöntemlerin araştırılmasını teşvik etmiştir. Bunun sonucunda da inhalasyon anesteziğine alternatif olarak intravenöz anestezi yöntemleri yeniden güncellik kazanmıştır. İntravenöz anesteziğiler, hastalar için konforlu bir anestezi sağlamaları sebebiyle de tercih sebebi olmaktadır (Ökten ve ark. 1994).

1980'lerin sonunda kullanıma giren propofol ise hızlı başlayan etkisi, idamesinde birikim etkisinin gözlenmemesi ve oldukça hızlı bir derlenme sağlaması nedeniyle günümüzde intravenöz anesteziğiler arasında en çok tercih edilen ilaçlardandır (Raftery ve Sherry 1992).

Propofol küçük hayvan hekimliğinde sıklıkla kullanılan sedatif-hipnotik bir ilaçtır. Analjezik özelliğinin olmaması başka ilaçlarla kombine edilerek kullanılmasını gerektirir. Kedi ve köpeklerde inhalasyon anesteziğisinin indüksiyonunda, küçük cerrahi girişimlerin yapılabilmesi için kısa süreli anesteziğilerde, hayvanın müdahaleye izin vermediği durumlarda muayene edebilmek için tek bir bolus enjeksiyon ya da infüzyon şeklinde uygulanır (Thurman ve ark. 1996).

Tıp literatürleri incelendiğinde propofol uygulamasından sonra pankreatitis geliştiğini bildiren sporadik olgu sunumları göze çarpmaktadır. Veteriner anesteziyoloji çalışmaları incelendiğinde propofol uygulaması sonrasında hiperlipidemi ve trigliserit seviyesinde yükselmeler olduğunu bildiren kaynaklar bulunmasına karşın pankreas üzerine etkisinin araştırıldığına dair bilgiye ulaşılmamıştır. (Short ve Young 2003).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROPOFOL

Propofol günümüzde en sık kullanılan intravenöz anesteziklerdendir. Kay ve Rolly tarafından 1977 yılında bildirilen ilk klinik çalışmayla propofol bir anestezi indüksiyon ajanı olarak kabul edilmiştir. Propofol suda çözünmez ve bu yüzden başlangıçta Cremophor EL (BASF A.G.) ile hazırlanmıştır. Cremophor EL ile hazırlanan formülasyonlarının anafilaktoid reaksiyonlara neden olması sebebiyle ilaç emülsiyon olarak yeniden formüle edilmiştir. Propofol, anestezi indüksiyonu ve idamesinde olduğu kadar ameliyathane içinde ve dışında sedasyon uygulamak amacıyla da kullanılmaktadır. Propofol küçük hayvanlarda da sedasyon, anestezi indüksiyonu ve anestezinin devamını sağlamak amacıyla kullanılabilen sedatif hipnotik etkili, barbitürat türevi olmayan bir ilaçtır (Glowaski ve Wetmore 1999, Topal 2005, Sarı 2006).

2.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Propofol, hayvanlarda hipnotik etkileri olan alkilfenol grubunun bir üyesidir. Su içerisinde çözünürlüğü düşüktür. Bugün birçok formülasyonları satışa sunulmuştur ve birçok formülasyonları da halen geliştirilmektedir. Yapısal formülü 2,6-diizopropilfenol olan propofol emülsiyonunun bir mililitresinde 10 mg propofol, 100 mg soya yağı, 22.5 mg gliserol, 12 mg yumurta lesitini bulunan beyaz renkli sıvı bir ilaçtır. Cremophordan sonraki formülasyon %1 (ağırlık/hacim) oranında propofol, %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 purifiye edilmiş yumurta fosfatidinden oluşur. Emülsiyon içindeki mikrobiyal üreme riski nedeniyle % 0.005 oranında disodyum edetat eklenmiştir. Bu formülasyonun pH'sı 7'dir, akışkandır ve süt beyazı

rengindedir. Antimikrobiyal olarak metabisulfid içeren diğer bir formülasyon güvenli bir kullanım için ABD’de geliştirilmiştir. Avrupa’da % 2’lik formülasyonu mevcuttur. Propofol ülkemizde ticari olarak koruyucu madde içermeyen 200 mg/20 ml’lik ampullerde veya 500 mg/50 ml ile 1g/100 ml’lik flakonlarda satışa sunulmaktadır. Propofol emülsiyonu koruyucu madde içermediği için mikroorganizmaların üremesine ve endotoksin oluşmasına uygun bir ortam oluşturur. Sepsis oluşma tehlikesinden dolayı açılmış ampuller veya flakonlar 6-8 saat içerisinde tüketilmelidirler. Bütün formülasyonların oda ısısında kullanımı güvenlidir ve ışığa hassas değildir. Dilüsyonundaki değişiklikler farmakokinetiğinde, spontan degradasyonunda ve farmakolojik etkisinde hafif değişikliklere neden olabilir. Propofolün dilüe solüsyonlarına ihtiyaç duyulduğunda %5 dekstrozu solüsyonuyla seyreltilmesi mümkündür (Glowaski ve Wetmore 1999, Topal 2005, Sarı 2006).

2.1.2. Metabolizma

Propofolün vücuda dağılımı ve eliminasyonu çok hızlı olur. Uygulanan dozun sadece % 0.3’ü idrarla değişmeden atılır. Geri kalanı karaciğerde metabolize olup dışkı ve idrar yoluyla atılır (Glowaski ve Wetmore 1999). Propofol merkezi sinir sistemi üzerinde depresyon oluşturarak sedasyon ve hipnoz oluşturur. Arteriyel kan basıncında ve miyokardiyel kontraktilitede, -barbitüratlar gibi- geçici bir artış meydana getirir. Sonraki dönemde görülen hipotansiyon, oluşan vazodilatasyona bağlıdır. Propofol ile indüksiyonda kısa süreli apne oluşabilir. Spontan ventilasyondaki hayvanlarda, hızlı enjeksiyon sonrasında hiperkapni gelişebilir. Propofol böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda önemli bir olumsuz etki oluşturmaz. Vücutta birikmeksizin atılır. Fötal depresyon oluşturmadığı için sezeryan operasyonlarında tercih edilir (Glowaski ve Wetmore 1999, Topal 2005).

2.1.3. Farmakokinetik

Propofolün farmakokinetik özellikleri iki ve üç kompartmanlı modellere ayrılmıştır. Tek bir bolus enjeksiyonu takiben kandaki propofol düzeyi yeniden dağılım ve eliminasyon sonucunda oldukça hızlı bir şekilde azalır. Propofolün başlangıçtaki yarılanma ömrü 2 ile 8 dakika arasında değişir (Yılmaz 2006).

Propofol farmakokinetiği çeşitli faktörlerle (cinsiyet, ağırlık, mevcut hastalık durumu, yaş, eş zamanlı medikal tedavi) değişebilir. Hepatik kan akımını azaltarak kendi klirensini azaltabilir. Bolus ya da infüzyon şeklinde uygulanan propofolün kalp debisi üzerinde oluşturduğu değişim nedeniyle kompartmanlar arası dağılımı ve atılımı değişebilir. Kalp debisindeki yükselme propofolün plazma konsantrasyonunda ve yan etkilerinde azalmaya neden olur (Sarı 2006).

Vuyk ve arkadaşları (2001) insanlarda 65-91 yaş arası hastalarda yaptıkları çalışmada cinsiyetin propofol farmakokinetiğini etkilediğini ve erkekler ile aynı kan propofol düzeyine ulaşabilmesi için kadınlara %10 daha fazla propofol verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir .

2.1.4. Farmakodinamik Etkileri

2.1.4.a. Santral sinir sistemi etkileri

Propofol öncelikle bir hipnotiktir. Kesin etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ama bazı ipuçları hipnotik etkisinin önemli bir kısmının Gamma Aminobütirik Asit ($GABA_a$)'in β alt birimine bağlanarak GABA aracılıklı klorid kanallarını potansiyalize etmesine bağlı olduğu düşündürmektedir. Ayrıca α ve $\gamma 2$ alttipleri de propofolün GABA reseptörleri üzerine olan etkisini artırır. Hipokampusteki $GABA_a$ reseptörlerine olan etkisinden dolayı hipokampus ve prefrontal korteksten asetilkolin salınımını inhibe eder. Bu etki propofolün sedatif

etkinliğinden sorumludur. Ayrıca α_2 adrenesepör sistemi de propofolün sedatif etkinliğinde indirekt bir role sahiptir. Propofol sodyum kanallarında değişiklik oluşturarak glutamat reseptörlerinin N-metil-D-aspartat (NMDA) alt biriminin inhibisyonuna neden olur. Bu olay ilacın santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini kolaylaştırır. Dorsal spinal cornu nöronlarında propofol hem GABA_a hem de glisin reseptörlerine etki eder. Propofolün hipnotik etkisi basınçla ortadan kaldırılabilir. Barbitüratlardan farklı olarak antianaljezik etkisi yoktur. Subhipnotik dozlarda propofol santral ağrının tanı ve tedavisinde yardımcıdır ama nöropatik ağrıya etkisizdir (Sarı 2006, Yılmaz 2006).

Propofolün diğer yan etkileri, antiemetik etkisi ve uygulanımından sonraki kendini iyi hissetme halidir. Propofolün antiemetik etkinliğinin nedeni GABA reseptörleri aracılığıyla area postrema'da oluşturduğu serotonin inhibisyonudur (Cechetto ve ark. 2001).

Propofolün 2.5 mg/kg dozda uygulanmasından sonra hipnozun ortaya çıkışı hızlıdır ve pik etki 90-100 saniyede görülür. Propofolün bilinç kaybı için ortalama efektif dozu (ED50) 1-1.5 mg/kg'dır. Hipnoz süresi doza bağlıdır ve 2-2.5 mg/kg dozda uygulanmasından sonra yaklaşık 5-10 dakikadır. Yaş, indüksiyon dozunu önemli ölçüde etkiler. İndüksiyon için gereken doz yavrularda yetişkinlerden daha yüksektir ve artan yaşla birlikte indüksiyon dozu azalır. Propofol subhipnotik dozlarda sedasyon ve amnezi sağlar. Cerrahi işlem sırasında daha yüksek dozlarında bilinç kaybı olmadığı bildirilmiştir. Cerrahi işlem süresince tek anestezi olarak kullanılıyorsa bilinç yitimi sağlamak için daha yüksek infüzyon dozları gerekli olabilir. Kısa süreli cerrahi girişimler sonrası ruhsal durumu diğer bazı anesteziyelere göre (tiyopental) daha az değiştirir. Propofol uygulamasından sonra hastada halüsinasyon oluştuğu da bildirilmiştir (Sarı 2006).

2.1.4.b. Solunum sistemi üzerine etkileri

Propofol solunum sistemini kalitatif olarak barbitüratlara benzer şekilde etkiler, propofol ile indüksiyondan sonra apne ortaya çıkar ve apnenin insidansı ve süresi

kullanılan ilacın dozuna, indüksiyon hızına ve beraberinde premedikasyon amacıyla kullanılan ajana bağlıdır. Propofol ile meydana gelen apne 30 saniyeden daha uzun sürebilir. Otuz saniyeden daha uzun süren apnenin insidansı beraberinde kullanılan opioidlerin toplam miktarına ve premedikasyon amacıyla kullanılan diğer ilaçlara bağlıdır. Propofolün indüksiyon amacıyla kullanılan diğer intravenöz ajanlardan daha sık oranda apneye yol açtığı hatırlanmalıdır (Yılmaz 2006).

Apne başlamadan önce sıklıkla tidal volümde azalma ve taşipne ortaya çıkar. 2.5 mg/kg indüksiyon dozundaki propofol, solunum hızını 2 dakika boyunca anlamlı olarak azaltır. Bütün bunlar göstermektedir ki, propofolün uzayan etkisi solunum hızından çok tidal volüme ilişkin olarak ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda 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 (Vuyk ve ark. 2001, Yılmaz 2006).

Propofolün halotan kadar bronkodilatasyon özelliği yoktur, buna karşın propofol, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) olanlarda bronkodilatasyonu indükler. Düşük konsantrasyonlarda vagal, daha yüksek konsantrasyonlarda ise metakolinle indüklenen bronkokonstriksiyonu azaltır. Muskarinik reseptörler üzerine direkt etkisi vardır.

Hayvanların kullanıldığı septik endotoksemi modelinde, 10 mg/kg/saat dozunda uygulanan propofolün serbest radikal aracılığı ve siklooksijenaz kataliziyle oluşan lipid peroksidasyonunu anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (Basu ve ark. 2001, Yılmaz, 2006).

2.1.4.c. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Propofolün kardiyovasküler etkileri hem indüksiyon hem de anestezi idamesi için kullanımı açısından değerlendirilmiştir. Propofolün en belirgin etkisi anestezi indüksiyonu esnasında arteriyel kan basıncındaki düşümedir. Varolan kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak, 2-2.5mg/kg indüksiyon dozunda sistolik kan basıncında %25'den %40'a kadar azalma oluşur. Benzer değişiklikler ortalama ve

diastolik kan basıncında da görülmektedir. Arteriyel kan basıncındaki düşme ile beraber kalp debi/kalp indeksi oranında %15, atım hacminde %20 ve sistemik vasküler rezistansta % 15-25 oranında düşme kaydedilir (Yılmaz 2006).

Propofolün indüksiyon dozundan sonra oluşan hipotansiyon, vazodilatasyona ve miyokardial depresyona bağlıdır. Direkt miyokardial depresyon etkisi tartışmalıdır. Terapotik propofol konsantrasyonlarında miyokardiyal fonksiyonu değerlendiren pek çok invitro çalışmada negatif inotropik etki saptanmamıştır. Propofol uygulamasından sonra kardiyak outputta azalmadan sorumlu diğer mekanizma kalbin sempatik aktivitesi üzerine olan etkisidir. Propofolün 10 µg/ml gibi yüksek konsantrasyonları α-reseptörlerin inotropik etkisini inhibe eder ama β-adrenoseptorler üzerine etkisi yoktur. Bununla birlikte β-stimulasyonunun lusitropik (relaksasyon) etkisini artırır. Klinik olarak miyokardiyal depresyon etkisi ve vazodilatasyon, doz ve plazma konsantrasyonunun ikisine de bağlı gibi görünmektedir (Sarı 2006).

Propofol indüksiyonundan sonra kalp hızında belirgin bir değişiklik olmaz. Propofol baroreseptor refleksini engeller ya da inhibe eder. Böylece hipotansiyona taşikardi cevabını baskılamış olur. Oluşturduğu sedasyonla orantılı olarak kardiyak parasempatik tonusu azaltır. Doza bağımlı olarak atropine kalp hızı cevabını baskılar. 10 mg/kg/saat propofol infüzyonu boyunca 30 µg/kg atropinin kalp hızını hastaların % 20'sinde dakikada 20 atımın üstünde artırırken propofol almamış hastaların %100'ünde kalp hızı artar. Propofolün atrial taşikardileri baskıladığı da gösterilmiştir (Sarı 2006).

Propofol infüzyonu ile yapılan anestezi idamesinde sistolik basınç, indüksiyon öncesi değerlerinin %20-%30 altında seyreder. İndüksiyon dozundaki propofölü takiben sistemik basınçta ortaya çıkan azalma, vazodilatasyon ve myokard depresyonunun sonucudur. Myokardial depresan etki hem de vazodilatasyon yapıcı özellik doza ve plazma konsantrasyonuna bağlı görünmektedir. Propofolün vazodilatasyon etkisi hem sempatik aktivitede azalma, hem de düz kaslardaki kalsiyum mobilizasyonu ile ilişkili görünmektedir. İndüksiyon dozundaki propofolden sonra kalp hızı belirgin olarak değişmez. Bu propofolün hipotansif cevaba taşikardi cevabını azalttığına veya ortadan kaldırdığına işaret eder. Propofolün sinoatriyal düğüm fonksiyonlarına veya normal artiyoventriküler ve aksesuar yolların iletimi üzerine direkt etkisi yoktur. Anestezi propofol ile idame

ettirildiğinde kalp hızı artabilir, azalabilir veya değişmeden kalabilir. Propofol infüzyonu myokardiyal kan akımını ve miyokardiyal oksijen tüketimini belirgin olarak azaltır (Yılmaz 2006).

2.1.4.d. Pankreas üzerine etkileri

Propofol uygulamasının komplikasyonu olarak nadir de olsa görülen pankreatitis için propofolün etiyoloji üzerindeki etkisi bir tartışma konusu oluşturmuştur. Short ve Young (2003) tarafından yapılan araştırmada 25 pankreatitis hastasında propofol ile pankreatitis arasındaki ilişki araştırılmış ve FDA'ya propofol ile pankreatitis arasında olası bir ilişkinin varlığı rapor edilmiştir.

Bir erkek hastada propofol ile yapılan anesteziden sonra pankreatitis gelişmiş ancak propofolden şüphelenilmediği için 17 gün sonra tekrar anestezi gerekli olduğu zaman tekrar propofol uygulanmış ve pankreatitisin nüks ettiği görülmüştür. Bu olgu gözlerin propofol üzerine çevrilmesine yol açmıştır. Propofol uygulaması sonrasında pankreatitis geliştiğinin bildirildiği başka bir rapor 1999 yılında Kumar ve ark. tarafından bildirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde bulunan bir kadın hasta propofol infüzyonuyla sedasyona alınmış ve 7 gün 12 mg/kg/saat dozunda toplam 26.5 g propofol almıştır. Hastada hipertrigliseridemi oluşmuş, pankreatitis gelişmiş ve propofol infüzyonu durdurulmuştur. Hastanın yükselmiş olan amilaz, lipaz ve trigliserid değerleri propofol uygulaması kesildikten sonraki bir hafta içinde normal sınırlarına dönmüştür. Hastaya 17 gün sonra trakeotomi revizyonu uygulamak için 200 mg propofol ile anestezi indüksiyonu yapılmıştır. Daha sonraki pankreatitis hipertrigliseridemi oluşmadan gelişmiş ve birkaç gün içerisinde pankreatitis iyileşmiştir.

Başka bir olgu sunumunda 35 yaşındaki sağlıklı bir erkekte, basit bir cerrahi uygulama için 15 dakikalık propofol anestezisi uygulanmış ve uygulamanın birkaç saat sonra akut pankreatitis geliştiği bildirilmiştir. Hastaya 3 hafta boyunca yoğun bakım ünitesinde solunum ve böbrek desteği gerekmiştir. Diğer bazı raporlarda da anestezi indüksiyonu için propofol dozunun uygulanmasının ardından pankreatitis

geliştiği rapor edilmiştir. Etiyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte bu reaksiyonlara propofolün yol açtığı giderek daha fazla kabul görmüştür (Leisure ve ark. 1996, Wingfield 1996, Kumar ve ark. 1999, Betrosian ve ark. 2001).

2.1.4.e. Diğer etkileri

Propofol, tiyopental gibi depolarizan ve non depolarizan ajanların ortaya çıkardığı nöromüsküler bloğu potansiyelize etmez. Propofolün uyarılmış kas cevabı üzerine hiçbir etkisi yoktur. Propofol malignant hipertermiyi tetiklemez ve bu gibi durumlarda muhtemelen tercih edilmesi gereken anestezi ajandır. Tek doz yapılan veya infüzyon halinde verilen propofol kortikosteroid sentezini ve ACTH'nın normal koşullarda salınımını etkilemez (Yılmaz 2006).

Emülsiyon halinde hazırlanmış olan formu hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonları değiştirmez. Bununla birlikte lipid emülsiyonu invitro koşullarda trombosit agregasyonu azaltır. Kullanılan formülüyle propofole bağlı anafaksi vakaları bildirilmiştir. Birden fazla ilaca karşı alerji tarif eden hastalarda, propofol dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (Berry ve ark. 1993, Sarı 2006).

Propofol serebral kan akımını, serebral metabolik oksijen tüketimini ve intrakranial basıncı azaltır, potent antikonvülzan etkileri vardır. Serebral otonöregülasyon anestezi süresince korunur. Potent bir antioksidan, antiinflamatuvar ve bronkodilatördür. Bu nedenle travmatik kafa yaralanmalarında, epileptik krizlerde, deliryum tremens, astım krizleri ve septik hastalarda kullanımını hızla artmaktadır (Yılmaz 2006).

2.1.5. Kullanım Alanları

2.1.5.a. İnsanlarda kullanımı

Anestezi indüksiyonu ve idamesi

Propofol farmakokinetiğinin sonucu olarak hızlı derlenme sağlar ve bu özelliği sayesinde barbitüratlara göre üstünlük kazanır. Propofol anestezi idamesinde aralıklı bolus dozlarda ya da sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. (Sarı 2006).

Propofolün bir saatten kısa süreli yüzeysel cerrahi uygulamalar için kullanıldığında hızlı derlenme ve bulantı ve kusma oluşturmama gibi avantajları vardır. Ama uzun süreli ya da major cerrahilerde propofol yalnızca indüksiyonda kullanıldığında derlenme hızı ve bulantı-kusma sıklığı tiyopental/izofluran anestezisinden sonra görülene eşittir (Sarı 2006).

Sedasyon

Propofol cerrahi işlem sırasında ve yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastaların sedasyonunda kullanılmaktadır. İnfüzyon süresinden bağımsız olarak, infüzyon sonlandırıldığında hızlı derlenme oluşturur. Sağlıklı bireylerde rejyonel anesteziyi desteklemek için gerekli sedasyon dozları genel anestezide gerekenin yarısı ya da daha azdır (Sarı 2006).

Geriatric ve ağır hastalarda gerekli infüzyon dozları önemli ölçüde düşüktür. Bu yüzden istenen etkiyi elde edebilmek için gereken dozlar bireysel olarak ayarlanmalıdır (Sarı 2006).

Fanard ve ark. (1988) tarafından yayımlanmış bir raporda üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan çocukların birkaçında

propofole bağlı ölümlerin olduğu bildirilmiştir. Bu nadir sendrom erişkinlerde de görülebilir. Yoğun bakım hastalarında propofol kullanımının potansiyel avantajı antioksidan özelliğe sahip olmasıdır (Sarı 2006).

Mekanik olarak ventile edilen hastalarda sedasyon sonlandırıldığında daha hızlı derlenme ekstubasyonun daha erken yapılabileceği anlamına gelir. Koroner arter bypass cerrahisinden sonra sedasyon amacıyla propofol ya da midazolam kullanıldığında istenmeyen kardiyovasküler değişikliklerin ve iskemik olayların sıklığı benzerdir. Propofol ayrıca hasta kontrollü sedasyonda da başarıyla kullanılmaktadır. Etkisinin daha hızlı ortaya çıkması ve kaybolması nedeniyle bu teknikte kullanıldığında midazolamdan daha iyi sonuçlar vermektedir (Sarı 2006).

2.1.5.b. Hayvanlarda kullanımı

Propofol anestezinin hem indüksiyon hem de idame aşamasında kullanılmaya uygun bir ilaçtır. Nörolojik ve kardiyak anestezide kullanımı da tavsiye edilmektedir. Propofol sadece intravenöz yolla uygulanır fakat uygulama sırasında yanlışlık ile damar dışına çıkacak olur ise, barbitüratlar gibi doku hasarına neden olmaz. Enjeksiyondan 20-60 saniye sonra arzu edilen anestezi derinliği oluşur. Propofolün kısa sürede etki göstermesi, merkezi sinir sisteminde kısa sürede etki meydana getirmesine bağlıdır. Etki süresinin kısa olması ilacın beyinden diğer dokulara yeniden dağılımının farklılığından kaynaklanır. (Thurman ve ark. 1996).

Anestezi süresi 3-5 dakika ara ile ilave edilen dozların uygulanması sonrasında uzatılabilir. Tek bir bolus enjeksiyondan sonra, hızla ve sakin indüksiyon sağlar ve takiben kısa sürede uyanma görülür. İnsanlarda sürekli infüzyon ya da tekrar eden bolus uygulamalarından sonra bile, uyanmanın sakin ve kısa sürede oluştuğu bildirilmiştir. Köpeklerde ise 30 dakikayı aşan sürelerde yapılan infüzyonun uyanma süresini uzatacağı vurgulanmıştır. Propofolün premedikasyon yapılmamış köpeklerdeki indüksiyon dozu 6-8 mg/kg İ.V.' dir. Sedasyon uygulamalarında ise doz 2-4 mg/kg İV olarak uygulanır (Topal 2005, Pekcan ve Koç 2010, Kürüm ve ark. 2013).

Günümüzde kullanımı gittikçe yaygınlaşan propofolün hızlı etkimesi, yarılanma ömrünün kısa olması (5-10 dakika), organizmada birikmemesi ve hızlı derlenme sağlaması kedi ve köpeklerde yaygın olarak kullanılmasını sağlamaktadır (Thurman ve ark. 1996, Sawyer 1998, Sarı 2006, Branson 2007, Beşaltı ve ark. 2011, Kaya ve ark. 2011).

Propofol kullanımında postanestezik kusma ve eksitasyonlu uyanma gibi komplikasyonların görülme ihtimali azdır. Premedikasyon yapılması bu ihtimali daha da azaltır (Topal 2005).

Sedasyon ve anestezi amacıyla kullanılan propofol tek bir bolus enjeksiyonu ya da sürekli infüzyon tarzında uygulanabilir. Propofolün bolus enjeksiyonlarının tekrarı ile ya da sürekli infüzyon uygulaması sureti ile anestezi süresinin uzatılması mümkündür. Uygulanacak miktar, kullanılan diğer premedikan, anestezik ve analjezik ilaçlara ve cerrahi uygulamanın oluşturacağı ağrının şiddetine göre değişir. Sürekli infüzyon 0.15-0.4 mg/kg/dk dozunda uygulanır. Tekrar eden bolus uygulamaları için ise, 0.5-2 mg/kg dozunda propofola ihtiyaç duyulur (Glowaski ve Wetmore 1999, Topal 2005, Branson 2007).

Anestezide volatil veya katı anestezik ilaçlar kullanılacaksa indüksiyon amacıyla propofol kullanılması güvenli bir yoldur. Propofol hızlı ve yüksek dozda verilirse apneye neden olabilir. Ancak yavaş olarak enjekte edildiğinde genellikle bir problem oluşmaz (Glowaski ve Wetmore 1999, Koç ve Sarıtaş 2004, Pekcan ve Koç 2010, Pekcan ve ark. 2010).

Kedi ve köpek gibi hayvanlarda daha sık olarak kullanılan propofol koyun, keçi gibi küçük ruminantlarda da basit cerrahi girişimler için veya inhalasyon anestezisinde indüksiyonu sağlamak ve entübasyon işleminin yapılabilmesi için kullanılmaktadır (Besalti ve ark. 2004, Pekcan ve ark. 2011, Kumandaş 2011, Besalti ve ark. 2011). Propofol sedatif-hipnotiktir ancak propofolün analjezik özelliğinin olmaması nedeniyle başka ilaçlarla kombine olarak kullanılması gereklidir (Topal 2005, Branson 2007, Pekcan ve ark 2010, Kürüm ve ark. 2013). Propofolün diğer anestezik maddelere göre üstün olan yanı, hem kedilerde hem de köpeklerde doz güvenlik sınırının geniş olmasıdır (Topal 2005, Beşaltı ve ark. 2011).

Propofol opioid, asepromazin veya α_2 reseptör agonistleri ile kombine kullanıldığında kısa süreli anestezi oluşturulduğunda; kastrasyon, kulak temizliği, ultrason muayeneleri, biyopsi ve küçük yaralarda dikiş uygulaması gibi birçok

uygulamanın yapılmasına olanak sağlar. Kronik akciğer hastalarında kısa sürede uyanmanın gerçekleşmesi de avantaj oluşturur. Düşük dozda uygulanan propofol ile üst solunum yolunun muayenesi yapılabilir (Mckelvey ve Hollingshead 1994, Topal 2005).

2.1.6. Yan etkiler ve kontrendikasyonlar

Propofol ile anestezi indüksiyonu sırasında bazı yan etkiler de görülebilir. Bunlar enjeksiyon esnasında ağrı, kas kontraksiyonları, apne, arteriel kan basıncında düşme ve nadiren de olsa propofolün enjekte edildiği toplar damarda tromboflebitir. Enjeksiyon esnasında ortaya çıkan ağrı, beniş çaplı venalar seçilerek diğer bir ifade ile küçük venlerin kullanılmasından kaçınılarak ve kullanılacak olan propofolün içine lidokain eklenerek önlenabilir (Kocabaş ve ark. 2001, Yılmaz 2006).

Propofol enjeksiyonunu takiben apne görülebilir. Propofol ile ortaya çıkan apnenin süresi çoğunlukla 30 saniyeden uzun sürer. İndüksiyon sırasında en sık görülen yan etki; sistemik kan basıncında meydana gelen düşmedir. Anestezinin hemen başlangıcında indüksiyona eklenecek olan opioidler, ortaya çıkan hipotansiyonu arttırlar, buna karşın enjeksiyonun yavaş yapılması, düşük doz kullanımı ve uygun olarak sıvı-elektrolit dengesi sağlanmış olan hastalarda kan basıncındaki düşme daha az olmaktadır (Sarı 2006, Yılmaz 2006, Pekcan ve Koç 2010). Pediatrik hastalarda propofolün 48 saatten uzun süre kullanımında ve yüksek dozlarında ($>66\mu\text{g}/\text{k}/\text{dk}$) laktik asidoz, bradikardi, lipidemi görülebilir.

Propofolün seyrek görülen bir komplikasyonu olan propofol infüzyon sendromu hem erişkinlerde hem de çocuklarda görülebilen myokard yetmezliği, metabolik asidoz ve rabdomiyolizis ile karakterize bir durumdur. Hiperkalemi ve böbrek yetmezliği de bu sendromda yer alır. Hipertrigliseridemi ve pankreatit sık olmayan komplikasyonlardır (Yılmaz 2006).

2.2. KÖPEKLERDE AKUT PANKREATİTİS

Pankreatitis en basit ifade ile “pankreasın yangılanması” durumudur, köpeklerde ekzokrin pankreas hastalıkları içinde en sık karşılaşılan hastalıktır. Akut pankreatitis ise, proteolitik ve lipolitik enzimlerin intraglandüler salınımı ve aktivasyonu sonucu, pankreas dokusunun yıkımlanması olarak tanımlanmaktadır (Kıran ve ark. 1997).

Akut pankreatitis, çoğunlukla köpeklerde bazen de kedi, sığır ve atlarda görülmektedir (Aytuğ ve Pekbilir, 1990; Şeker ve ark., 1995). Her yaştaki hayvanlarda görülebilir, ancak orta veya ileri yaşlı ve obez köpeklerde görülme insidensi daha yüksektir. Schnauzer, Poodle Yorkshire terrier gibi bazı ırklar pznkreatitise predispozedir (Mix ve Jones, 2006) .

Spontan pankreatitise neden olan başlıca faktörler; vücudun aşırı yağlanması, uzun süreli açlığı takiben beslenmenin yeniden başlaması, hiperlipoproteinemi ve abdominal yağ nekrozu, bazı diüretikler, azotiopirin, sülfonamid, tetrasiklin ve kortikosteroid gibi ilaçların kullanılması, parazitler ve viral enfeksiyonların komplikasyonu, pankreas kanalı obstrüksiyonu, duodenal salgıların pankreatik kanala retansiyonu, hiperparatiroidizme bağlı yaygın visseral hiperkalsinozis, karın bölgesi operasyonları ve abdominal travmalar, renal yetmezlikler ve işemidir (Şeker ve ark. 1995).

Anoreksi, dehidrasyon, bitkinlik, depresyon, bazen kusma, pis kokulu, yağlı, sulu dışkılama, karın ağrısı, sarılık, solunum güçlüğü, kan pıhtılaşma bozuklukları ve kardiyak aritminin akut pankreatitisin ilk beş günü içinde görülen klinik semptomlar olduğu, hastalığın beşinci gününden sonra belirtilerin şiddetinin azaldığı ve hayvanların klinik olarak normal göründükleri bildirilmektedir (Şeker ve ark. 1995).

Köpek akut pankreatitisinin etiolojisinde tam olarak açıklanamayan birçok nokta bulunmaktadır. Bunlardan bazıları obezite, yağlı yiyecekler, hiperlipidemi, travma, iskemi, şiddetli bağırsak hastalıkları, hiperkalsemi, sistemik enfeksiyonlar (örn: babesiosis), endokrin hastalıklar (örn: hiperadrenokortisizm, diabetes mellitus, hipotiroidizm), bazı toksinler (örn: örümcek zehiri, çinko) ve azathioprin, furosemid, aspirin, L-asparginaz, klorpromazin, glukantim, tetrasiklin, çinko ve hidroklorotiazid gibi bazı ilaçlar yer almaktadır. Glukokortikoidlerin pankreatitisin etiolojisindeki rolü tartışmalıdır (Mix ve Jones, 2006, Spillmann, 2008).

Köpeklerde pankreatitise bağlı klinik bulgular çok farklılık göstermektedir ve subklinik pankreatitlerden akut ölüme kadar geniş bir çerçevede dağılmaktadır. Klinik belirtiler anoreksi, kusma, halsizlik, abdominal ağrı, dehidrasyon, ishal ve sarılık gibi genel semptomlardır. Şiddetli vakalarda ateş, kardiovasküler şok, böbrek ve solunum yetmezliği, yaygın intravasküler koagulopati (DIC) ve çoklu organ yetmezliği (MODS) gibi sistemik klinik belirtilerle de başlayabilir (Steiner, 2008; Mix ve Jones, 2006; Steiner, 2006). Pankreastaki yangısal reaksiyonların prevalansının incelendiği bir nekropsis çalışmasında, köpeklerin % 64.4'ünde yangısal olaylara bağlı histolojik değişimler kaydedildiği ancak bu hayvanların hayatta iken hiçbir bulgu göstermedikleri bildirilmiştir (Mix ve Jones, 2006). Bir başka nekropsis çalışmasında ise (Steiner, 2006) ekzokrin pankreas bulgusu olan köpeklerin %59'unda pankreatitis olduğu saptanmıştır.

Akut pankreatitisin başlangıcında total lökosit sayısı ve hematokrit değerlerinde artış, serum amilaz ve lipaz düzeylerinde normal değerlere göre dört kat veya daha fazla yükselme dikkati çekmektedir. Normal değerlere göre serum amilazında 3-4 kat ve lipazında 2 kat artışların bile pankreatitis tanısının konulmasında tek başına yeterli olmadığı vurgulanmaktadır (Şeker ve ark. 1995). Akut pankreatitisli hastalarda serum amilaz ve lipaz düzeylerindeki artışın paralel olduğu ve bu değerlerin 8-10 gün içinde normal değerlere yaklaştığını belirten araştırmacılar vardır ancak, Strombeck ve ark. (1981) ile Parks (1977) serum lipaz düzeyindeki artışın amilaz düzeyindeki yükselişe göre daha yavaş ve uzun süreli olduğunu bildirmektedirler. Mia ve ark. (1978) ise, deneysel pankreatitis oluşturdukları 8 köpekten ikisinde lipaz, ikisinde amilaz düzeyinin daha uzun süre yüksek kaldığını, dördünde ise amilaz ve lipaz değerlerindeki artış ve düşüşlerin paralel seyrettiğinden söz etmektedirler. Pankreatitisin beşinci gününden sonra hemokonsantrasyonun ortadan kalktığı, ALP, ALT, AST ve bilirubin değerlerinde yükselmelerin dikkati çektiği bildirilmektedir.

Kan tablosunda trombositopeni, nötrofili ve anemi dikkati çekebilir (Mix ve Jones, 2006). Karaciğer enzim seviyeleri artabilir, azotemi, elektrolit dengesizliği, hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi, hipoglisemi veya hiperglisemi görülebilecek bulgulardandır. Dehidrasyona bağlı olarak –sekonder- hematokrit artışı tespit edilebilir (Mix ve Jones, 2006; Steiner, 2006). Bununla birlikte, bu testlerden hiçbirisi tek başına pankreatitis tanısı için spesifik değildir. Amilaz ve lipaz değerlerinin artması % 55 spesifiktir. Azotemi, ALT ve ALP

seviyelerindeki artış ve hipokalsemi görülebilecek biyokimyasal değişimlerdir. Radyografik ve ultrasonografik incelemelerle pankreatitisin kesin tanısı konulamaz.

Akut ve kronik pankreatitisin belirlenmesinde kullanılan çeşitli pankreatik parametreler vardır. Köpek tripsin-benzeri immunoreaktivite (cTLI), kanin α -2-makroglobulin, kanin α 1-proteaz inhibitörü, tripsin-kompleks, plazma veya idrar tripsinojen aktivasyon peptid (TAP), serum amilaz ve lipaz aktivitesi ve kanin pankreatik lipaz immunoreaktivite (cPLI) bunlardan bazılarıdır (Spillmann, 2008). TLI'nın hassasiyeti % 33, spesifitesi % 65'tir. cPLI'nın sensitivitesi % 82, spesifitesi % 96'dır (Steiner, 2006; Mix ve Jones, 2006).

Serumda amilaz ve lipaz aktivitesi çoğunlukla pankreasa bağlı olarak yükselir, fakat söz konusu enzimler başka organlardan da salınabildiği için spesitesi yoktur. Amilaz bağırsak, karaciğer, salgı bezleri ve kaslardan üretilmektedir. Lipaz ise aynı şekilde farklı organlardan salınabilmektedir (mide mukozası gibi). Bu yüzden diğer hastalıklarda örneğin hepatopatiler, diabetik ketoasidoz, neoplaziler ve dekzametazon gibi bazı ilaç uygulamalarından sonra bu enzimlerin serum aktivitesi yükselmektedir (Spillmann, 2008). Ayrıca her iki enzim de (amilaz ve lipaz) böbreklerden atılır, bu nedenle herhangi bir böbrek fonksiyon bozukluğunda da kan seviyelerinin yükselmesi beklenen bir sonuçtur. Serum lipaz aktivitesinin sensitivitesi % 55 ve spesifitesi % 73 iken, serum amilaz aktivitesinin sensitivitesi % 62 ve spesifitesi % 57'dir (Mix ve Jones, 2006; Steiner, 2006).

Kook ve ark. (2009), klomipramin uygulaması sonrasında bir köpekte pankreas geliştiğini ve buna bağlı olarak kanda amilaz, lipaz, cTLI değerlerinin yükselirken, kalsiyum değerinin düştüğünü bildirmişlerdir.

Mansfield ve ark. (2008) pankreatit teşhisi ile kliniğe getirilen köpeklerin prognozunun değerlendirilmesinde akut C-reaktif proteinin kullanılabilirliğini araştırmışlar ve pankreatitis durumunda C-reaktif protein seviyesinin yükseldiğini ancak prognozun belirlenmesinde güvenilirliğinin olmadığını kaydetmişlerdir.

Yapılan otopsi değerlendirmeleri incelendiğinde insanlarda pankreatitisin % 90'ında hastalığın subklinik geçtiği, tanısının konulmadığı görülmektedir. Bunun veteriner hekimliğinde de benzer biçimde olabileceğine dair raporlar vardır (Mix ve Jones, 2006; Steiner, 2006).

Günümüzde köpeklerde pankreatitisin teşhisinde kullanılan en spesifik ve hassas metod PLI ölçülmesidir. PLI'da serumdaki pankreas-spesifik lipaz ölçümü yapılır;

bu nedenle vücudun diğer yerlerinden köken alan lipaz ölçülmez. Pankreatik lipaz antijenik olarak tektir, bu nedenle vücudun diğer bölgelerinde üretilen lipazdan farklıdır. PLI'nın hassasiyeti pankreatitis için %80 spesifiktir. Günümüzde pankreatitis teşhisi için en iyi yoldur ancak sonucunun birkaç gün içinde çıkması klinikteki kullanımını kısıtlamaktadır (Steiner, 2006; Mix ve Jones 2006).

Bu güne kadar köpeklerde propofol uygulamasından sonra pankreatitis oluşumuna dair herhangi bir olgu raporu bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, kliniğimize getirilen ve çeşitli nedenlerle anesteziye alınan köpeklerde uygulanan propofolün pankreas üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada anamnez, fiziksel muayene ve tam kan sayımı sonucunda bir sağlık problemi olmadığı kanısına varılan, yaşları 6 ay ile 8 yaş arasında değişen (ortalama \pm standart sapma) (16.4 ± 9.7 ay), 7 dişi, 13 erkek olmak üzere toplam 20 adet köpek kullanıldı.Çalışmada deneklere herhangi bir cerrahi müdahalede bulunulmadı. Ağırlıkları 8 ile 30 kg (17.28 ± 6.69) arasında değişen köpeklerin ırk dağılımları şu şekilde idi: melez (n=16), pointer (n=2), setter (n=1) ve kangal (n=1). Kırıkkale üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından alınan 10/36 karar numaralı etik kurul onayı ile araştırmaya başlandı.

Bu araştırma, bir anestezi madde olan propofolün köpeklerde 1 saat boyunca uygulanması sonucu pankreas üzerinde herhangi bir etki oluşturup oluşturmadığının araştırılması amacıyla deneysel çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya alınan hayvanlara anestezi 2 saat öncesine kadar yemek ve su kısıtlaması yapılmadı. Deneklerin vena cephalica antebrachii'leri kateterize edildi. Propofol uygulamasından önce ilk kan örnekleri alındı. Hayvanlarda anestezi induksiyonu için 6-8 mg/kg propofol (6.4 ± 0.46) (Propofol %1, Fresenius Kabi, İsveç) vena cephalica antebrachii' den tek bir bolus halinde intravenöz yavaş enjeksiyon olarak uygulandı. Entübasyon için yeterli derinlikte anestezinin sağlanamadığı durumlarda köpeklere ek doz propofol uygulanarak verilen miktar kaydedildi. Yeterli derinlikte anestezi sağlandıktan sonra sternal pozisyonda yatırılan köpekler larengoskop (Adult Bizzorri – Guiffreda blade, USA) kullanılarak değişik kalınlıklarda (No: 6-8) kaflı entübasyon tüpleri ile (Bıçakçılar, Türkiye) entübe edildiler. Sağ lateral pozisyona yatırılan hayvanlara 2 lt/dk dozunda saf oksijen verilmeye başlandı. Akabinde hayvanlara bir saat boyunca alması gereken propofol infüzyon pompası kullanılarak uygulandı. Anestezi derinliği, palpebral refleks varlığı,ve derin ağrı duyumunun değerlendirilmesi ile kontrol edildi.

Spontan ventilasyonla bir saat stabil anestezi uygulanarak, anestezi süresince kalp ritmi, solunum sayısı ve vücut ısısı ölçümleri için monitörizasyon yapıldı. Monitörizasyon amacı ile Petaş KMA® 800 hastabaşı monitörü kullanıldı. Dile yerleştirilen pulse oksimetri probu ile kan oksijen saturasyonu (spO2) ve rektal

termometre ile vücut ısısı ölçüldü.

Bu arada belirli aralıklarla (propofol öncesi, propofol uygulanırken, anestezi bitiminde, anesteziden sonra 4. ve 24. saatlerde) v.cephalica antebrachii'den serum tüplerine alınan kan örnekleri 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Ependorflara alınan serum örnekleri analiz yapılacak güne kadar -20 °C de dondurularak saklandı.

Bir saat süren anestezi sonrasında infüzyon pompası kapatılarak hayvanlar uyanana kadar saf oksijen verilmeye devam edildi. Denekler sternal pozisyona gelene kadar gözetim altında tutuldular.

Serumda amilaz, lipaz, trigliserid, kalsiyum, glikoz düzeyleri ile aspartat aminotransferaz (AST), alkale fosfataz (ALP), Gamma-glutamil transferaz (GGT) aktiviteleri Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarlarında bulunan otoanalizör cihazında (Beckman Olympus AU680) ticari test kitleri (Beckman, ABD) ile belirlendi. cPLI analizleri ise IDEXX Laboratuvarlarında (IDEXX Laboratories, Inc. Maine USA) yapıldı.

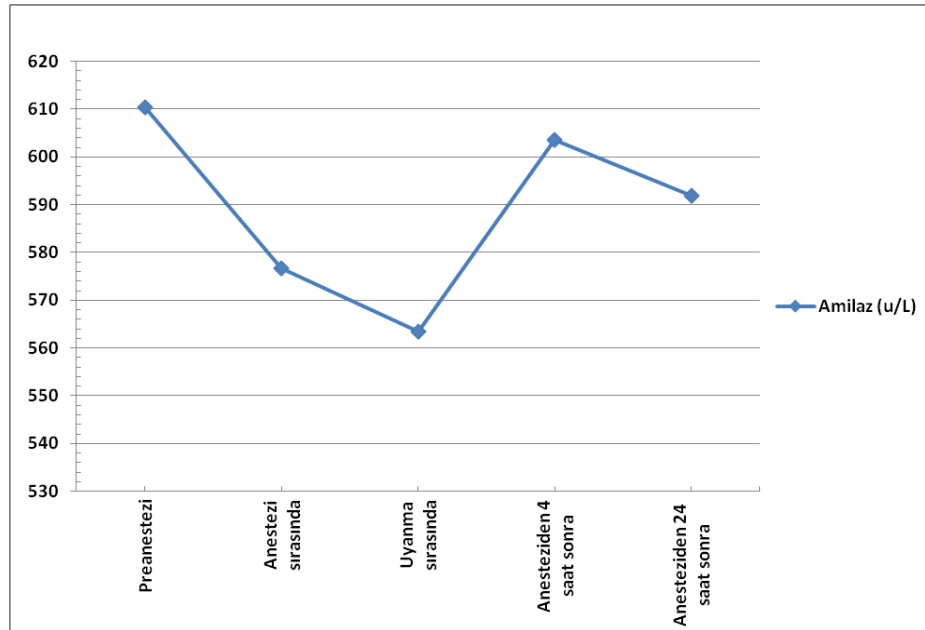
3.1. İstatistiksel Analiz

Elde edilen dataların dağılımlarının normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Sonrasında amilaz, lipaz, ALP, AST, trigliserit, GGT, glikoz ve kalsiyum için nonparametrik Friedman testi, kolesterol için ise tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi yapıldı. $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

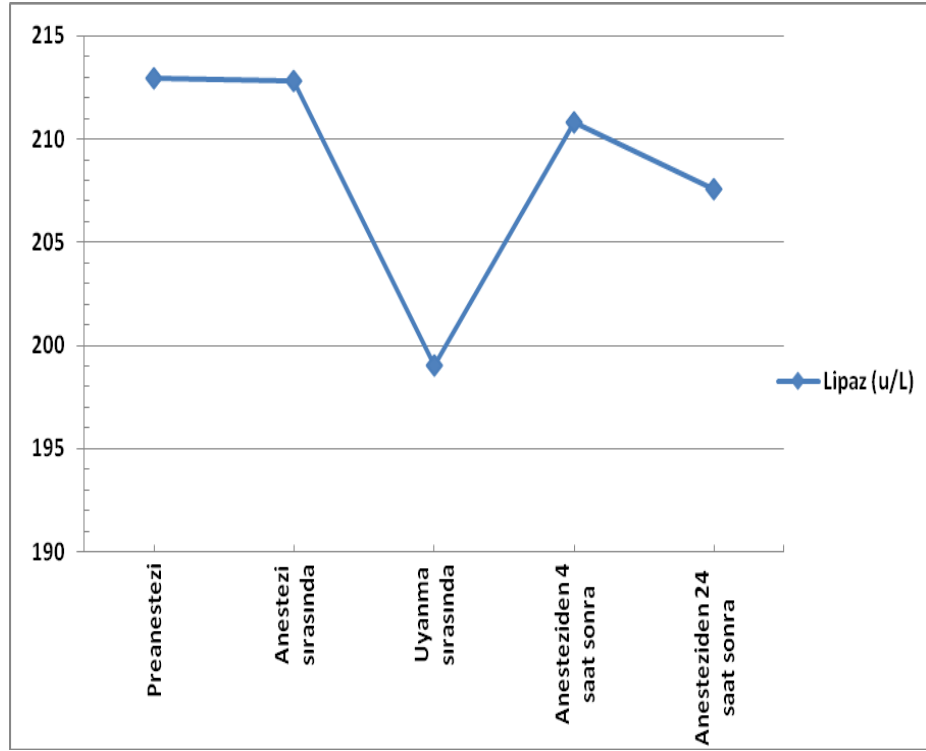
Çalışmada kullanılan köpeklerin fiziksel muayeneleri sonucunda çalışmaya engel teşkil edecek klinik bulguya rastlanmadı. Çalışmada propofolün köpeklere yavaş uygulanması ve entübasyon için yeterli derinlikte anestezi sağlandıktan sonra uygulamanın kesilmesi sonucu hiçbir köpekte propofol uygulamasının yan etkisi olan apne gözlenmemiştir.

Serum amilaz aktivitesinin propofol uygulaması ile beraber düşmeye başladığı ve en düşük değerin uyanma sırasında olduğu kaydedildi. Anesteziden 4 saat sonra kan amilaz değerlerinin preanestezideki sınırlara yaklaştığı belirlendi. Tüm zaman aralıklarındaki kan amilaz değerleri referans sınırlar arasında bulunurken zamanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Zamanlara göre kan amilaz değerleri şekil 1’de verilmiştir.



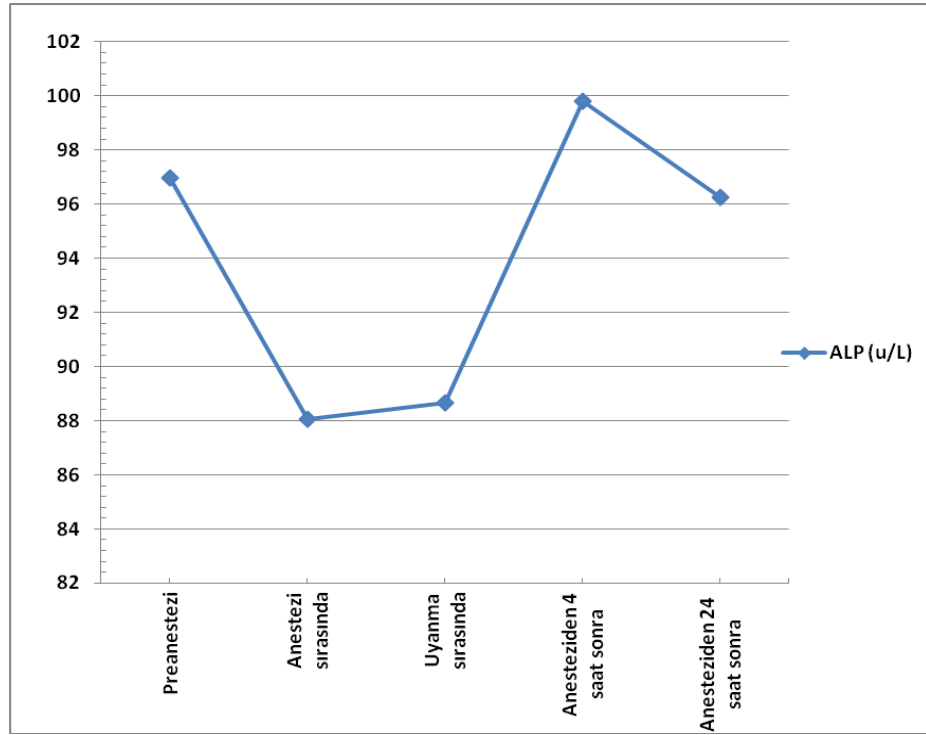
Şekil 1: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki amilaz düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 226-1063 u/L).

Yapılan kan analiz sonuçlarında lipaz aktivitelerinde en düşük değerin anesteziden uyanma sırasında olduğu ve anesteziden 4 saat sonra tekrar preanesteziye yakın değerlere yaklaştığı belirlendi. Tüm zaman aralıklarındaki serum lipaz aktiviteleri referans sınırlar arasında bulunurken zamanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.042$). Buna göre değişik zaman aralıklarında alınan kanlardan elde edilen serum lipaz aktiviteleri şekil 2’de verilmiştir.



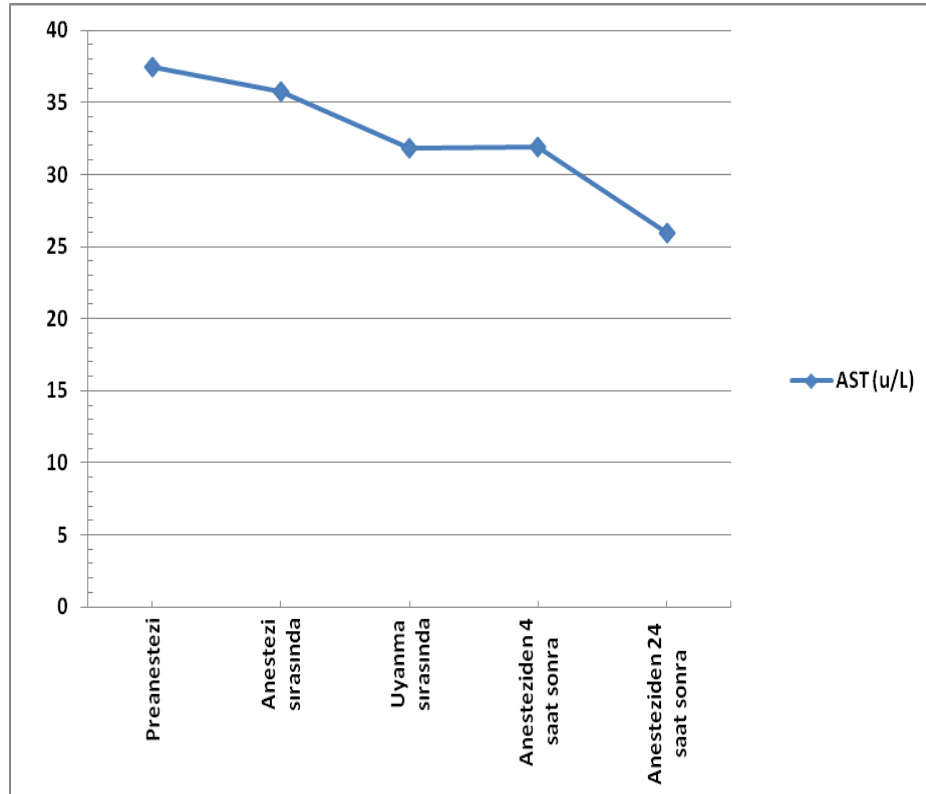
Şekil 2: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki lipaz düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 77-695 u/L).

Yapılan kan analiz sonuçlarına göre serum ALP aktivitelerinin anestezi sırasında düştüğü, uyanmayı takiben preanesteziye sınırlara yaklaştığı belirlendi. Tüm zaman aralıklarındaki serum ALP aktiviteleri referans sınırlar arasında bulunurken zamanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Buna göre değişik zaman aralıklarında alınan kanlardan yapılan serum ALP aktiviteleri şekil 3’de verilmiştir.



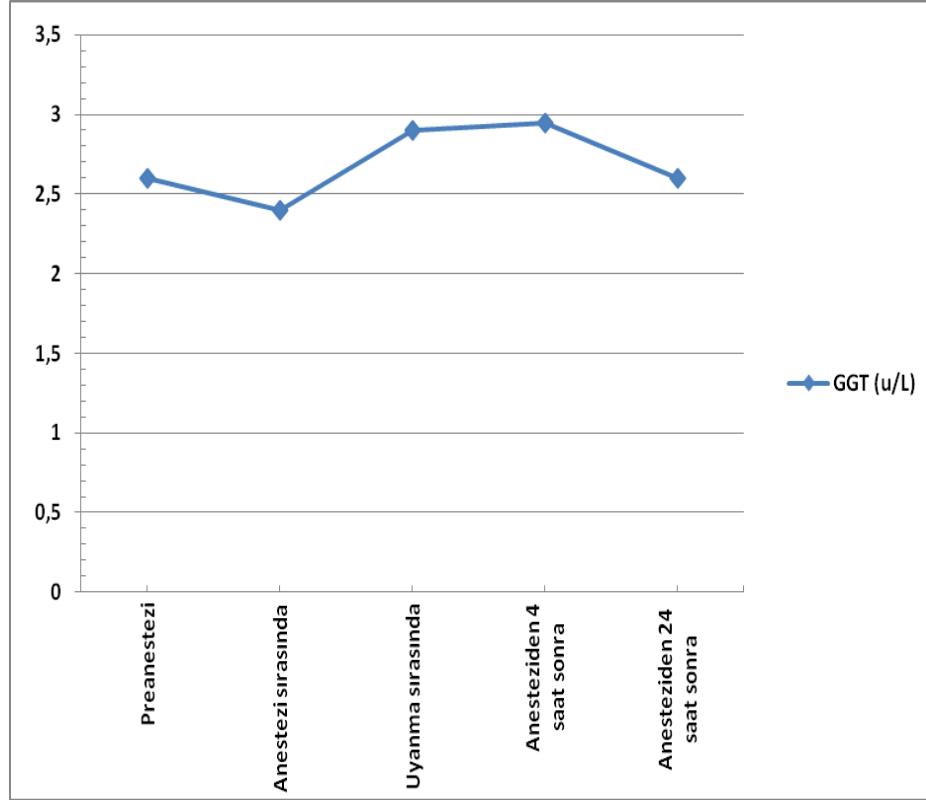
Şekil 3: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki ALP düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 1-114 u/L).

Kan analiz sonuçlarına göre serum AST aktivitelerinin propofol uygulaması ile düşmeye başladığı ve en düşük değerlerin 24 saat sonra olduğu tespit edildi. Tüm zaman aralıklarındaki serum AST aktiviteleri referans sınırlar arasında bulunurken zamanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0.34$). Buna göre değişik zaman aralıklarında alınan kanlardan elde edilen serum AST aktiviteleri şekil 4’de verilmiştir.



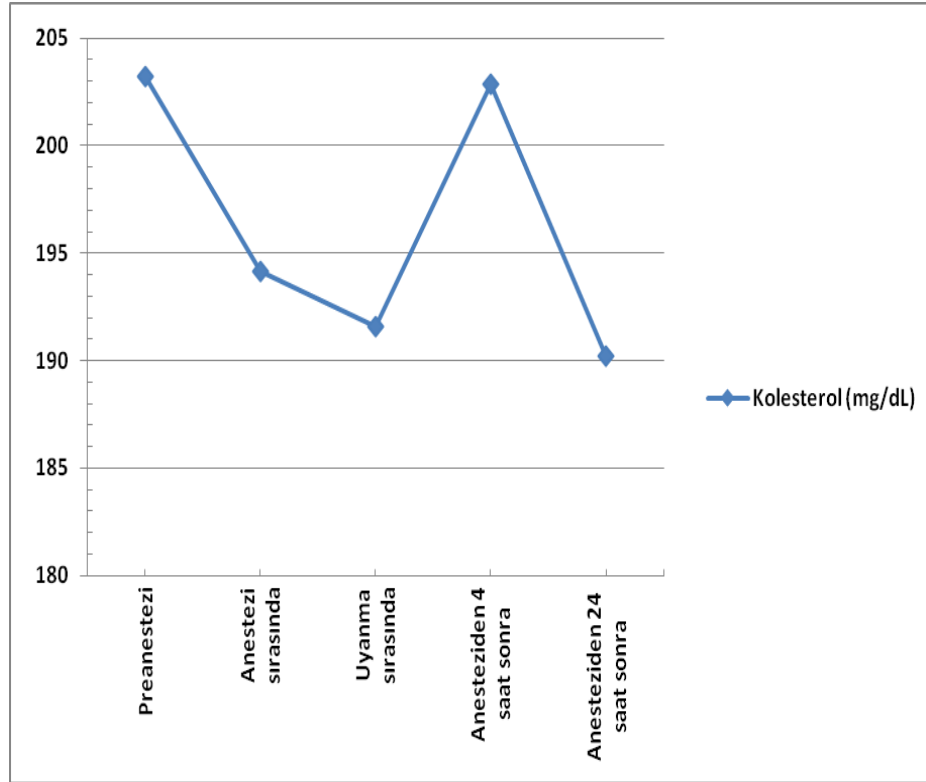
Şekil 4: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki AST düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 8.9-49 u/L).

Serum GGT aktiviteleri tüm çalışma döneminde referans sınırlar arasında bulunurken zaman içindeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Buna göre değişik zaman aralıklarında alınan kanlardan elde edilen serum GGT aktiviteleri şekil 5’de verilmiştir.



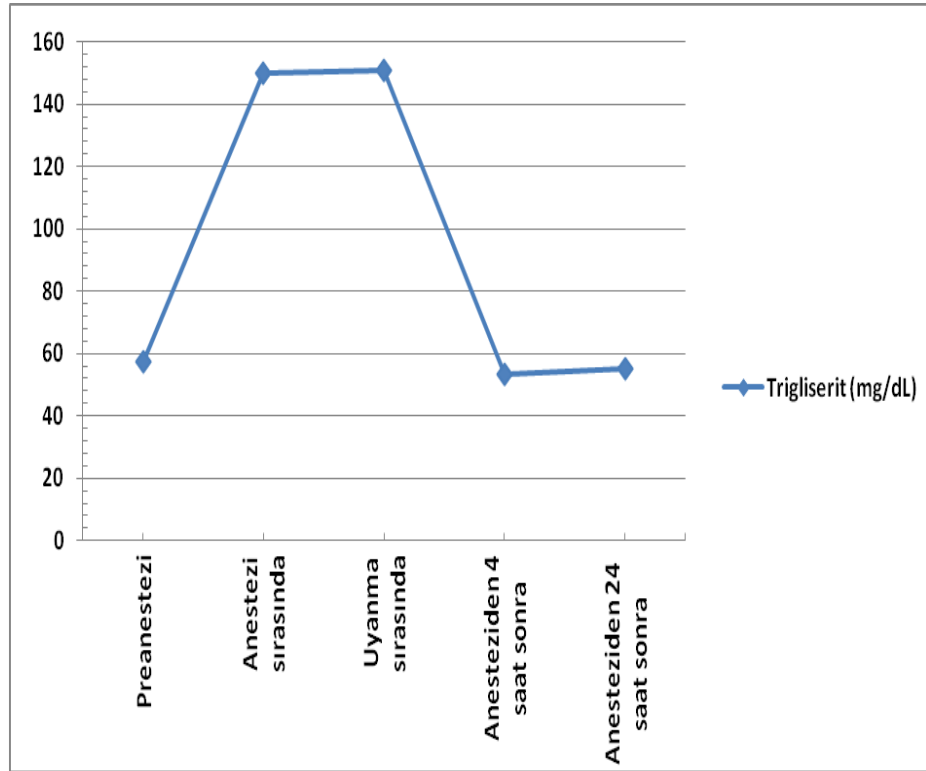
Şekil 5: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki GGT düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 1-9.7 u/L).

Yapılan kan analiz sonuçlarına göre serum kolesterol düzeyinin propofol uygulaması ile beraber düştüğü ve anestezi uygulanmasının kesilmesi ile beraber tekrar yükseldiği görülürken en düşük değerin anestezi sonrası 24. saatte olduğu tespit edildi. Tüm zaman aralıklarındaki serum kolesterol değerleri referans sınırlar arasında bulunurken zamanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Buna göre değişik zaman aralıklarında alınan kanlardan elde edilen serum kolesterol değerleri şekil 6’de verilmiştir.



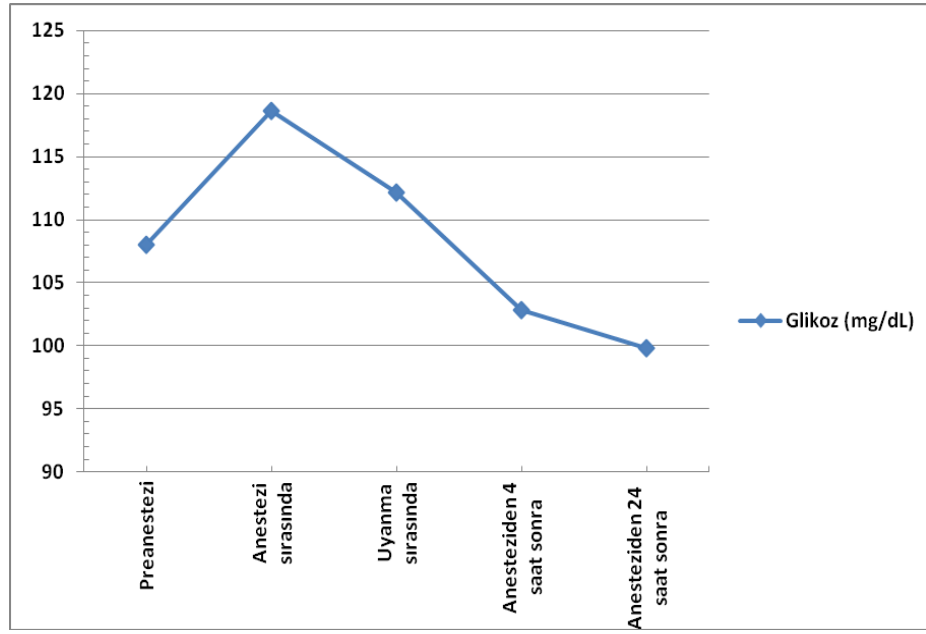
Şekil 6: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki kolesterol düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 135-278 mg/dl).

Yapılan kan analiz sonuçlarına göre serum trigliserit değerlerinin propofol uygulanması ile beraber yükseldiği ve ilacın kesilmesini takiben 4 saat içinde preanesteziye sınırlara yaklaştığı belirlendi. Serum trigliserit düzeylerinde zamanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.01$). Buna göre değişik zaman aralıklarında alınan kanlardan elde edilen serum trigliserit değerleri şekil 7’de verilmiştir.



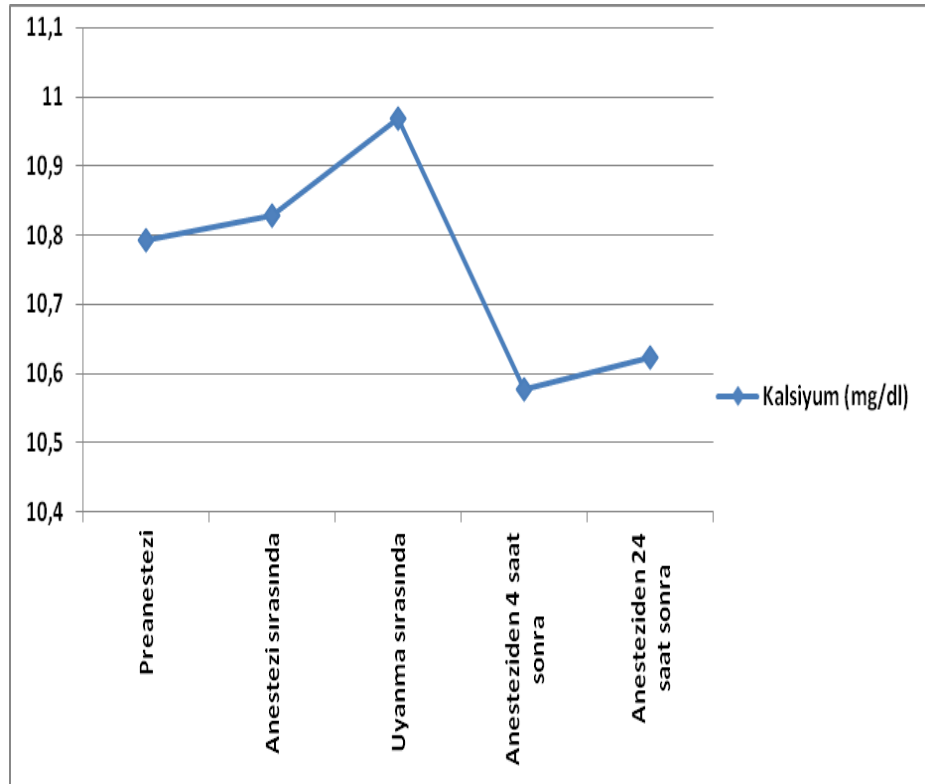
Şekil 7: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki trigliserit düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 50-100 mg/dl).

Kan analiz sonuçlarına göre kan glikoz değerlerinin anestezi sırasında yükseldiği, uyanma ile beraber preanesteziye yakın sınırlara yaklaştığı belirlendi. Tüm zaman aralıklarındaki kan glikoz değerleri referans sınırlar arasında bulunurken zamanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p \leq 0.01$). Buna göre değişik zaman aralıklarında alınan kanlardan yapılan kan glikoz değerleri şekil 8’de verilmiştir.



Şekil 8: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki glikoz düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 76-119 mg/dl).

Yapılan kan analiz sonuçlarına göre serum kalsiyum değerlerinin propofol uygulanması ile beraber yükseldiği ve ilacın kesilmesini takiben 4 saat içinde ve sonraki 24 saat içinde en düşük seviyelerde bulunduğu ancak tüm zaman aralıklarındaki serum kalsiyum değerleri referans sınırlar arasında bulunduğu tespit edildi. Zamanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Buna göre değişik zaman aralıklarında alınan kanlardan yapılan serum kalsiyum değerleri şekil 9’da verilmiştir.



Şekil 9: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki kalsiyum düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 8.7-11.8 mg/dl).

Yapılan kan analiz sonuçlarına göre kan cPLI değerleri bir köpek dışındaki diğer hayvanlarda tüm zaman aralıklarında referans sınırlar içinde kalmıştır. Bir köpekte ise anesteziden 4 saat sonra alınan kanda cPLI seviyesi 206 $\mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiş ancak 24 saat sonunda alınan kanda 84 $\mu\text{g/L}$ 'ye inmiştir. Buna göre değişik zaman aralıklarında alınan kanlardan yapılan kan cPLI değerleri tablo 1'de verilmiştir.

cPLI (0 - 200 $\mu\text{g/L}$)	Preanestezi	Anesteziden 4 saat sonra	Anesteziden 24 saat sonra
Köpek 1	33	<30	38
Köpek 2	<30	<30	36
Köpek 3	<30	<30	<30
Köpek 4	125	111	72
Köpek 5	<30	<30	<30
Köpek 6	38	94	<30
Köpek 7	<30	<30	<30
Köpek 8	<30	<30	<30
Köpek 9	<30	47	<30
Köpek 10	50	35	<30
Köpek 11	<30	<30	<30
Köpek 12	<30	<30	<30
Köpek 13	<30	<30	<30
Köpek 14	135	<30	63
Köpek 15	83	33	87
Köpek 16	<30	<30	<30
Köpek 17	32	<30	<30
Köpek 18	178	206	84
Köpek 19	<30	<30	<30
Köpek 20	<30	<30	<30

Tablo 1: Köpeklerden çeşitli zamanlarda alınan kanlardaki cPLI düzeylerinin ortalaması (Referans aralık 0-200 $\mu\text{g/L}$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bolus tarzında propofol uygulamalarından sonra sıklıkla karşılaşılan yan etki apnedir. (Lerche ve ark. 2000, Günay ve Balıkçı 2001, Branson, 2007, Mohamadnia ve ark. 2008). Musk ve ark. (2005) yaptığı bir araştırmada propofolü köpeklere 4 farklı dozda uygulamış ve yüksek dozların apneye daha çok neden olduğunu kaydetmişlerdir. İndüksiyon amacı ile uygulanan propofolün yavaş uygulandığı takdirde apneye neden olmadığını bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (Martin ve ark. 2001, Murrell ve ark. 2005, Kürüm ve ark. 2013). Bu çalışmada hiçbir hayvanda apne görülmemesi propofolün yavaş uygulanmasına ve entübasyon için yeterli derinlikte anestezi sağlandıktan sonra uygulamanın kesilmesine bağlanmıştır (Sawyer 1998, Branson 2007, Musk ve Flaherty 2007, Beier ve ark. 2009, Gimenes ve ark. 2011).

Premedikasyon uygulanmayan köpeklere anestezi amacı ile uygulanacak propofol dozu 5-8 mg/kg'dır (Watkins ve ark., 1987). Bu çalışmada köpeklere indüksiyon amacı ile uygulanan ortalama propofol dozu 6.4 mg/kg olmuştur. Bu doz premedikasyon yapılmamış diğer pekçok çalışmalarla paralellik göstermektedir (Watkins ve ark., 1987, Smith ve ark. 1993).

Gottschling ve arkadaşları (2005), MR görüntüleme öncesinde ortalama yaşları 67 aylık olan 40 çocuğa kısa süreli sedasyon amacı ile propofol uygulamış ve serum trigliserit ve pankreas enzimlerini değerlendirmişlerdir. Sedasyon öncesi ve sedasyondan 4 saat sonra alınan kan örneklerinin sonuçları karşılaştırıldığında, serum lipaz ve trigliserit değerlerinde kayda değer bir artış gözlerken, uygulama sonlandırıldıktan sonra değerlerin normale döndüğünü kaydetmişlerdir. Serum amilaz değerinde ise önemli bir değişim gözlememişlerdir. Bu çalışmada ise kan trigliserit düzeyi anestezi sırasında yükselirken lipaz ve amilaz değerinin düştüğü, anesteziden 4 saat sonra preoperatif düzeye tekrar geldiği kaydedilmiştir.

Bustamante ve Appachhi'nin (2006) raporunda propofol ile anesteziye aldıkları bir hastada hipertrigliseridemi nedeniyle pankreatitis olduğu bildirilmiş ve pankreatitis ile propofol arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Cockshott ve arkadaşları (1992) köpeklerin 4-6 saat boyunca propofol ile anesteziye alındıklarında kan trigliserit düzeylerinin yükseldiği ancak herhangi bir yan etki olmadığını

kaydetmişlerdir. Bu araştırmada da anestezi sırasında trigliserit düzeyinde yükselme görülürken, anestezi uygulamasının sonlanmasından 4 saat sonra yapılan kan analizlerinde ölçülen değerler preoperatif düzeylere inmiştir. Propofol uygulaması bir saat süre ile sınırlandırıldığı için köpeklerin hipetrigliseridemi süresi 4 saat süre ile sınırlı kalmıştır. Propofolün kısa süreli uygulamasının klinik açıdan pankreas üzerine negatif bir etkisinin olmadığı kanaatine varılmıştır.

Short ve Young (2003), 51 yaşında pnemoni hastalığı nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan bir hastaya sedasyon amacıyla 7 gün süre ile propofol uygulamış ve 7. günün sonunda pankreatitis tanısı konulmuştur. Bu hastanın yapılan kan analizlerinde serum amilaz, lipaz ve trigliserid değerlerinin yükseldiği gözlenmiştir. Pankreatitisin, propofol kaynaklı olduğunu düşünmediklerinden 17 gün sonra trakeostomi revizyonu için tekrar propofol ile anesteziye aldıklarında pankreatitisin nüks ettiğini bildirmişler ve nedenini propofol kullanımına bağlamışlardır. Bu çalışmada ise 1 saat süreyle hayvanlara propofol uygulanmasına rağmen kan trigliserit düzeyi anestezi sırasında yükselirken lipaz ve amilaz değerinin düştüğü, anesteziden 4 saat sonra preoperatif düzeye tekrar geldiği kaydedilmiştir. Ayrıca pankreatitisin klinik bulgularından olan kusma, karın ağrısı ve mide bulantısına hiçbir köpekte rastlanılmamıştır.

Laboratuvar testlerinin güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada (Calmarza ve Cordero 2011) preanalitik hataların, toplam laboratuvar hatalarının yarısından çoğunu oluşturduğu ve pekçok laboratuvar test sonuçlarını ciddi oranda değiştirdiği vurgulanmıştır. Söz konusu hatalar; hemoliz, hiperbilirubinemi, ve serum bulanıklığı olarak belirtilmiş ve bulanık serumlarda lipid komplekslerin ayrılması için ultrasantrifügasyon yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Propofol yağlı bir emülsiyon olduğu için bu çalışmada da propofol uygulandıktan sonra, özellikle de anestezi ve uyanma sırasında alınan kanların serumlarında bulanıklık tespit edilmiş ve analiz sonucunda da hipertrigliseridemi bulunmuştur.

Günümüzde köpeklerde pankreatitisin teşhisinde kullanılan en spesifik ve hassas metod PLI ölçülmesidir. PLI'da serumdaki pankreas-spesifik lipaz ölçümü yapılır; pankreatik lipaz vücudun diğer bölgelerinde üretilen lipazdan farklıdır. PLI'nın hassasiyeti pankreatitis için %80 spesifiktir (Steiner, 2006; Mix ve Jones 2006). Bu çalışmada da köpeklere özel olarak üretilmiş olan PLI analizi yapılarak pankreatik kökenli lipazın değerlendirilmesi yapıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir

fark tespit edilmemiştir. Idexx laboratuvarlarının cPLI için kullandığı referans sınır 0-200 µg/L arasındadır. Bunun üzerindeki değerler şüpheli (201-399 µg/L) veya pankreatitis olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada bir köpek dışındaki diğer hayvanlarda cPLI seviyesi normal sınırlar içinde kalmıştır. Bir köpekte ise anesteziden 4 saat sonra alınan kanda cPLI seviyesi 206 µg/L olarak tespit edilmiş ancak 24 saat sonunda alınan kanda 84 µg/L'ye inmiştir. cPLI'nın yüksek tespit edildiği durumlarda hayvanın klinik tablosu ile birlikte kan analizinin tekrarlanması önerilmektedir. Bu hayvanda da 4 saat ve sonrasında yapılan klinik muayenelerde herhangi bir pankreatitis tablosu tespit edilmemiş ve 24 saat sonra alınan kandan yapılan inceleme sonucunda cPLI seviyesinin referans aralıklar içerisine geldiği tespit edilmiştir.

Pankreatitis teşhisi için en iyi method cPLI ölçümüdür, ancak sonucunun birkaç gün içinde çıkması klinikteki kullanımını kısıtlamaktadır (Steiner, 2006; Mix ve Jones 2006). Yurdumuzda henüz bu analizin ölçümünün yapılamaması kullanımını daha da kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak, sağlıklı hayvanlarda kısa süreli anestezi amacı ile propofol kullanılmasının herhangi bir komplikasyona neden olmayacağı, ancak pankreatitis riskli ya da şüpheli hayvanlarda anestezi yapılmasının gerektiği durumlarda propofol uygulanmamasının daha uygun olacağı, ayrıca serum trigliserit düzeyinin yükselmesine neden olduğu için kan biyokimyasal analizlerde hipertrigliseridemiden etkilenecek parametrelerin değerlendirilmesinde bu durumun göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- AYTUĞ N, PEKBİLİR A (1990) Deneysel olarak pankreatitis oluşturulan köpeklerde serum amilaz ve lipaz düzeylerinin belirlenmesi üzerine bir araştırma. U.Ü. Vet. Fak. Der., 8-9, 199-205.
- BASU S, MUTSCHLER DK, LARSSON AO (2001) Propofol (Diprivan-EDTA) counteracts injury and deterioration of the arterial oxygen tension during experimental septic shock. *Resuscitation* 50, 341-348.
- BEİER SL, DE ARAUJO AGUIAR AJ, VIANNA PT, MATTOSO CR, MASSONE F (2009) Effect of remifentanil on requirements for propofol administered by use of a target-controlled infusion system for maintaining anesthesia in dogs. *Am J Vet Res* 70, 703-709.
- BERRY CB, GILLESPIE T, HOOD J (1993) Growth of microorganisms in solution of intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* ,48(1), 30-2.
- BESALTI O, PEKCAN Z, VURAL SA (2004) Lipoma as a possible cause of perineal hernia in a dog. *Indian Vet J*, 81, 1392-1393.
- BESALTI O, PEKCAN Z, CALISKAN M, AYKUT G (2011) A retrospective study on traumatic diaphragmatic hernias in cats. *Ankara Univ Vet Fak Derg.*58, 175-179.
- BETROSİAN AP, BALLA M, PAPANİKOLAOU M (2001) Postoperative pancreatitis after propofol administration. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45, 1052.
- BRANSON KR (2007) İnjektable and Alternative Anesthetic Techniques. Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, Editörler; Tranquili WJ, Thurman JC, Grimm KA. 4. baskı. Black well publishing, Iowa, P:273-299.
- BUSTAMANTE SE, APPACHİ E (2006) Acute pancreatitis after anesthesia with propofol in a child with glycogen storage disease type IA. *Pediatric Anesthesia*.16, 680-683.
- CALMARZA P, CORDERO J (2011) Lipemia interferences in routine clinical biochemical tests. *Biochemia Medica*, 21 (2), 160-166.
- CECHETTO DF, DİAB T, GİBSON CJ, GELB AW (2001) The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg.*92, 934-942.
- COCKSHOT ID, DOUGLAS EJ, PLUMMER GF, SİMONS PJ (1992) The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica*,22, 369-375.

- FANARD L, VAN STEENBERGE A, DEMEIRE X, VAN DER PUYL F (1988) Comparison between propofol and midazolam as sedative agents for surgery under regional anaesthesia. *Anaesthesia*.43(Suppl), 87-89.
- GIMENES AM, AGUIAR AJA, PERRI SHV, NOGUEIRA GP (2011) Effect of intravenous propofol and remifentanil on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. *Vet Anaesth Analg* 38, 54-62.
- GLOWASKI MM, WETMORE LA (1999) Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia. *Clinical Tecnicl in Small Animal Practice*, 14, 1, 1-9.
- GOTTSCHLING S, MEYER S, KRENN T, KLEINSCHMIDT S, REINHARD H, GRAF N, SHAMDEEN GM (2005) Effects of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and triglyceride levels in children. *Anaesthesia*.60, 660-663.
- GÜNAY C, BALIKCI E (2001) Köpeklerde isofluran ve propofol anesteziklerinin bazı klinik ve elektrokardiyografik (EKG) bulgular üzerine etkilerinin karşılaştırılması, *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 7(1), 87-93.
- KAY B, ROLLY G (1977) I.C.I 35868 A new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg.* 28, 303-316.
- KAYA M, PEKCAN Z, ŞEN Y, BOZTOK B, ŞENEL OO, BUMİN A (2011) Effects of short-acting anaesthetics on haemodynamic function as determined by Doppler ultrasonography in rabbits. *Kafkas Univ Vet Kak Derg.*, 17(5), 713-719.
- KIRAN MM, ÇANKAYA H, HATIPOĞLU F (1997) Köpeklerde deneysel akut pankreatitiste klinik-patolojik ve patolojik incelemeler. *Vet Bil Derg.*13,2,149-157.
- KOCABAŞ S, ERİŞ O, AKSU H, AKDENİZ F (2001) Rejyonel anestezide propofol sedasyonunun hemodinamik, solunumsal ve kognitif işlevlere etkisi. *Ege Tıp Dergisi*,40(2), 111-6.
- KOÇ B, SARITAŞ KZ (2004) Genel Anestezi. Veteriner Anesteziyoloji ve Reaminasyon , *Medipress A.Ş., Malatya*, S:85-103.
- KOOK PH, KRANJC A, DENNLER M, GLAUS TM (2009) Pancreatitis associated with clomipramine administration in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 50, 95-98.
- KUMAR AN, SCHWARTZ DE, LİM KG (1999) Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest*. 115, 1198-1199.
- KUMANDAŞ A (2011) Ankara keçilerinde spontan ventilasyon esnasında sevofloran ile izofloranın

kardiovasküler ve kardiopulmoner sistem üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Anabilim Dalı, Doktora tezi.

KÜRÜM K, PEKCAN Z, KALENDER H, KUMANDAŞ A, MUTAN OC, ELMA E (2013) Comparison of propofol-remifentanil and propofol-entanyl anesthesia during ovariohysterectomy in dogs. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 19(Suppl-A), A33-A40.

LEISURE GS, O'FLAHERTY J, GREEN L (1996) Propofol and acute pancreatitis. *Anesthesiology* , 84, 224-227.

LERCHE P, NOLAN AM, REID J (2000) Comparative study of propofol or propofol and ketamine for the induction of anesthesia in dogs. *Vet Rec* 146, 571-574.

MANSFIELD CS, JAMES FE, ROBERTSON JD (2008) Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *JAVMA.* 233, 936-944.

MARTIN FM, LIMA JR, EZQUERRA LJ, CARRASCO MS, GARGALLO JU (2001) Prolonged anesthesia with desflurane and fentanyl in dogs during conventional and laparoscopic surgery. *J Am Vet Med Assoc* 219, 941-945.

MCKELVEY D, HOLLINGSHEAD KW (1994) Small Animal Anesthesia. *Second Edition, Mosby, London.*

MİA AS, KOGER BS, TIERNEY MM (1978) Serum values of amylase and pancreatic lipase in healthy mature dogs and dogs with experimental pancreatitis. *Am J Vet Res.*, 39, 965-969.

MİX K, JONES C (2006) Diagnosing acute pancreatitis in dogs. *Compendium.* March:226-233. Erişim:[http://www.idexx.com/pubwebresources/pdf/en_us/smallanimal/education/dx-acute-pancreatitis-in-dogs-032006compendium.pdf]. Erişim tarihi: 25.03.2010.

MOHAMADNIA AR, SHAHBAZKIA H, AKHLAGHI M, SHAHROKHI M, SABERIN L (2008) Clinical evaluation of repeated propofol total intravenous anesthesia in dogs. *Pak J Biol Sci* 11, 1820-1824.

MURRELL JC, VAN NOTTEN RW, HELLEBREKERS LJ (2005) Clinical investigation of remifentanil and propofol for the total intravenous anesthesia of dogs. *Vet Rec* 156, 804-808.

MUSK GC, PANG DSJ., BETHS T, FLAHERTY DA (2005) Target-controlled infusion of propofol in dogs – evaluation of four targets for induction of anesthesia. *Vet Rec* 157, 766-770.

MUSK GC, FLAHERTY DA (2007) Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanil for anesthesia of a dog with patent ductus arteriosus. *Vet Anaesth Analg* 34, 359-364.

ÖKTEN F, İNAN S, KURTİPEK O (1994) Total İntravenöz Anestezi (TİVA) Propofol+Fentanil ve Propofol+Ketamin kombinasyonlarının değerlendirilmesi. *Anestezi Dergisi*, 2(3) 135-140.

PARKS IL (1977) Acute pancreatitis. 973.977. In: Kirk R.W. (Ed.) Current Veterinary Therapy VI Small Animal Practice. W.B. Saunders Company. Philadelphia.

PEKCAN Z, ŞİRİN YY, ERGİN E, BEŞALTI Ö (2008) Üç köpekte insülinoma. *Veteriner Cerrahi Dergisi* 14(2), 19-22.

PEKCAN Z, KOÇ B (2010) The postoperative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Vet. Anaest. & Analg.* 37, 557-565.

PEKCAN Z, BESALTI O, SIRIN YS, CALISKAN M (2010) Clinical and surgical evaluation of perineal hernia in dogs: 41 cases. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 16(4), 573-578.

PEKCAN Z, ÇINAR M, GÜRKAN M, KUMANDAŞ A (2011) Ankara keçilerinde propofol ve izofloran anestezisinin oksidatif stres üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 6(3), 217-222.

RAFTERY S, SHERRY E (1992) Total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting. *Can. Journal of Anaesth*, 39, 37-40.

SARI R (2006) Tip 2 Diabetik hastalarda etomidat ve propofolün anestezi induksiyonunda hemodinamik ve endokrin etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği. Şef Dr. Gülşen Bican. Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Sinan Uzman. İstanbul.

SAWYER DC (1998) İnjektabel anesthetics. *Applied animal Behaviour Science*, 59, 171-181.

SHORT T.G, YOUNG Y (2003) Toxicity of intravenous anaesthetics. *Best Practice&Research Clinical Anaesthesiology*.17, 1,77-89.

SMITH JA, GAYNOR JS, BEDNARSKI RM, MUIR WW (1993) Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J. Am Vet Med Assoc* 202, 1111-1115.

SPİLLMANN T (2008) Canine pancreatitis.

Erişim:[<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2008&PID=23846&O=Generic>]. Erişim tarihi: 10.03.2010.

STEİNER JM (2006) Is it pancreatitis?. *Veterinary Medicine*.
Erişim:[<http://veteirinarymedicine.dvm360.com/vetmed/Medicine/ArticleStandart/Article/detail/313764>]. Erişim tarihi:01.04.2010.

STEİNER JM (2008) New Concepts in Canine Pancreatitis.
Erişim:[<http://www.hcvma.org/notes/SpeakerNotesJorgSteiner.pdf>]. Erişim tarihi: 03.04.2010.

STROMBECK DR, FARVER T, KANEKO JJ (1981) Serum amylase and Iipase activities in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Am J Vet Res*.42, 1966-1970.

ŞEKER Y, ALKAN Z, KURTDEDE A, SARICA A, BUMİN A, VURAL SA (1995) Köpeklerde deneysel akut pankreatitide klinik, hematolojik, biyokimyasal, ultrasonografik, patolojik bulgular ve sağaltım. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*. 42,461-471.

THURMAN JC, TRANQUİLİ WS, BEENSON GJ (1996) Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. Third Edition. Williams and Wilkins. Baltimore.

TOPAL A (2005) Veterinary Anestezi, *Nobel& Güneş, Bursa*.

VUYK J, OOSTWOUDER CJ, VLETTER AA (2001) Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth*, 86(2), 183-8.

WATKINS SB, HALL LW, CLARKE KW (1987) Propofol as an intravenous anesthetic agent in dogs. *Vet Rec* 120, 326-329.

WİNGFİELD TW (1996) Pancreatitis after administration: is there a relationship? *Anesthesiology* , 84, 236-237.

YILMAZ F (2006) Desfluranın antioksidan etkinliğinin propofol ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Berit Gökçe Ceylan. Isparta.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı: Emel Funda

Soyadı: KARAIŞAOĞLU ONGAN

Doğum yeri ve tarihi: Fethiye-MUĞLA/ 1985

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Adres: Mehtap mahallesi, Okullar caddesi, 146. Sokak, Saatçi apartmanı, 4/4,
Saimekadın/Mamak/ANKARA

Telefon: 0505 355 37 70

E-posta: emel_funda@hotmail.com

II-Eğitimi

2004-2009: Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi

2009 Bahar dönemi: Wroclaw University of Environmental and Life Sciences /
POLAND

1999-2003: Fethiye Mehmet Erdoğan Anadolu Lisesi

1996-1999: Fethiye Merkez Atatürk İlköğretim Okulu

1991-1996: Kargı Şehit Refik Cesur İlkokulu

Yabancı dili: İngilizce

III-Meslek Deneyimi

2008-2009: Wroclaw University of Environmental and Life Sciences

2006-2009: Fethiye Veteriner Kliniği

2010: Suni Tohumlama Sertifikası

2011: Deney Hayvanları Kursu Sertifikası

2011: Hücre Kültürü ve Kök Hücre alışma Sertifikası

2012: Yenimahalle Belediyesi Evcil Hayvan Barınağı'nda Veteriner Hekim

2012-2014: Kurtuluş Evcil Hayvan Sağlık Merkezi, Sincan Geçici Hayvan Bakımevi (Ankara Büyükşehir Belediyesi)'nde Veteriner Hekim