



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
CERRAHİ ANABİLİM DALI



**TAVŞANLARDA UZUN SÜRELİ DERİN SEDASYON İÇİN PROPOFOLÜN
FARKLI SÜRELERDE UYGULANMASININ FİZİKİ VE BİYOKİMYASAL
DEĞERLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ELYESA MELİH UÇKAN

DOKTORA TEZİ

BURSA-2023





T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
CERRAHİ ANABİLİM DALI



**TAVŞANLARDA UZUN SÜRELİ DERİN SEDASYON İÇİN PROPOFOLÜN
FARKLI SÜRELERDE UYGULANMASININ FİZİKİ VE BİYOKİMYASAL
DEĞERLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Elyesa Melih UÇKAN

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Ayşe TOPAL

Proje No: TDK-2021-340

BURSA-2023

**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “Tavşanlarda uzun süreli derin sedasyon için propofolün farklı sürelerde uygulanmasının fiziki ve biyokimyasal değerler üzerine etkilerinin karşılaştırılması” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Elyesa Melih UÇKAN
30/05/2023

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

Adı Soyadı: Elyesa Melih UÇKAN

Anabilim Dalı: Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı

Tez Konusu: Tavşanlarda uzun süreli derin sedasyon için propofolün farklı sürelerde uygulanmasının fiziki ve biyokimyasal değerler üzerine etkilerinin karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	■	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	■	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	■	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	■	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	■	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Ayşe TOPAL

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI	II
KABUL ONAY SAYFASI	III
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Genel Anestezi Nedir?.....	4
2.2. Propofol.....	5
2.2.1. Propofolün Tarihçesi.....	5
2.2.2. Propofolün Kimyasal Yapısı.....	6
2.2.3. Propofolün Kullanım Alanları.....	7
2.2.4. Propofolün Klinik Farmakolojisi.....	8
2.2.5. Propofolün Yan Etkileri.....	9
2.2.6. Propofolün Farmakokinetik Özellikleri.....	11
2.2.7. Propofolün Farmakodinamik Özellikleri.....	12
2.2.8. Propofolün Etki Mekanizması.....	14
2.2.9. Propofolün Metabolizması.....	15
2.2.10. Propofolün Eliminasyonu ve Atılması.....	16
2.3. PRIS (Propofol İnfüzyon Sendromu).....	16
2.4. Total İntravenöz Anestezi (TIVA).....	17
2.4.1. Total İntravenöz Anestezinin Avantajları ve Dezavantajları.....	19
2.4.2. Total İntravenöz Anestezinin Kontrendikasyonları.....	21
2.5. Anestezi Hastasının Monitörizasyonu.....	22
2.5.1. Solunum Sisteminin Monitörizasyonu.....	24
2.5.2. Kardiyovasküler Sistemin Monitörizasyonu.....	25
2.5.3. Reflekslerin Monitörizasyonu.....	26
2.5.4. Uzun Süreli Yoğun Bakım Hastalarının Monitörizasyonu.....	26
2.5.5. Biyokimyasal Parametrelerin Monitörizasyonu.....	28
2.5.6. Moleküler Parametrelerin Monitörizasyonu.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Tavşanların Gruplandırılması.....	31
3.2. Tavşanların İnfüzyon Öncesi Hazırlanması.....	32
3.3. Tavşanlarda Uygulanacak Monitörizasyon Yöntemleri.....	35
3.4. Propofolün Sürekli İnfüzyon Şeklinde Uygulanması.....	36
3.5. İnfüzyon Uygulamasının Sonlandırılması.....	38
3.6. Doku Örneklerinin İncelenmesi.....	38
3.7. Kan Örneklerinin İncelenmesi.....	39
3.8. İstatistiksel Analizler.....	39
4. BULGULAR	40
4.1. Fizyolojik Parametreler.....	42
4.1.1. 0-6 Saat Aralığında Tavşanlara Ait Fizyolojik Parametreler.....	42

4.1.1.1. Kalp Atım Sayısı (HR).....	44
4.1.1.2. Solunum Sayısı (RR).....	45
4.1.1.3. Endtidal Karbondioksit (EtCO ₂).....	46
4.1.1.4. Oksijen Saturasyonu (SpO ₂).....	47
4.1.1.5. Vücut Sıcaklığı (T).....	48
4.1.2. 6-12 Saat Aralığında Tavşanlara Ait Fizyolojik Parametreler.....	49
4.1.2.1. Kalp Atım Sayısı (HR).....	51
4.1.2.2. Solunum Sayısı (RR).....	52
4.1.2.3. Endtidal Karbondioksit (EtCO ₂).....	53
4.1.2.4. Oksijen Saturasyonu (SpO ₂).....	54
4.1.2.5. Vücut Sıcaklığı (T).....	55
4.1.3. 12-24 Saat Aralığında Tavşanlara Ait Fizyolojik Parametreler.....	56
4.1.3.1. Kalp Atım Sayısı (HR).....	58
4.1.3.2. Solunum Sayısı (RR).....	59
4.1.3.3. Endtidal Karbondioksit (EtCO ₂).....	60
4.1.3.4. Oksijen Saturasyonu (SpO ₂).....	61
4.1.3.5. Vücut Sıcaklığı (T).....	62
4.1.4. 0-24 Saat Aralığında Tavşanlara Ait Fizyolojik Parametreler.....	63
4.1.4.1. Kalp Atım Sayısı (HR).....	64
4.1.4.2. Solunum Sayısı (RR).....	65
4.1.4.3. Endtidal Karbondioksit (EtCO ₂).....	66
4.1.4.4. Oksijen Saturasyonu (SpO ₂).....	67
4.1.4.5. Vücut Sıcaklığı (T).....	68
4.2. Biyokimyasal Parametreler.....	69
4.2.1. Alanin Aminotransferaz (ALT).....	71
4.2.2. Aspartat Aminotransferaz (AST).....	72
4.2.3. Kan Üre Nitrojen (BUN).....	73
4.2.4. Kreatinin (CRE).....	74
4.2.5. Kreatin Fosfokinaz (CPK).....	75
4.2.6. Trigliserid (TG).....	76
4.2.7. BUN / CRE.....	77
4.3. Moleküler Parametreler.....	78
4.3.1. AOPP Düzeyi.....	78
4.3.1.1. Karaciğer AOPP Düzeyi.....	79
4.3.1.2. Böbrek AOPP Düzeyi.....	80
4.3.1.3. Beyin AOPP Düzeyi.....	81
4.3.1.4. Akciğer AOPP Düzeyi.....	82
4.3.1.5. Kalp Akciğer Düzeyi.....	83
4.3.2. Katalaz Düzeyi.....	84
4.3.2.1. Karaciğer Katalaz Düzeyi.....	85
4.3.2.2. Böbrek Katalaz Düzeyi.....	86
4.3.2.3. Beyin Katalaz Düzeyi.....	87
4.3.2.4. Akciğer Katalaz Düzeyi.....	88
4.3.2.5. Kalp Katalaz Düzeyi.....	89
4.3.3. FRAP Düzeyi.....	90
4.3.3.1. Karaciğer FRAP Düzeyi.....	91

4.3.3.2. Böbrek FRAP Düzeyi.....	92
4.3.3.3. Beyin FRAP Düzeyi.....	93
4.3.3.4. Akciğer FRAP Düzeyi.....	94
4.3.3.5. Kalp FRAP Düzeyi.....	95
4.3.4. GSH Düzeyi.....	96
4.3.4.1. Karaciğer GSH Düzeyi.....	97
4.3.4.2. Böbrek GSH Düzeyi.....	98
4.3.4.3. Beyin GSH Düzeyi.....	99
4.3.4.4. Akciğer GSH Düzeyi.....	100
4.3.4.5. Kalp GSH Düzeyi.....	101
4.3.5. MDA Düzeyi.....	102
4.3.5.1. Karaciğer MDA Düzeyi.....	103
4.3.5.2. Böbrek MDA Düzeyi.....	104
4.3.5.3. Beyin MDA Düzeyi.....	105
4.3.5.4. Akciğer MDA Düzeyi.....	106
4.3.5.5. Kalp MDA Düzeyi.....	107
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	108
6. KAYNAKLAR.....	137
7. SİMGELER ve KISALTMALAR.....	143
8. EKLER.....	144
9. TEŞEKKÜR.....	146
10. ÖZGEÇMİŞ.....	147

TÜRKÇE ÖZET

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada propofolün tavşanlarda farklı sürelerde infüzyon şeklinde derin sedasyon oluşturmak için kullanımının tavşanlara ait fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler parametreler üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 24 adet Yeni Zelanda Tavşanı kullanıldı. Tavşanlar kontrol ve 6-12-24 saat infüzyon grupları olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı. Çalışmada kullanılan tüm tavşanlara infüzyon uygulaması başlatılmadan önce sedasyon ksilazin HCl, indüksiyon ise ketamin HCl uygulaması yapılarak sağlandı. Hayvanlara uygulanan ketamin anestezisinin 20. dakikasından itibaren propofol infüzyonu başlatıldı. Tüm gruplarda propofol ilk bir saat 40-50 mg/kg/sa dozunda uygulandı ve daha sonrasında infüzyon süresi uzadıkça kademeli olarak azaltıldı. Kontrol grubu indüksiyon sonrasında, diğer gruplarda infüzyon süreleri sona erdikten sonra ötenazi edildi ve doku örnekleri alındı. Kan örnekleri ise hem infüzyon işlemi başlatılmadan önce hem de infüzyon uygulaması sona erdirildikten sonra alındı.

Tavşanlara uygulanan infüzyon süresince kalp atım sayısı, solunum sayısı, endtidal karbondioksit düzeyi, oksijen saturasyonu düzeyi ve vücut sıcaklıkları monitör aracılığıyla takip edildi. Oksijen saturasyonu dışındaki tüm parametrelerde infüzyon süresi uzadıkça değişiklikler olduğu saptandı. Biyokimyasal parametreler incelendiğinde sadece kreatin değerinde gruplar arasında farklılıklar olmadığı saptandı. Moleküler parametreler incelendiğinde ise sadece katalaz düzeyinde gruplar arasında farklılıklar olmadığı diğer parametrelerde hem doku türüne hem de infüzyon süresine göre değişiklikler olduğu saptandı.

Tavşanlarda 6-12-24 saat süresince derin sedasyon amacıyla gerçekleştirilen propofol infüzyonu süresince hiçbir tavşanda bradikardi, aritmi, desaturasyon (<%90) gibi patolojilere rastlanmadı. Sadece 4 adet tavşanda oluşan apne kaynaklı olarak mekanik ventilasyon uygulamasına ihtiyaç duyuldu. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde propofolün uzun süreli infüzyon uygulamasının 24 saate kadar olan süreçte güvenli olarak tavşanlarda uygulanabileceği görüldü.

Anahtar Sözcükler: Anestezi, propofol, derin sedasyon, tavşan, infüzyon

İNGİLİZCE ÖZET

Comparison of the effects of propofol application on different physical and biochemical values for long-term deep sedation in rabbits

In our study, it was aimed to investigate the effects of the use of propofol to create deep sedation in rabbits in the form of infusion for different periods on the physiological, biochemical and molecular parameters of rabbits.

24 New Zealand Rabbits were used in the study. Rabbits were randomly divided into 4 groups as control and 6-12-24 hour infusion groups. Sedation was provided to all rabbits used in the study by administering xylazine and induction by administering ketamine before the infusion application was initiated. Propofol infusion was started from 20 minutes of ketamine anesthesia administered to animals. Propofol was administered at a rate of 40-50 mg/kg/h for the first one hour in all groups, and then gradually decreased as the infusion time extended. Tissue samples of the control group were taken after induction, in the other groups tissue samples were taken after the infusion periods ended. Blood samples were taken both before the infusion procedure was started and after the infusion application was terminated.

The heart rate, respiration rate, endtidal carbon dioxide level, oxygen saturation level and body temperatures were monitored via a monitor during the infusion administered to rabbits. It was found that there were changes in all parameters except oxygen saturation as the infusion time was prolonged. When the biochemical parameters were examined, it was found that there were no differences between the groups except only in the CRE value. When the molecular parameters were examined, it was found that there were no differences between the groups only at the catalase level, and there were changes in other parameters depending on both the tissue type and the duration of infusion.

No pathologies such as bradycardia, arrhythmia, desaturation (<90%) were found in rabbits during propofol infusion performed for the purpose of deep sedation for 6-12-24 hours in any rabbit. Mechanical ventilation application was needed due to apnea occurring in only 4 rabbits. When the results were evaluated, it was seen that long-term infusion of propofol can be safely administered in rabbits for up to 24 hours.

Key Words: Anesthesia, propofol, deep sedation, rabbit, infusion

1. GİRİŞ

İnsan hekimliğinde yıllardır yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli derin sedasyon ve anestezi amacıyla propofol klinik olarak kullanılmaktadır (Kam, & Cardone, 2007). Özellikle kafa travmasına sahip hastalarda propofolün uzun süreli kullanılmasıyla hem intrakranial basınç kontrol altına alınmaya çalışılır, hem de klinik olarak istenen seviyede iyileşme gerçekleşene kadar hastanın uyutulması sağlanabilir (Mirrakhimov, Voore, Halytsky, Khan, & Ali 2015). Fakat propofolün uzun süreli infüzyonunda özellikle 48 saati geçen sürede ve yüksek dozlarda (>5 mg/kg/sa) kullanılmasıyla bir takım metabolik bozukluklar görülmeye başlamaktadır (Mirrakhimov ve ark., 2015). Öncelikle bradikardi oluşmaktadır. Buna eşlik eden bulgular ise şiddetli metabolik asidoz, hiperlipidemi, miyoglobinüri, rhabdomyolizis ve böbrek yetmezliğidir. Propofolün uzun süre infüzyonuna bağlı meydana gelen bu olumsuzluklar 'Propofol İnfüzyon Sendromu' adı ile tanımlanmaktadır (Mirrakhimov ve ark., 2015).

Veteriner hekimliğinde de özellikle küçük hayvan kliniğinde, kedi ve köpek gibi hayvanlarda değişik etiyojiye sahip, uzun süreli yoğun bakım ve anestezi gerektiren zehirlenmeler, epileptik krizler ve travma vakaları ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Her ne kadar bu tarz patolojilerle sıklıkla karşılaşılrsa da mevcudiyette bu tür uygulamalar için yayınlanmış herhangi bir prosedür bulunmamaktadır. Bu durum ise veteriner hekimlikte gerek diyagnostik gerekse terapötik anlamda eksiklikler yaratmaktadır.

Propofol, veteriner hekimliğinde, rutinde özellikle kısa süreli anestezi veya inhalasyon anestezisinin indüksiyonu amacıyla sıklıkla ve güvenle kullanılmaktadır. Fakat farmakolojik yapısı gereği metabolize olma hızı yüksek olduğu için genellikle etki süresi kısa sürmekte ve anestezi halinin devam ettirilmesi için tekrarlı dozlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Propofol, barbitürat ve steroid anestezik madde grubu dışında yer alan bir anestezik ajandır. Sadece intravenöz yolla uygulanır bu yüzden damar yolunun açılmadığı hastalarda kullanılamaz. İntravenöz enjeksiyonundan sonra 20-60 saniye içerisinde indüksiyonu sağlar. Bu uygulama sonrasında oluşan anestezi

süresi 15-30 dakika arasında değişmektedir. İstenen anestezi süresi ilave edilen idame dozlar ile uzatılabilir. Kedi ve köpeklerde genellikle inhalasyon anestezisi öncesinde indüksiyonu sağlamak ve entübasyonun yapılabilmesi için tek doz olarak bolus şeklinde uygulanır.

Kedi ve köpeklerde indüksiyon için kullanılacak dozları hastaya premedikasyon yapıp yapılmamasına göre değişiklik göstermektedir. Hastaya sedatif bir ajan kullanılmış ise 2-4 mg/kg dozda, sedatif ajan uygulanmadığı durumlarda ise 6-8 mg/kg dozda kullanılmaktadır. Propofol uygulamasıyla birlikte diğer bazı anestezi prosedürlerinde olduğu gibi atropin uygulamasına gerek duyulmaz. Postanestezik süreçte kusma ve eksitasyonlu uyanma gibi hastaları ve hasta sahiplerini olumsuz etkileyen durumların görülme olasılığı oldukça düşüktür. Propofol anestezisinin idame ettirilmesi istendiği durumlarda 0,2-0,4 mg/kg/dk dozda sürekli infüzyon şeklinde veya 0,5-1 mg/kg dozda tekrarlı bolus uygulamalarıyla anestezinin idamesi sağlanabilir. Fakat bu uygulamalar esnasında propofolün analjezik özelliği olmadığı göz önünde bulundurularak hastalara opioidler veya nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar uygulanarak gerekli analjezi sağlanmalıdır.

Bu çalışmada amacımız beşerî hekimlikte kullanıldığı üzere propofolün uzun süreli sedasyon amacıyla kullanımını için bir protokol oluşturmaktır. Özellikle veteriner hekimlikte uzun süreli sedasyon uygulanmasını gereken kafa travmaları ve spinal travmalar, şiddetli ve sık geçirilen epileptik krizler, konvülsiyonlarla seyreden toksikasyonlar sıklıkla görülmektedir. Bu tarz hastalara sürekli olarak tekrarlı dozlarla bolus şeklinde ilaç uygulaması hem hasta açısından hem de sorumlu hekim açısından pratik olmamaktadır.

Veteriner hekimlikte eksikliği hissedilen bu durum kaynaklı olarak yaptığımız çalışmada tavşanlara tamamen infüzyon şeklinde uzun süreli propofol uygulayarak hem hayvanların derin sedasyonda kalması sağlanmış hem de bu süreç uygun cihaz ve ekipmanlarla kayıt altına alınmıştır. Özellikle hayvanlara ait hayati parametrelerin yakından takibi gerçekleştirilerek propofolün farklı saatlerde hayvanlar üzerinde yaptığı etkiler değerlendirilmiştir.

Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmadan elde edilen verilerin, sonraki süreçte gerçekleştirilmesi planlanan klinik çalışmalar için yol gösterici olması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezi Nedir?

Dünyada gerçek anlamda anestezi 19. yüzyılda anestezik maddelerin keşfiyle başlamıştır. İlaçlar ile oluşturulan anestezi eşliğinde yapılmaya başlanan cerrahi uygulamalarda ağrı ortadan kalkmış, güvenli ve başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Eter, kloroform ve azotprotoksit gibi volatil likit anestezikler ile anestezinin induksiyonunda memnuniyet verici sonuçlar oluşmamış ve alternatif uygulamalar aranmıştır. Günümüzde de sıklıkla induksiyon ilaçları olarak kullanılan enjektabel anesteziklerin keşfedilmesi söz konusu olmuştur. Güçlü etkiye sahip kısa süre etkili enjektabel anesteziklerin bulunması ile hem induksiyon sağlanmış hem de anestezinin idamesi (total intravenöz anestezi) yapılabilmektedir (Trapani, Altomare, Liso, Sanna, & Biggio 2000).

Genel anestezi, ağrı hissinin ortadan kaldırılması (analjezi), bilinçsizlik (amnesia), nispeten refleks cevapların ortadan kalkması ile karakterize olan kontrollü ve reversible (geri dönüşümü olan) şüursuzluk hali olarak açıklanabilir. Genel anestezi uygulamalarında en önemli ve ideal kabul edileni, uygulanan yöntemin ve anestezik ajanların solunum ve dolaşım sistemi üzerinde en az etki oluşturarak anesteziyi sağlamasıdır.

Genel anestezi amacı ile enjektabel anestezikler, inhalasyon anestezikleri veya bunların kombinasyonları kullanılabilir. Veteriner hekimliğinde ise en sık kullanılan anestezikler arasında enjektabel olarak ketamin, propofol ve inhalasyon olarak isofluran ve sevofluran söylenebilir.

Anestezi öncesi süreçte kullanılacak anestezik madde ve anestezi yöntemine veteriner hekimler, hastanın genel sağlık durumu ve operatif müdahalenin türünü göz önünde karar verirler. Güncel olarak en kabul edilen yöntem ise enjektabel anesteziklerle sağlanan induksiyon sonrası idamenin inhalasyon anestezikleri ile devam ettirilmesi yöntemidir.

Hastaların bilinçlerinin kaybolup, bilinçsizlik halinin başladığı ve hastanın anesteziye girdiği döneme induksiyon denir. Hastalarda induksiyon genellikle

premedikasyon sonrası uygulanan enjekteble anesteziik ilaçlar aracılığıyla sağlanır. Premedikasyon uygulamasını takiben hem daha düşük dozlarda anesteziğe ihtiyaç duyulması hem de tam etkinin sağlanabilmesi için indüksiyon öncesinde yeterli süre beklenmesi gereklidir. İndüksiyon genellikle enjektabl anesteziikler ile gerçekleştirilir. Entübasyonu takiben anestezinin devamlılığı ise volatil likid anesteziikler kullanılarak sağlanır.

2.2. Propofol

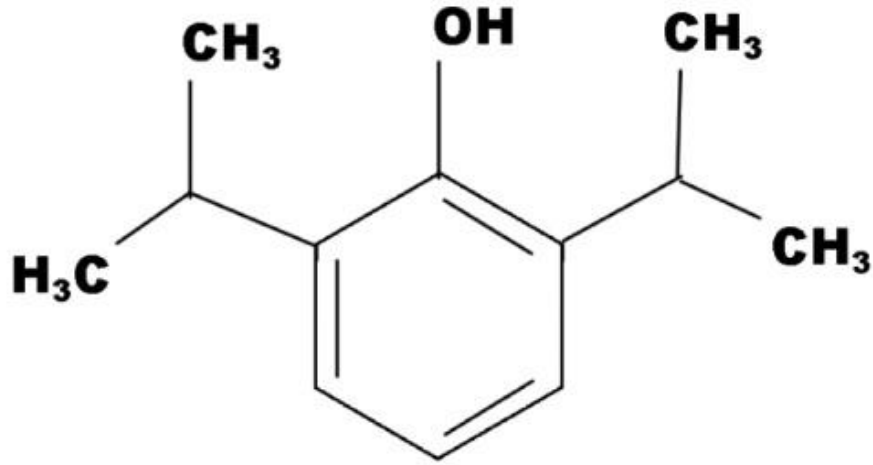
2.2.1. Propofolün Tarihçesi

Propofol, ilk olarak fenol türevlerinin sedatif etkilerinin hayvan modelleri üzerinde incelendiği çalışmalar sonucunda İngiltere’de geliştirilmiş ve John Glen ve Roger James tarafından 1977 yılında patentlenmiştir. Propofolün anesteziik özellikleri ise ilk kez 1973n ocak ayında rapor edilmiştir. Propofol ilk olarak polietiloksit kastor yağı (hint yağı) içeren bir emülsiyonla (Cremophor EL) birlikte kullanılmıştır. Fakat bu oluşturulan formülasyonun anaflaktik reaksiyonlara neden olduğu görülmüş ve kullanımdan kaldırılmıştır. Daha sonraki dönemde su ve lipid bazlı emülsiyonlar üzerinde denemeler Avrupa (1983) ve Amerika’da (1984) devam ettirilmiştir. Bu alışmalar sonucunda elde edilen formülasyonun Cremophor kadar etkili olduğu ve daha az oranda anaflaktik reaksiyon gösterdiği tespit edilmiştir.

1986 yılında ise propofolün lipid emülsiyonu terapötik kullanım için İngiltere ve Yeni Zelanda’da tanıtılmıştır. Ekim 1989 yılında ise propofol Diprivan ticari adıyla Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır (Chidambaran, Costandi, & D’Mello 2015).

2.2.2. Propofolün Kimyasal Yapısı

Propofol kimyasal olarak 2,6- diisopropylphenol olarak tanımlanır. Şekil 1’de gözlenen kimyasal yapıya sahiptir. Molekül ağırlığı ise 178,27 g/mol’dür. Suda çözünmeyen bir özelliğe sahiptir. PKa değeri 11 olan, beyaz renkte, su içinde yağ formunda bir emülsiyondur. Bu sahip olduğu emülsiyon formu nedeniyle çok kullanışlı bir intravenöz ajandır. Fakat formülasyonunun yapısı gereği bakteriler için uygun bir besi yeri görevi de görebilmektedir. Bu yüzden olası kontaminasyon durumlarında bu emülsiyonun kullanılmasıyla birlikte iatrojenik sepsis oluşumu gözlenebilmektedir. Propofol hava ile teması halinde yaklaşık altı saat içerisinde kolayca oksitlenerek sarı renkli bir süspansiyon halini alır. Mevcut olarak sunulan çoğu formülasyon emülgatör ve ethylene diaminetetraacetic acid (EDTA), sodyum metabisülfid veya benzil alkol gibi bakteriyostatik ajanlar içermektedir (Chidambaran ve ark., 2015). Kullanımda olan mevcut formülasyonda ise sodyum metabisülfid yer almamaktadır.



Şekil 1. Propofolün kimyasal yapısı.

Propofol emülsiyonunun her ml'sinde şu bileşenler yer almaktadır; (Bhatt, Singh, Kaul, & Singh 2014)

- Propofol 10 mg/ mL
- Soya Fasulyesi Yağı, 100 mg/mL
- Gliserol, 22,5 mg/ml
- Yumurta Lesitini, 12 mg/mL
- Benzil Alkol, 1 mg/mL
- Sodyum Hidroksit; pH düzeyini dengelemek için.

2.2.3. Propofolün Kullanım Alanları

Propofol (2,6-diisopropylphenol) kısa süre etkili genel anestezik bir ajandır. İntravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde kısa süreli cerrahi prosedürler ve anestezinin indüksiyonunu sağlamak için oldukça etkilidir. Propofolün hızlı etki etmesi ve etkinliğinin aynı şekilde hızlı bir şekilde sona ermesi, postoperatif süreçte kusma ve bulantı insidansının düşük olması gibi farmakokinetik avantajları vardır. Bu avantajlarına rağmen propofol infüzyonuna bağlı olarak enjeksiyon yerinde ağrı, bradikardi, kan basıncının düşmesi ve yüksek oranda geçici apne oluşturması propofol uygulamasının klinik yan etkileri olarak gözlenmektedir. Bu gözlenen yan etkilerden bazıları propofolün emülsiyon bazlı formülasyonu kaynaklı olarak gerçekleşmektedir. Bu durumun çözülmesi için ise formülasyonlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir (Krasowski, Hong, Hopfinger, & Harrison 2002).

Propofol hızlı etki eden ve intravenöz yolla uygulanan hipnotik bir ajandır. Reanimasyonu daha hızlı ve temiz olduğu için büyük çoğunluk tarafından sodyum tiyopental yerine kullanılmaya başlanmıştır (Bhatt ve ark., 2014).

2.2.4. Propofolün Klinik Farmakolojisi

Propofol anestezi ve indüksiyonun devamlılığını sağlayan intravenöz sedatif-hipnotik bir ajandır. Propofolün terapötik dozlarda intravenöz uygulaması hastada oldukça kısa sürede minimum eksitasyon bulgularıyla birlikte hipnozis sağlar. Diğer hızlı etki eden anestezik ajanlarda olduğu gibi kan-beyin bariyeri denge süresi yaklaşık 1-3 dakikadır (Bhatt ve ark., 2014).

Propofol ve diğer genel anesteziklerin tam olarak moleküler etki mekanizması belirsizliğini korumasına rağmen, önemli deneysel kanıtlar γ -aminobütirik asit tip A ($GABA_a$) reseptörlerinin propofolün ana hedefleri olduğunu ve bu ajanın hem davranışsal hem de farmakolojik etkilerinde rol oynadığını göstermektedir. $GABA_a$ reseptörleri, merkezi sinir sisteminde hızlı inhibitör nöro transmisyonu aracılık eder ve bir pentamerik klorür iyonu kanal kompleksi oluşturmak için çeşitli şekillerde birleşebilen çeşitli alt birim aile kombinasyonlarından (α , β , γ , δ , π , θ ve ϵ) oluşur. Propofolün $GABA$ reseptörlerindeki etkileri karmaşıktır ve $GABA$ 'nın neden olduğu tepkilerin artırılmasını (güçlendirilmesini), $GABA$ 'nın yokluğunda agonistten bağımsız doğrudan reseptör aktivasyonunu (doğrudan aktivasyon), reseptör duyarsızlaştırma ve deaktivasyonunun değiştirilmesini ve kanal bloğunu içerir. Genel anestezinin indüksiyonu ve sürdürülmesinde bu eylemlerin her birinin önemi tam olarak net değildir, ancak odak noktası $GABA$ yanıtlarının güçlendirilmesi üzerinedir, çünkü bu durum klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda meydana gelir ve sinaptik inhibisyon süresinde değişikliklere neden olur. Propofol, eterler ve barbitüratlar gibi diğer genel anestezik ilaçlar gibi, çeşitli $GABA_a$ reseptör alt birimleri arasında çok az özgüllük gösterir veya hiç özgüllük göstermez (Krasowski ve ark., 2002).

Propofol çoğu anestezik gibi gama aminobütirik asit ($GABA$) reseptör agonisti olarak görev yapar. Neredeyse hiç eksitasyon davranışı göstermeden hızlı ve düzgün bir indüksiyon oluşturur. Kısa süre içerisinde etkisini gösterir ve post anestezik dönemde kusma ve mide bulantısı oluşturma insidansı düşüktür. Bu özellikleri propofölü çok yönlü kullanılabilen bir genel anestezik yapmaktadır. Propofol insanlarda gerçekleştirilen tüm cerrahi girişimlerde

sedasyon veya anestezi amacıyla kullanılsa da özellikle yatışı yapılmayacak olan hastalarda ve hızlı psikomotor toparlanma istenen sinir sistemi operasyonlarında kullanımı daha önem kazanmaktadır. Propofolün bu özellikleri dışında insanlarda yoğun bakım ünitelerinde hastaların uzun süreli sedasyonu amacıyla kullanımıyla birlikte diagnostik ve invaziv girişimlerde de etkinliği kanıtlanmıştır (Sahinovic, Struys, & Absalom 2018).

2.2.5. Propofolün Yan Etkileri

Yıllar süren çalışmalarla birlikte propofolün yan etkileri de detaylı olarak tespit edilmiştir. Bunlar arasında en sık görülen yan etkisi enjeksiyon bölgesinde gözlenen ağrıdır. Bu yan etkinin dışında ise bradikardi, hipotansiyon, solunum fizyolojisi bozuklukları ve sahip olduğu formülasyon nedeniyle gözlenen sekonder hiperglisemidir (Sahinovic ve ark., 2018).

Propofol hastada indüksiyonu sağlamak veya sedasyon ve genel anestezinin hipnotik döneminin sürdürülebilmesi için kullanılır. Propofolün kullanımının kontrendike olduğu iki tip hasta vardır.

- Propofole veya formülasyonda yer alan bileşenlere alerjisi olan hastalar
- Yağ metabolizması bozukluğu olan hastalar

İnsanlarda spinal anesteziye ek olarak sedasyon oluşturmak için uygulanan propofol infüzyonu ile ketamin–propofol infüzyonu etkilerinin intraoperatif ve post operatif süreçleri karşılaştırılmıştır. Ketamin–propofol grubunda intraoperatif dönemde kusma ve postoperatif dönemde bulantı, kusma ve bradikardi gözlenirken, sadece propofol uygulanan grupta bu yan etkilerin hiçbirinin oluşmadığı bildirilmiştir. Ancak propofol uygulanan grupta intraoperatif dönemde hipotansiyon oluştuğu, ketamin-propofol grubunda bu etkinin çok daha az meydana geldiği bildirilmiştir. Anesteziklerin infüzyonu sonlandırıldığında, propofol grubunda diğer gruba göre çok daha kısa sürede reanimasyon gerçekleştiği gözlenmiştir (Tezcan ve ark., 2017).

Propofol suda çözünmez. Propofolün eski formülasyonunda yer alan Cremophor EL (çözücü madde) ile ilişkili olarak anafilaktik reaksiyonlar

meydana gelmiştir. Daha sonra, soya fasulyesi yağı (100mg/ml), gliserol (22,5 mg/ml) ve yumurta lesitini (12 mg/ml) içeren bir emülsiyonla yeniden formüle edilmiştir. Diprivan (Astra Zeneka) ticari ismi ile 1989 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma başlanmış ve hala dünyada birçok ülkede kullanılmaktadır. Fresenuis Kabı firması tarafından intralipid bazlı emülsiyon olarak formüle edilmiştir. 1996 yılında bakteriyel kontaminasyonu ortadan kaldırmak için edetat disodyum (EDTA) (0.05 mg/mL) bu formülasyona ilave edilmiştir. EDTA içeren formu tüm dünyada olmasa bile birçok ülkede kullanılmaktadır. Bu solüsyon izotoniktir ve sodyum hidroksit eklenerek nötr pH elde edilmiştir. Ayrıca koruyucu olarak ya EDTA veya sodyum metabisülfid ilavesi yapılmıştır. Koruyucunun yanı sıra lipit taşıyıcısı da biyolojik aktiviteye sahiptir; bu nedenle propofol, farmakolojik özellikleri dikkate alındığında lipit bileşeni, koruyucu, pH ve propofol konsantrasyonundan oluşan üçlü bir ajandır. ABD'de ve dünyanın farklı yerlerinde bir dizi farklı formülasyonu mevcuttur (Marik, 2004).

Propofol emülsiyonunun lipit formülasyonu, 50'den fazla madde içeren karmaşık bir sistemdir. Omega 3 ve omega 6 uzun zincirli yağ asitleri, orta zincirli trigliseritler, gliserol ve elektrolit içeriklerinde farklılıklar gösterir. Uzun zincirli yağ asitlerinin fizyolojik ve hastalık modifiye edici etkilerini belgeleyen önemli deneysel ve klinik veriler vardır. Örneğin, omega-3 uzun zincirli yağ asitleri antienflamatuar etkilere sahiptir ve sitokin tepkilerini azaltırken, omega-6 uzun zincirli yağ asitleri proinflamatuar olma eğilimindedir. Esas olarak omega-3 yağ asitleri içeren bir propofol formülasyonu, sepsisli hastalarda ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda omega-3 ve omega-6 uzun zincirli yağ asitlerinin bir karışımını içeren mevcut formülasyona göre potansiyel olarak ek terapötik faydalara sahip olacaktır (Marik, 2004).

Daha büyük lipid globülleri, propofolün dokulara verilmesini azaltır ve küçük kan damarlarını tıkayabilir. EDTA içeren propofolün pH'ı 7-8.8 iken, sülfid içeren propofol pH'ı ise 4,5-6,4'tür. Sodyum metabisülfidin antibakteriyel özelliklerini korumak için sülfid-propofol emülsiyonunda daha düşük pH değerlerinde tutulması gerekmektedir (Marik, 2004).

Propofol süspansiyonları, bakteri ve mantar büyümesini engellemek amacıyla tasarlanmış bir koruyucu ile formüle edilmiştir. Şu anda propofol, EDTA veya sodyum metabisülfid içermektedir. Bu maddelerin her ikisi de canlı üzerinde fizyolojik etkilere sahiptir. Bu maddeler ayrıca antibakteriyel ve antifungaldirler. EDTA, hücre fonksiyonunu ve organ hasarını değiştirebilen çinko, demir, bakır ve kalsiyumu şelatlayarak görev yapar. Metabisülfid ise iyonları şelatlamaz. Bununla birlikte, metabisülfid çözeltide oksitlenir, serbest radikaller üretir ve lipid peroksidasyonuna neden olur. (Propofolün kendisi antioksidan özelliklere sahiptir.) Ek olarak, sülfidler alerjik reaksiyonlara (yani anafilaksi ve bronkospazm) neden olabilir. Metabisülfidin propofol emülsiyonlarında koruyucu olarak kullanılması tartışma yaratmıştır. Çünkü 1986'da Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) sülfid içeren ilaçların tehlikeli olduğunu ve alternatif formülasyonlar mevcut olduğunda geri çekilmesi gerektiğini belirten bir uyarı yayınlamıştır (Marik, 2004).

Propofolün bir genel anestezi olduğu unutulmamalı ve herhangi bir prosedür kullanılarak uygulandığı süreçte anestezi hastayı yakından monitörize etmeli ve gözlemleyeceği değişikliklere karşı müdahalelerde bulunmalıdır. Propofolün en önemli yan etkileri kardiyopulmoner sistemdeki değişiklikler, hipoventilasyon ve hipotansiyondur. Bu bilinen yan etkileri göz önünde bulundurularak anestezi hastasının her türlü patolojiye karşı hazırlıklı ve tecrübeli olması gerekmektedir (Sahinovic ve ark., 2018).

2.2.6. Propofolün Farmakokinetik Özellikleri

Propofol sadece damar içi olarak kullanılabilir. Her ne kadar oral kullanılabilmesi için çalışmalar yapılsa da tüm bu uygulamalar deneysel olarak kalmıştır. Damar içi enjeksiyonu takiben propofol yoğunlukla plazma proteinlerine (baskın olarak albumin) ve eritrositlere bağlanır. Uygulanan propofolün ise yalnızca %1,2-%1,7'lik kısmı serbest halde kalır. Propofol kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer ve kısa sürede bilinç kaybı oluşturur. Oluşturulmak istenen indüksiyonun hızını özellikle kardiyak output ve ilacın verilme hızı doğrudan etkiler. Bununla birlikte plasentaya transferi de hızlı ve

yaygın olarak gözlenir. Anne ve fötüs propofol kan konsantrasyon oranı 0,7-0,8 civarlarında gözlemlenir. Bununla birlikte neonatal dolaşımdan eliminasyonu nedeniyle yeni doğanlarda kısa süreli ve minimal klinik bulgu gösterir. Böylece sezaryen operasyonlarında oldukça güvenli ve etkili olarak kullanılabilir (Sahinovic ve ark., 2018).

Tekli bolus veya kısa infüzyon sonrasında hızlı yayılma özelliği sayesinde klinik etkiler kısa sürede gözlenir. Yarılanma süresi diğer hipnotik ilaçlara göre daha iyidir. Üç saatten kısa süren infüzyonlarda %80 oranında kandan arınma süresi, 50 dakikadan daha kısadır. 12 saatten uzun süren infüzyonlarda ise bu süre 3,5 saate kadar çıkabilmektedir (Sahinovic ve ark., 2018).

2.2.7. Propofolün Farmakodinamik Özellikleri

Propofol, bir merkezi sinir sistemi depresanıdır. Propofol, çoğu tam olarak anlaşılabilen birçok etki mekanizmasına sahiptir. Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, çoklu hücrel ve moleküler bölgelerdeki etkilerden kaynaklanan sinaptik öncesi ve sonrası etkileri içerir. Başlıca etki biçimi, postsinaptik GABA reseptörlerini doğrudan aktive ederek, inhibisyonu kolaylaştırarak yaptığı düşünülmektedir. Bunu da kloride ionophore kompleksindeki klorür iletkenliğini artırarak meydana getirir. Bununla birlikte, propofol ayrıca uyarıcı iletimi de bastırır. Propofol n-metil-d-aspartik asit'in alt tipi olan glutamat reseptörlerini de inhibe eder. Ek olarak, yavaş kalsiyum kanallarından kalsiyum akışını modüle eder ve sodyum akımlarını inhibe eder.

Propofol, beşeri hekimlikte anestezinin indüksiyonu ve sürdürülmesinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, yoğun bakım ünitelerinde de sedasyon için kullanılan güçlü bir intravenöz sedatif-hipnotik ajandır. 2,5 mg/kg propofol dozundan sonra hipnozun oluşması çok hızlıdır ve 100 saniyede pik noktasına ulaşır. Hipnoz süresi, 2,5 mg/kg dozda uygulandıktan sonra 5-10 dakika kadar sürer. Propofolün doğrudan analjezik özelliği yoktur ancak propofol alan hastaların analjezik gereksinimleri daha düşük olabilir. Ayrıca, yüksek dozda propofol alan hastalar, ağrılı uyaranlara karşı azalmış bir otonomik tepkiye sahip olabilir. Propofol, özellikle düşük dozlarda güvenilir bir şekilde amnezi

oluşturmaz. Malign hipertermiye neden olmaz. 2,5 mg/kg'lık bir dozun ardından propofol sistolik kan basıncını, ortalama kan basıncını ve diyastolik kan basıncını %25-40 oranında azaltır. Hipotansiyon en çok hipovolemiye uğramış hastalarda belirgindir. Bu değişiklikler vazodilatasyona bağlıdır. Vazodilatasyon, sempatik aktivitede bir azalmaya bağlıdır. Vazodilatasyonun nedeni düz kas hücrelerindeki kalsiyum iyonlarının akışını doğrudan etkilemesidir.

Vazodilatasyon vasküler endotel tarafından salınan nitrik oksitin artmasıyla ortaya çıkabilir. Propofolün baroreseptör refleksini inhibe ettiği ve böylece hipotansiyona karşı oluşan taşikardiyak yanıtı azalttığı öne sürülmektedir. Klinik dozlarda propofol miyokardiyal depresyona neden olmaz. Propofol kalbin iletim sistemini etkilemez. Propofol solunum uyarımlarını ve üst solunum yolu koruyucu reflekslerini azalttığı için entübe edilmemiş hastalara uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır. Monitörizasyona rağmen üst solunum yolları obstrüksiyonu ile birlikte kardiyorespiratuar arrest gözlenebilir. Entübe edilmemiş hastada 10-15 µg/kg/dk dozu aşılmamalıdır. Ek olarak, hasta doğrudan gözlem altında kalmalı ve endotrakeal entübasyon için ekipman hazır bulunmalıdır (Marik, 2004).

Herr ve arkadaşları (2008) tarafından, cerrahi yoğun bakım hastalarında propofol-EDTA karışımı ve sadece propofolün güvenliği ve etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Sade propofol ile karşılaştırıldığında, EDTA içeren propofolün kalsiyum veya magnezyum homeostazisi, böbrek fonksiyonu veya sedasyon etkinliği üzerine hiçbir olumsuz etkisi gözlenmemiştir. Bununla birlikte, EDTA içeren propofolün diğer propofol grubuna göre mortalitede anlamlı bir azalma olduğu da tespit edilmiştir (28 günlük mortalite %2'ye karşı %17,5 olarak gözlenmiştir) (Herr ve ark., 2000).

2.2.8. Propofolün Etki Mekanizması

Etomidat, propofol ve barbitüratlar tarafından oluşturulan anestezi sürecinde, deney hayvanında vücudunun zararlı olmayan duruş pozisyonunu düzeltme refleksini sergileyememesi ve hareketsiz kalmasının nedeni olarak GABA_A reseptörlerinin bir alt kümesi olan γ -aminobütirik asit tip A'nın etkilenmesi düşünülür. GABA_A reseptörleri klorür kanalları içeren nörotransmitter kapılı reseptörlerdir. Bu reseptörlerin alt kümesini nikotinik asetilkolin reseptörleri, glisin reseptörleri ve serotonin tip 3 reseptörleri oluşturur. GABA_A reseptörleri hem postsinaptik hem de ekstrasinaptik nöronlar üzerinde bulunur ve aktive edildiklerinde nöyronal uyarımı azaltırlar. Genetik teknikler 18 farklı GABA_A reseptör alt birimi tanımlamıştır: 6α 'lar, 3β 'lar, 3γ 'ler, δ , ϵ , π ve 3ρ 'ler gibi. Tipik postsinaptik GABA_A reseptörleri α , β ve γ alt birimleri içerirken, ekstrasinaptik kanallar δ alt birimlerinden oluşur. Bu grup anestezikler, GABA kanal aktivasyonunu artırır ve nöronal uyarılabilirliği baskılayarak postsinaptik inhibisyonu uzatır (Forman, 2013).

Bu ilaçlarının neden olduğu bilinçsizlikte GABA_A reseptörlerinin rolünü destekleyen bol miktarda kanıt bulunmaktadır. Spesifik GABA reseptör tiplerinin anesteziye bağlı bilinç kaybındaki etkilerini inceleyen çalışmalar, β alt biriminin propofole duyarlılıktaki rolünün öneminden bahsetmektedir. $\beta 2$ ve $\beta 3$ alt birimleri içeren GABA_A reseptörleri, etomidat ve propofole duyarlıdır, ancak $\beta 1$ alt birimleri içeren reseptörler duyarlı değildir. Bu nedenle, bu anestezikleri, hayvanlarda bilinç kaybının en yaygın kullanılan korelasyonu olan düzeltme reflekslerinin kaybını $\beta 3$ alt birimleri içeren GABA reseptörleri yoluyla indüklerken, sedasyon durumunu ise $\beta 2$ alt birimleri içeren GABA reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir (Forman, 2013).

2.2.9. Propofolün Metabolizması

Damar içi yolla uygulandıktan sonra, propofol plazma proteinlerine özellikle albumine ve eritrositlere bağlanır. Sirkülasyonda serbest kalma oranı %1,2-1,7 arasındadır. Propofolün %50'si eritrositlere bağlanır. Propofol çok kısa sürede, kan beyin bariyerini geçerek bilinçsizlik oluşturur. İndüksiyon süresi hastanın özelliklerine (özellikle kardiak output) bağlıdır. Plazmada propofolünün yaklaşık %1'i bağlanmamışken, beyin omurilik sıvısı (BOS) içindeki propofolün serbest fraksiyonu yaklaşık %31'dir. Kan ve beyin konsantrasyonları arasındaki dengeye 30 dakika sonra ulaşılır. Plasentaya geçişi de hızlıdır. Yenidoğan dolaşımından hızla temizlenmesi nedeniyle, sadece minimal ve kısa ömürlü klinik etkileri vardır. Bu nedenle sezaryen sırasında kullanımı güvenlidir. Tek bir bolus veya kısa infüzyondan sonra, hızlı başlangıç dağılımı nedeniyle klinik etkilerin dengelenme süresi kısadır. Bu durum, propofolün yüksek lipit çözünürlüğünden kaynaklanır. Propofolün temel metabolizma merkezi karaciğerdir. Propofol metabolitleri karaciğerde 4-(2,6-diisopropyl-1,4-quinol)-sulphate, 1-(2,6-diisopropyl-1,4-quinol)-glucuronide ve 4-(2,6-diisopropyl-1,4-quinol)-glucuronide dönüştürülür. Bu oluşturulan temel metabolitlerin herhangi bir hipnotik etkisi yoktur. Karaciğer propofol metabolizmasında oldukça önemli rol oynar ve kanda yer alan propofolün %90'ını metabolize eder. Bu etkinlik kaynaklı olarak propofol metabolizması karaciğere giden kan akımıyla doğrudan bağlantılıdır. Karaciğere giden kan akışının azaldığı durumlarda propofolün metabolizma oranı da aynı şekilde azalır. Yapılan çalışmalarda karaciğer dışı propofolden temizlenmenin toplam temizlenmeye oranının %40 olduğu tespit edilmiştir. Böbreklerde propofol metabolizmasında önemli rol oynar. Propofolü uzaklaştırma oranı %60-%70 düzeylerindedir. Bununla birlikte propofol metabolizmasında %10-%30 oranında rol oynar. İnce bağırsaklarda bu metabolizmada aktif rol oynar ve propofolün %24'ü bu yolla uzaklaştırılır (Sahinovic ve ark., 2018). Akciğerlerin propofolün atılmasında etkili olduğunu savunanlar kadar, etkisi olmadığını bildirenlerde vardır. Daha çok, propofolün akciğerlerde sadece geçici bir rezervuar görevi yaptığı ve daha sonra propofolü

bağlanma yerlerinden tekrar dolaşıma bıraktığı görüşü hakimdir (Sahinovic ve ark., 2018).

2.2.10. Propofolün Eliminasyonu ve Atılması

Metabolizma işlemi sonrasında propofolün %88'i 5 gün içerisinde idrarla vücuttan atılır. Uygulanan propofolün sadece %0,3'ü değişime uğramadan vücuttan uzaklaştırılır. Fenol türevi metabolitler nadir de olsa (<%1) yeşil renkli idrara neden olur (Bodenham, Culank, & Park 1987). Diğer atılım yolları dışında propofolün çok düşük oranda solunum yoluyla da atıldığı tespit edilmiştir (Sahinovic ve ark., 2018).

Propofolün yarılanma ömrü 8 dakika kadardır, bu süre hastanın durumuna göre 30-70 dakikaya kadar değişiklik göstermektedir. Eliminasyon yarı ömrü ise 4-23 saattir. Propofol karaciğerde hızla glukuronid ve sülfata konjuge edilir. Bu bileşikler böbrekler tarafından atılır ve etkisizdir. Yüzde ikisi dışkıyla atılır ve %1'den azı değişmeden idrarla atılır. Propofolün temizlenme oranı hepatic kan akışını aştığı için propofolün ekstrahepatik eliminasyonu olduğu da düşünülmüştür (Marik, 2004).

2.3. PRIS (Propofol İnfüzyon Sendromu)

Propofolün yüksek dozlarda (>4 mg/kg/saat) veya uzun süreli uygulamasına (>48 saat) bağlı olarak nadir gerçekleşen fakat ciddi sonuçlara neden olabilen 'Propofol İnfüzyon Sendromu' propofolün neden olduğu özellikle yoğun bakım ünitelerinde gözlenen önemli bir sendromdur. PRIS şiddetli metabolik asidoz, rhabdomyoliz, hiperkalemi, lipemi, böbrek yetmezliği, hepatomegali ve kardiyovasküler problemlerle karakterizedir. PRIS'nin gerçek insidansı bilinmemektedir. Fakat yapılan araştırmalarda 270 hastadan (yetişkin-çocuk) 1 tanesinde gözlemlendiği (%0,37) tespit edilmiştir (Zaccheo, & Bucher, 2008).

Propofol infüzyon sendromunun yağ asitlerinin mitokondride kullanılma mekanizmasının bozulmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Mitokondriyal metabolizmanın bozulmasıyla birlikte hastanın ihtiyaç duyduğu enerji üretiminde

aksaklıklar oluşur ve bu durum ise kardiyak ve periferel kaslarda nekrozlar görülmesine neden olur. Buna ek olarak serbest yağ asitlerinin birikmesiyle birlikte aritmiler de gözlenebilir. Kardiyak bozukluklar, rhabdomyoliz, şiddetli metabolik asidoz ve böbrek bozuklukları gibi faktörler propofol infüzyon sendromunun gelişimine neden olmaktadır. Bu belirtilen faktörlerle birlikte yüksek doz propofol uygulanması, katekolaminler ve glukokortikoidlerin uygulanması da propofol infüzyon sendromunu tetikleyici faktörler arasında gösterilebilir (Zaccheo, & Bucher, 2008).

Propofol infüzyon sendromunun en erken belirtilerinden biri açıklanamayan metabolik asidozdur. Bunun yanında elektrokardiyografiden elde edilebilecek ST- segment yükselmesi de propofol infüzyon sendromu kaynaklı kardiyak instabilitenin ilk bulgularından olabilmektedir. Eğer rhabdomyolize neden olabilecek (kriz, dopaminerjik ilaç uygulaması, depolarize edici parolitik ajan, hipertermi ve travma) bir sebep yoksa ve rhabdomyoliz gözleniyorsa propofol infüzyon sendromundan şüphelenilmelidir. Bununla birlikte yağ asitlerinin birikimi kaynaklı hepatomegali gözlenmesi de bu sendromu düşündürmelidir (Zaccheo, & Bucher, 2008).

2.4. Total İntravenöz Anestezi (TIVA)

TIVA, inhalasyon ajanları kullanılmadan hastayı anestezi altına almak için intravenöz ilaçların kullanılmasını içeren bir genel anestezi tekniği olarak tanımlanır. TIVA'nın şu anki popüleritesi, propofol ve opioidlerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlanmıştır. Bu ilaçlar ultra kısa etkilidir ve bu nedenle sürekli infüzyon için uygundur.

TIVA'nın Hedefleri:

1. Düzgün indüksiyon sağlanması.
2. Anestezinin güvenilir ve devam ettirilebilir olması.
3. İnfüzyon sonlandırılır sonlandırılmaz infüze edilen ilacın etkisinin hızlı bir şekilde sonlanması (Thiagarajan, 2014).

Hedef kontrollü infüzyon: Bu terim, TIVA'nın temelini oluşturmaktadır. Bu sistem ilaç konsantrasyonunu ve kan beyin bariyerinin transferindeki gecikmeyi

hesaplar. Propofol gibi ilaçlar, kalp debisini ve hepatik kan akışını azaltarak kendi farmakokinetiklerini etkiler. Hedef kontrollü infüzyon, bir şırınga pompası kullanılarak gerçekleştirilir. Propofol, yükleme dozunun uygulanmasından sonraki 30 saniye içinde derin bir bilinç kaybı durumu üretir. (1,5-2,5 mg/kg vücut ağırlığı) Hastaların %90'ında solunum depresyonuna neden olduğu da bilinmektedir. Bu ilacın etkileri, ilacın metabolizması nedeniyle uygulamadan sonraki 5 dakika içinde azalır. Propofol kullanımını diğer ilaçlara nazaran postoperatif kusma insidansının azalmasına neden olur (Thiagarajan, 2014).

Total intravenöz anestezi propofolün klinik pratikte kullanılmaya başlamasıyla birlikte rutin olarak 1982 yılında yetişkinlerde kullanılmaya başlanmıştır (Anderson & Bagshaw, 2019). Total intravenöz anestezi uygulaması anesteziik maddenin özel cihaz ve ekipmanlar kullanılarak belirlenen dozlarda ve belirlenen hızda uygulanması ile gerçekleştirilir. Genellikle açık sistem ve kapalı sistem olmak üzere iki farklı şekilde uygulama gerçekleştirilebilir.

1-) Açık Sistem İntravenöz Anestezi: Anestezist anesteziik maddenin konsantrasyon düzeyini hastanın klinik bulguları, monitörizasyon bulguları ve/veya elektroensefalografik sinyallere göre elle belirler.

2-) Kapalı Sistem İntravenöz Anestezi: İnfüzyon için gerekli olan anesteziik konsantrasyonu bilgisayar tarafından her 8-10 saniyede düzenli olarak yapılan ölçümlerle belirlenir. Bu yöntemde her ne kadar bilgisayar kontrollü olsa da anestezist her zaman anestezinin monitörizasyonunu gerçekleştirmelidir.

Total intravenöz anestezi uygulamasının üç temel nedeni vardır. Bunlar gereklilik, anestezistin tercihi ve yararlılıktır.

2.4.1. Total İntrevenöz Anestezinin Avantajları ve Dezavantajları

Avantajları:

- Daha az kusma ve bulantı gözlenir.
- Operasyon salonunda daha az personele ihtiyaç duyulur.
- Delirium daha az gözlenir.
- Soluk yollarında daha az tepkiyle birlikte daha az laryngospasm ve bronkospasm görülür.
- Nöromuskuler hastalıklarda, miyopatilerde ve kas distrofilerinde daha etkilidir.
- Monitörlere daha az müdahale gerektirir.
- Daha ekonomiktir.
- Soluk yolu prosedürlerinde daha güvenlidir.

Dezavantajları:

- Venöz kateter ihtiyacı duyulur ve enjeksiyon yerinde ağrı gözlenir.
- Bakteriyel kontaminasyon riski vardır.
- Özel ekipmanlara ihtiyaç duyulur. (İnfüzyon pompası vs.)
- TIVA tekniği için daha az eğitim fırsatı vardır.
- İlaçların vücuttan uzaklaşması için metabolize olması gerekir.
- Metabolitler kaynaklı riskler görülebilir.
- İlaç israfı gerçekleşir.
- İnfüzyon bağlantı problemleri olup uyanma riski görülebilir (Anderson, & Bagshaw, 2019).

İdeal anestezi ajan düşünülürken arzulanan özellikler şunlardır:

- Hızlı indüksiyon ve hızlı reanimasyon sağlanması.
- Düşük dozlarda kullanıldığında analjezik etki sağlanması.
- Antiemetik etki göstermesi.
- Minimal kardiyovasküler ve solunum depresyonu oluşturması.
- Aktif metabolitler oluşturmaması.
- Organ bağımsız metabolize olması
- Diğer ilaçlarla olumsuz etkileşime girmemesi.
- Organlar üzerinde toksik etki oluşturmaması.
- Antioksidan ve antiinflamatuvar etki oluşturması.
- Uzun saklama ömrü
- Anafilaktik reaksiyonlar oluşturmaması ve histamin salınımına neden olmaması.
- Yanlışlıkla arterlere gerçekleştirilebilecek enjeksiyonlarda güvenli olması.
- Ekonomik olması.

Şu anda mevcut olan anestezi ajanları hiçbirisi bu gereksinimlerin tamamını karşılayamamaktadır. Bununla birlikte, propofol içeren TIVA'nın inhalasyon ajanlarına göre bir takım potansiyel avantajları olduğu da bir gerçektir (Miller, & Gan, 2015).

TIVA'daki propofol opioid kombinasyonlarının farmakokinetiği ve farmakodinamiği son 30 yılda giderek daha ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Propofol, sürekli infüzyon teknikleri için çok uygundur. Çünkü, infüzyon süresinin 2 ila 8 saat arasında değiştiği durumlarda formülasyona bağlı olarak yarılanma ömrü yalnızca 20 dakika olan süreden 30 dakika kadar artabilir. Uzun bir infüzyondan sonra yüksek temizlenme hızı ve yeniden dağıtım hızı sayesinde bilincin hızlı bir şekilde geri dönmesini sağlar (Miller, & Gan, 2015).

Klinik olarak, TIVA kullanımının bir dizi farklı hasta gruplarında ve ortamında iyileşme sürecini geliştirdiği gösterilmiştir. Propofol ile uygulanan TIVA uygulamasında, hastane bazlı anestezi için sevofluran ile karşılaştırıldığında daha iyi bir iyileşme profili ve daha düşük maliyetler ortaya çıkardığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte daha kısa süre iyileşme odasında kalma,

daha erken taburcu olma ve daha fazla hasta memnuniyeti sağladığı görülmüştür. Bununla birlikte iki anestezi ajan arasındaki genel farkın da dramatik düzeyde olmadığı görülmüştür. Anestezi sonundan taburcu olmaya kadar geçen toplam süre propofol grubunda 51 dakika iken sevofluran grubunda ise 62 dakika olarak ölçülmüştür (Miller, & Gan, 2015).

Propofol ile uygulanan TIVA, inhalasyon ajanlarına kıyasla daha düşük postop bulantı ve kusma insidansına sahiptir. Propofol ile TIVA uygulaması postop bulantı ve kusma riskini yaklaşık %25 azaltır. Propofolün antiemetik etkisi en çok postoperatif erken dönemde belirgindir ve ilk 6 saat içinde az sayıda da olsa bazı hastalarda bulantı ve kusmaya yönelik medikal uygulamaları gerekebilmektedir (Miller, & Gan, 2015).

2.4.2. TIVA Kontrendikasyonları

Özellikle mitokondriyal metabolizma problemi olan hastalarda propofol kullanımından kaçınılmalıdır. Bu tarz hastalarda propofol kullanımı propofol bağımlı olarak 'Propofol İnfüzyon Sendromu' benzeri tablo oluşmasına sebep olabilmektedir. Bu yüzden propofol ile uzun süreli anestezi gerçekleştirilecek tüm hastalarda arteriyel kan gazları, serum laktat düzeyi, kreatin fosfokinaz düzeyi, elektrolit seviyeleri ve karaciğer-böbrek aktiviteleri sürekli monitörize edilmelidir.

Hastada bilinen bir acyl-CoA dehidrogenase [Koenzim A] enzimi eksikliği durumu varsa (yağ asidi metabolizmasında etkili enzim) kullanılmamalıdır. Uzun süreli veya yüksek dozlarda kullanımı durumunda enzim eksikliği kaynaklı serbest yağ asitlerinin vücutta birikimi gözlenebilir ve bu durum ise hastada aritmiye neden olur. Yağ metabolizması bozukluğu olan hastalarda kullanımı durumunda, mevcut formülasyon kaynaklı olarak serbest yağ asitlerinde birikme olur ve bu durumda birçok patolojinin oluşumunda rol oynayabilir. Bu bilgiler göz önünde bulundurularak propofole veya formülasyonda yer alan bileşenlere alerjisi olan hastalarda ve kontrendikasyon bulunan hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır (Anderson, & Bagshaw, 2019).

2.5. Anestezi Hastasının Monitörizasyonu

Uzun süreli anestezi veya derin sedasyon yapılan hastalarda anestezi kontrolünü sağlayan hekimin başlıca iki görevi vardır.

- Hastayı dikkatli monitörize ederek, özellikle solunum ve kalp frekansı gibi tüm hayati parametrelerin istenen sınırlar içerisinde sürmesini sağlamak.
- Hayvanda istenen anestezi veya sedasyon derinliğinin korunmasını sağlamaktır.

Bu görevlerden bir tanesinde bile aksaklık olduğu durumlarda hem hastanın hayati riski ortaya çıkar hem de yapılacak olan işlemlerde aksaklıklar görülür (Topal, 2010).

Özellikle uzun süreli sedasyon veya anestezi uygulanacak yoğun bakım hastalarında anestezi derinliğinin artmasına bağlı olumsuzluklar meydana gelebilir. Hastanın parametrelerinin kötüleşmesi reanimasyonunun başlatılmasına veya anestezinin daha da derinleşip hayati parametrelerinde düzeltilemeyecek kadar kötüleşmesine neden olabilir.

Rutin olarak anestezi alan tüm hastalarda monitörize edilmesi gereken parametreler şunlardır;

- Solunum sayısı, derinliği ve karakteri
- Kalp frekansı
- Pulzasyon gücü
- Mukoz membran rengi ve kapillar dolum süresi
- Çenenin relaksasyonu, gözün pozisyonu ve palpebral refleksi
- Oksijen akış hızı
- İntravenöz kateter ile verilen sıvının hızı
- Hastanın beden sıcaklığı,
- Oksijen saturasyonu,
- Hasta entübe ise endtidal karbondioksit (EtCO₂) düzeyi

Tüm hastalarda bu belirtilen parametreler anestezi sürecinde takip edilmelidir. Monitörizasyonun kontrol sıklığı ise sağlıklı olarak kabul

edilebilecek ASA 1 ve ASA 2 gruplarındaki hastalarda 3-5 dakikada bir kez, ASA 3-5 risk grubuna giren hastalarda ise mümkünse sürekli monitörizasyon yapılmalıdır (Topal, 2010).

Anestezi sürecinde hem vital parametrelerin takip edilmesi hem de reflekslerin izlenmesi oldukça önemli iken, bu ikisi arasında elde edilen bulgular açısından farklılıklar vardır.

Vital bulgular hastanın anestezi sürecindeki homeostaz durumunu gösterir. Vital bulgular ile uygulama süresince solunum ve sirkülasyon fonksiyonlarının normal sınırlar içerisinde sürdürülmesi, hastanın genel tablosunun iyi olduğunu gösterir. Refleks cevaplar ise hastanın anestezi derinliği hakkında operatöre bilgi verir. Homeostaz durumu hakkında bilgi edinmemizi sağlamaz.

Hastaya uygulanacak monitörizasyon işlemi hastanın preanestezik dönemde değerlendirilmesi ile başlar. Bu uygulama ile hastaya ait olabilecek mevcut patolojiler veya risk faktörleri önceden tespit edilebilir ve buna yönelik önlemler erken alınabilir. Bunun yanında hasta için kullanılacak en güvenilir anestezi protokolü belirlenir ve olası acil durumlara karşı ön hazırlıklar yapılır.

Uzun süreli sedasyon veya anestezi uygulanacak hastalarda monitörizasyon süresince sürekli olarak şu soruların cevapları aranır;

- Hastanın anestezi derinliği yeterli mi?
- Hastada yeterli analjezi sağlanabildi mi?
- Hastada yeterli immobilizasyon sağlanabildi mi?
- Hastanın anestezi süresince fizyolojik yanıtları nasıl?
- Anestezi sırasında müdahale edilmesi gereken bir acil durum mevcut mu?

2.5.1. Solunum Sisteminin Monitörizasyonu

Hastalara ait solunum sayıları, rezerv balonu hareketleri, göğüs hareketleri veya eğer bir hasta başı monitörü var ise kapnograf aracılığıyla ölçümlenebilir. Anestezi süresince küçük hayvanlarda solunum sayısı 8-20/dakika aralığında olması normal kabul edilir. Anestezi süresince hastanın sadece solunum sayısının kontrol edilmesi yeterli olmamaktadır. Bunun yanında solunum derinliği ve karakteri de düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Solunum sisteminin dikkatli monitörizasyonu gereken hastalara entübasyon uygulaması yapılmalıdır. Bu uygulama ile hastaya ait solunum sayısı, solunum derinliği, end tidal hacim ve EtCO₂ değerleri monitör aracılığıyla sürekli kontrol edilmelidir. Özellikle kapnograf aracılığıyla ölçümlenen EtCO₂ değeri ekspirasyon havasında ölçülen karbondioksit miktarını bize gösterir. Bu değerdeki değişiklikler akciğerlerden karbondioksitin eliminasyonundaki değişimleri direkt olarak yansıtır. İndirekt olarak ise dokulardaki karbondioksit üretimini ve bu üretilen karbondioksitin sirkülasyon sistemi ile akciğerlere ulaştırılması hakkında bilgi verir.

Pulse oksimetre cihazı hastanın arteriyel kandaki oksijenle bağlı hale bulunan hemoglobinin yüzde konsantrasyonunu noninvasiv olarak ölçülmesini sağlar. Bu cihazın probu hastanın dili, dudağı, kuyruğu gibi farklı bölgelerine yerleştirilebilir. Hastaya ait kardiyopulmoner fonksiyonlarla ilgili kalp frekansı ve oksijen saturasyonu verilerini monitör aracılığıyla bizlere gösterir. Pulse oksimetre cihazında doğru ölçüm yapılamamasının en önemli nedeni periferik vazokonstriksiyondur. Bu durum altında cihazdan olduğundan daha düşük bir değer okunur ve hasta hipoksemik olarak değerlendirilebilir. Sağlıklı bir anestezi sürecinde hastaya ait SpO₂ değerinin %95'in altına düşmemesi istenmektedir.

2.5.2. Kardiyovasküler Sistemin Monitörizasyonu

Dokulara oksijen iletimi birçok fizyolojik olaya ve bunların birbirlerine olan etkilerine bağılı olarak gerçekleşir. Akciğerler dış ortamdan alınan oksijenin kana geçmesini sağlayan tek yapılardır. Fakat kana geçen bu oksijenin yeterli miktarda dokulara gidebilmesi için plazmada hemoglobün konsantrasyonunun belirli düzeyde olması gerekmektedir.

Anestezi süresince kardiyovasküler sisteme ait birçok parametre monitörize edilmektedir. Bu parametrelerin en önemlilerinden biri kalp frekansı ve ritmidir. Anestezi sürecinde kabul edilebilir en düşük kalp frekansı kedilerde 100/dakika, köpeklerde ise 70/dakika ve tavşanlarda 120/dakikadır. Bu değerlerde görülen düşmeler derin anestezi dönemine girildiğini ya da başka problemlerin meydana geldiğini göstermektedir. Normal şartlar altında anestezi süresince hayvanın boyutuna bağılı olmakla birlikte kalp frekansının tavşanlarda genellikle 240-280/dakika olması istenmektedir. Anestezi uygulanan hastalarda kalp frekansları genellikle oksijen saturasyon probu veya EKG elektrotları aracılığıyla ölçülüp monitörlerle takip edilmektedir. Bu uygulamalarla birlikte hastaya ait mukoz membran rengi tespiti, kapiller dolma süresinin ölçülmesi ve kalbin oskültasyonu ile de kardiyovasküler sistem hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir.

2.5.3. Reflekslerin Monitörizasyonu

Uzun süreli anestezi veya sedasyon uygulanan durumlarda hem hastanın monitörizasyonunu sağlayan cihazlardan kontrolü hem de hastanın immobilizasyonu için reflekslerin değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Anestezinin derinliğini tespit edebilmek için birçok parametre değerlendirilmelidir. Bu parametrelerden bazılarını şu şekilde sıralayabilir;

- Refleks aktivitesi (Palpebral refleks, yutkunma refleksi, pedal refleks, korneal refleks)
- Kas tonusu
- Pupillanın çapı
- Gözün pozisyonu
- Uyarıya alınan yanıt

Bu parametrelerin yakından takibi sayesinde hastada oluşabilecek anestezi derinliğinin kontrolsüz olarak artması önlenmiş olur. Aynı zamanda reanimasyona gerek kalmadan erken önlem alma imkânı oluşur (Topal, 2010).

2.5.4. Uzun Süreli Yoğun Bakım Hastalarının Monitörizasyonu

Uzun süreli anestezi veya derin sedasyon uygulanan hastaların birçoğu sağlık kuruluşlarına geçirmiş olduğu ağır patolojiler sonrası gelmektedir. Özellikle veteriner hekimlikte zehirlenmeler, epileptik krizler ve travma vakalarında bu tür uygulamalar daha da önem kazanmaktadır. Genel bir kural olarak hastanın vital organ fonksiyonları düzene girmeden anestezi uygulamasının yapılmaması gerekir. Fakat bazı patolojilerde ve özel durumlarda hiç zaman kaybetmeden hastanın hızlı bir şekilde anestezi altına alınıp stabilizasyonunun sağlanması ve vital organlara yönelik müdahalelerin anestezi süreci ile koordineli yürütülmesi gerekmektedir. Belirtilen patolojilere sahip olan hastaların birçoğunda şiddetli şok tablosu da patolojiyle birlikte gözlenmektedir. Bu yüzden anestezi süreciyle birlikte hastalarda mevcutta var olan veya var olabilecek şok tablosuna yönelik uygulamaların başlatılması oldukça önemlidir.

Şok durumuyla mücadele edilebilmesi için hastaya kolloid ve kristalloid uygulamaları anestezi öncesi dönemde başlatılmalı ve belirlenen dozlara ulaşılan kadar anestezi süresince devam edilmelidir. Hasta stabilize edildikten sonraki süreçte muayeneden elde edilen bulgulara yönelik müdahaleler ve medikal uygulamaları başlatılmalıdır. Bu tedavi sürecinde seçilecek olan medikaller hastanın mevcut tablosuna uyumlu olması ve yapılacak olan girişimlerin olabilecek en az şekilde risk bulundurmasına dikkat edilmelidir.

Anestezi uygulaması süresince hastaya ait vital parametrelerin kontrolleriyle birlikte vücut sıcaklığı korunmalı, ürinyasyon ve defekasyon gibi fizyolojik olayların da devam ettiği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle anestezi süresi uzadıkça hastanın beden sıcaklığı azalma eğilimi gösterecektir. Bu bilgiye dayanarak hastanın vücut sıcaklığı olabildiğince korunmaya çalışılmalıdır. Hastanın vücut sıcaklığının korunması amacıyla hastaya ısıtıcı ped uygulamaları, ısıtıcılı yoğun bakım kafesi kullanılması, serumları ısıtıcı aracılığıyla uygulanması gibi koruyucu önlemler alınmalıdır. Hastalar uzun sürmesi planlanan bu süreçte sürekli olarak damar yolu aracılığıyla hem anestezi maddeyi hem de perfüzyonun korunabilmesi için sıvı alacakları için idrar üretiminde artış olacaktır. Bu durum göz önünde bulundurularak hastaya idrar sondasını takiben idrar torbası takılması hem hijyen hem de homeostaz için oldukça önemlidir. Yapılan anestezi uygulaması sürecinde en önemli amaçlarımızdan biri hastanın immobilizasyonunu sağlayabilmektir. Bu durum sağlanırken özellikle büyük ırklarda uzun süreli yatmaya ve propofol infüzyonuna bağlı olarak rhabdomyolizis görülme ihtimalini her zaman göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Önlem amacıyla hastaya ihtiyaç duyulan en düşük dozdan anestezi infüzyonu sağlamak ve saat başı hastanın yatış yönünü değiştirip özellikle ekstremitelere masaj yapmak gibi önlemler alınmalıdır. Alınacak tüm önlemlere rağmen rhabdomyolizis oluşma ihtimali olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve özellikle patolojinin erken tespiti amacıyla idrar renginin yakından takibi yapılmalıdır. İdrar renginin başlarda normal daha sonraki süreçte kahverengi-koyu kırmızı olması rhabdomyolizisten şüphelenilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hastaya uygulanan anestezi sürecinde palpebralar dışarıdan bir müdahale yapılmadığı sürece açık kalacaktır. Bu durum göz yaşının korneayı yeterince ıslatmasını engelleyerek anestezi süresi uzadıkça kornea kurumasına neden olacaktır. Bununla birlikte sürekli açık olan palpebralar ve pupillar dilatasyon kaynaklı olarak yoğun ışıklı ortamlarda retinaya giden ışık miktarı refleksler tarafından kontrol edilemeyerek retina üzerinde hasarlara neden olabilmektedir. Bahsedilen bu olası patolojilere karşı önlem almak amacıyla hastanın gözlerine düzenli aralıklarla suni gözyaşı uygulaması veya pomad uygulaması yapılmalıdır. Buna ek olarak hastanın karanlık bir ortamda tutulması, baş bölümünün örtülmesi veya palpebraların dışarıdan yapılacak bir uygulama ile kapatılması da hem korneayı hem de retinayı korumak amacıyla önlem olarak gerçekleştirilmelidir.

2.5.5. Biyokimyasal Parametrelerin Monitörizasyonu

Uzun süreli derin sedasyon veya anestezi uygulanacak hastalarda hastanın vital parametrelerinin cihazlar aracılığıyla takip edilmesi tüm uygulama süresince devam ettirilmelidir. Uygulanan monitörizasyon operatöre anestezi sürecinin mevcut durumu hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bunun yanında hastanın sistemik durumunun takibi de aynı şekilde dikkatli ve düzenli olarak gerçekleştirilmelidir. Özellikle propofol gibi anesteziklerin yoğun olarak karaciğerde metabolize edilmesi ve böbrekler aracılığıyla atılması kaynaklı olarak bu iki organ sisteminin durumu hakkında önemli bilgiler edinilmesini sağlayan ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz), BUN (Kan Üre Nitrojen), CRE (Kreatinin) gibi enzimlerin rutin olarak kontrol edilmesi gerekir. Bu enzimlerin yanında propofolün kimyasal yapısı kaynaklı hastada şiddetli lipidemi durumu oluşacağı için kan TG (Trigliserid) değerinin de kontrol altında tutulması gerekir. Özellikle sık ve şiddetli epileptik kriz geçiren hastalarda uygulama öncesi süreçte de şiddetli kas harabiyeti olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu mevcut patolojiye ek olarak hastanın uzun süreli olarak immobilizasyonu sağlanıp sedasyon veya anestezi altında yatırıldığı durumlarda uzun süreli yatmaya bağlı olarak hastada rhabdomyoliz oluşma insidansı da süreyle ve hayvanın vücut ağırlığıyla birlikte artmaktadır. Bu durum göz önünde

bulundurularak hastanın kan CPK (Kreatin Fosfokinaz) değeri ve hastanın idrar rengi idrar torbası aracılığıyla yakından takip edilmelidir. Bu iki parametrede görülen değişikliklere göre hızlı ve doğru müdahale yapılması oluşabilecek şiddetli böbrek ve karaciğer hasarı gibi olguların da önüne geçilmesini sağlayacaktır. Hastada gözlenebilecek rhabdomyoliz tablosunun oluşma insidansının azaltılması için bazı önlemler alınmalıdır. Bu önlemler arasında hastanın sürekli olarak aynı yönde yatmasının engellenmesi ve sık sık yön değiştirilmesi, hastanın özellikle büyük kas gruplarına yattığı sürece ılık masajlar yapılması sayılabilir.

2.5.6. Moleküler Parametrelerin Monitörizasyonu

Uzun süreli sedasyon veya anestezi alan hastalarda bahsettiğimiz fizyolojik ve biyokimyasal parametrelere ait değişimlerin yanında bazı moleküllere yönelikte değişiklikler gözlenmektedir. Bu tarz hastalarda takip edilebilecek hem ekonomik hem de hastalarda oluşan oksidatif stres hakkında önemli bilgiler veren bazı moleküler parametreler şunlardır.

MDA (Malondialdehit) Düzeyi: Lipid peroksidasyonunun en önemli ürünlerindedir. Hücre membranlarında gerçekleşen iyon alış-verişine etki eder ve bununla birlikte hücre membranındaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına neden olur. Bu durum ise hücre geçirgenliğinin bozulması ve enzim aktivitesinin bozulması gibi olumsuz etkiler görülmesine sebep olur. MDA, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (Eken, 2016).

AOPP (Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri) Düzeyi: Özellikle kronik üremik hastalarda oksidatif stres biyomarkeri olarak ilk defa tespit edilmiştir. Proteinlerin oksidatif modifikasyonları sonucunda ortaya çıkan geri dönüşümsüz protein ürünleridir. Bu maddelerin birikimi fazla olduğu durumlarda vasküler sistem üzerinde patolojik değişiklikler gözlenir. AOPP ölçümü ise bu ortaya çıkan patolojik etkiler gösteren oksidasyon ürünlerinin tespiti açısından güvenilir bir kaynak olarak kullanılabilir (Grysczyńska ve ark., 2017).

FRAP (Ferrik İyon İndirgeyici Antioksidan Güç): Bu yöntem Benzie ve Strain (1996) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde Demir (III)'ün indirgenmesi ile antioksidan kapasitenin belirlenmesi sağlanmaktadır (Benzie, & Strain, 1996). Bu parametrenin değerlendirilmesi ile kan, beyin, karaciğer, akciğer ve böbrek gibi dokulardaki antioksidan kapasitenin durumu hakkında fikir sahibi olunabilmektedir.

GSH (Glutasyon) Düzeyi: Glutasyon memelilere ait dokularda en fazla bulunan endojen antioksidandır. İmmun sistem ve oksidatif stresin düzenlenmesinde kritik rol oynar. Bununla birlikte redoks sinyalleri, birikim yapmış olan oksidan maddelerin uzaklaştırılması, hücre çoğalmasının ve apoptosisin düzenlenmesi olaylarında hayati rol oynar (Shelly, 2013).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Tavşanların Gruplandırılması

Çalışma materyalini ağırlıkları 2,3 kilogram ile 2,7 kilogram arasında değişen 24 adet Yeni Zelanda tavşanı oluşturdu. Bu tavşanlar herhangi bir ön koşul olmadan her grupta 6 hayvan olacak şekilde randomize olarak dört gruba ayrıldı. Deney gruplarında tavşanlara infüzyon uygulaması şekil 2’de görülmektedir.

1. Grup (GK); Kontrol grubu herhangi bir işlem yapılmadan ötenazi edildi.
2. Grup (G6); 6 saat boyunca propofol infüzyonu gerçekleştirildi.
3. Grup (G12); 12 saat boyunca propofol infüzyonu gerçekleştirildi.
4. Grup (G24); 24 saat boyunca propofol infüzyonu gerçekleştirildi.



Şekil 2. Tavşana entübasyon işlemi sonrasında infüzyon işlemi uygulanması.

3.2. Tavşanların İnfüzyon Öncesi Hazırlanması

Kullanılacak tavşanlar çalışma gününden en az üç gün öncesinde bakımlarının yapılacağı yere yerleştirildi. Çalışma yapılacak gün hayvanların anestezi işleminin başlamasından en az 2 saat öncesinde yeme ulaşımları sınırlandırıldı, su alımına yönelik herhangi bir kısıtlama uygulanmadı.



Şekil 3. İnfüzyon uygulamasının 2. saati ve monitörizasyon için yerleştirilen problar.

Tüm hayvanların anestezi uygulaması öncesinde genel muayeneleri yapıldı ve tartılıp ağırlıkları not edildi. Çalışmada kullanılacak her tavşana hem oluşabilecek stresi önlemek hem de indüksiyon işlemini kolaylaştırmak için sedatif olarak Xylazine HCl 5 mg/kg dozda kas içi olarak uygulandı. Xylazine uygulamasının hemen sonrasında hayvanlar karanlık ve sakin bir odada 12 dakika bekletildi. Bu sürenin sonunda tüm hayvanların hem sağ hem de sol kulak venasına 24 numara anjioket yerleştirildi. Anjioket yerleştirme işlemi yapılırken her tavşandan 2 ml kan jelli kuru tüplere alındı.

Tavşanlardan ikinci kan örnekleri ise infüzyon sonrası aşağıda belirtilen sürelerde alındı.

1. Grup (GK); Ötenazi işlemi öncesinde
2. Grup (G6); İnfüzyon işleminin bittiği 6. saat sonunda
3. Grup (G12); İnfüzyon işleminin bittiği 12. saat sonunda
4. Grup (G24); İnfüzyon işleminin bittiği 24. saat sonunda



Şekil 4. İnfüzyon işlemi süresince kullanılan anestezi cihazı ve operasyon salonu.

Biyokimyasal analiz için gerçekleştirilen kan alımı sürecini takiben hayvanlara indüksiyonu sağlamak için Ketamin HCl 40 mg/kg doz da kas içi olarak uygulandı. Sedasyon sonrasında uygulanan Ketamin enjeksiyonunu takiben yeterli düzeyde anestezi oluştu. Bu aşamada gözlerde palpebral refleks ortadan kalktı ve korneal refleks çok azaldı, çene kasları gevşedi, yutkunma refleksi ortadan kalktı. Bu indüksiyon belirtileri sonrasında hayvanlar 2,5 numara kafli endotracheal tüple ışıklı laringoskop kullanılarak entübe edildi. Entübasyon işlemi sonrasında hayvanlar anestezi cihazına (General Electric Aespire 7100) ve hasta başı monitörüne (General Electric Datex-Ohmeda Cardiocap 5) bağlandı. Bu uygulama ile birlikte hayvanların HR (Dakikadaki kalp atım sayısı), RR (Dakikadaki solunum sayısı), EtCO₂, SpO₂ ve vücut sıcaklığı anestezi süresince tüm gruplarda her 30 dakika da bir kayıt altına alındı.



Şekil 5. Aynı tavşanın 1. (Sol) ve 6. (Sağ) saate ait hasta başı monitörü görüntüleri.

3.3. Tavşanlarda Uygulanacak Monitörizasyon Yöntemleri

Hayvanlara ait fizyolojik parametreler aşağıda belirtilen yöntemlerle şekil 4 ve şekil 5’de görülen cihazlar aracılığıyla kayıt altına alındı;

Kalp atım sayısı: Tüm hayvanlarda kalp atım sayısı hasta başı monitörüne ait dil probunun tavşanların diline yerleştirilmesiyle tüm infüzyon süresince hasta başı monitöründen takip edildi.

Solunum sayısı: Tüm hayvanlarda solunum sayısı hayvanlara uygulanan endotracheal tüpe bağlanan kapnograf aracılığıyla hasta başı monitöründen takip edildi.

EtCO₂: Tüm hayvanlarda EtCO₂ düzeyleri hayvanların trachealarına yerleştirilen endotracheal tüpe bağlanan kapnograf aracılığıyla tüm infüzyon süresince takip edildi.

SpO₂: Tüm hayvanlarda oksijen saturasyonu hasta başı monitörüne ait dil probunun tavşanların diline yerleştirilmesiyle tüm infüzyon süresince hasta başı monitöründen takip edildi.

T: Tüm hayvanlara ait vücut sıcaklığı değeri hayvanların özefaguslarına yerleştirilen özefagal termometre ile tüm infüzyon işlemi boyunca kayıt altına alındı.

Bu anestezi sürecinde hayvanlara 2 L/saat akımında saf oksijen solunum cihazı aracılığıyla verilerek hayvanların ventilasyonu sağlandı.



Şekil 6. İnfüzyon işlemi süresince kullanılan perfüzyon pompasının görüntüsü.

3.4. Propofolün Sürekli İnfüzyon Şeklinde Uygulanması;

Hayvanlara uygulanan Xylazine ve Ketamine anestezisinin 20. dakikasından itibaren hayvanlara propofol infüzyonu başlatıldı. Propofol infüzyonu hayvanlara perfüzyon pompası (B Braun Perfusor Space) kullanılarak gerçekleştirildi. Doz ayarlamaları zamana ve anestezi derinliğine göre şekil 3, şekil 6 ve şekil 7’de görüldüğü gibi gerçekleştirildi.

2. Grup (G6); İlk bir saat 40-50 mg/kg/saat dozda, süreç içerisinde 30 mg/kg/saat’e kadar düşürüldü.

3. Grup (G12); İlk bir saat 40-50 mg/kg/saat dozda, süreç içerisinde 25 mg/kg/saat’e kadar düşürüldü.

4. Grup (G24); İlk bir saat 40-50 mg/kg/saat dozda, süreç içerisinde 20 mg/kg/saat’e kadar düşürüldü.



Şekil 7. Bir tavşana uygulanan infüzyon işlemi ve kullanılan perfüzyon pompası.

Belirtilen dozlar infüzyon işlemi süresinde tedrici olarak azaltıldı. Dozun düşürülmesi aşamasında hayvana ait pedal refleksi, palpebral refleksi, korneal refleksi ve yutkunma refleksi dikkate alındı ve bu reflekslerin deprese olma kriterine göre doz ayarlaması gerçekleştirildi.

Propofol hayvanın sol kulak venasına yerleştirilen 24 numara anjioket aracılığıyla perfüzyon pompası kullanılarak belirtilen sürelerde intravenöz olarak infüzyon şeklinde uygulandı. Hayvanın sağ kulak venasına yerleştirilen 24 numara anjioket aracılığıyla hayvana 10 ml/kg/saat dozda %0,9 NaCl solüsyonu 12 saat boyunca sürekli uygulandı. 4. Grupta (G24) ise 12. Saatten sonra hayvanda oluşabilecek ve deney sonuçlarını etkileyebilecek hipoglisemi riski göz önünde bulundurularak %0,9 NaCl solüsyonu yerine %5 Dekstroz solüsyonu 10 ml/kg/saat uygulanmaya başlandı. İnfüzyon işleminin devam ettiği her üç saatte bir el manipülasyonu ile idrar kesesinin boşaltılması sağlandı. Tavşanların tüm infüzyon süresi boyunca 2 saat aralıklarla yatış yönleri değiştirildi.

Tüm infüzyon süreci boyunca hayvanlar bire bir gözlem altında tutulduğu ve monitörden verileri sürekli izlendiği için apne meydana geldiği anda tespit edilebildi. G12-3, G12-6, G24-1 ve G24-5 numaralı dört tavşanda apne gözlemlendi ve apne gözlemlendiği anda tavşanlara mekanik ventilasyon uygulamasına başlandı.

Deney süreçleri tamamlanana kadar mekanik ventilatör (General Electric Aespire 7100) aracılığıyla 10-12 cm H₂O basınçta ventilasyon sağlanmaya devam edildi. Bu dört tavşanın monitorizasyonunda ETCO₂ verilerinin izlenmesi aşamasında, hayvanların spontan eforunu gösteren ETCO₂ traselerinde çentiklenme görülmediği için, solunum deney sonuna kadar mekanik olarak sürdürüldü.

Hayvanlara gerçekleştirilen infüzyon işlemi süresince başka bir medikal uygulaması gerçekleştirilmedi.

İnfüzyon uygulamasının süresi dolduktan sonra hayvanlara uygulanan propofol infüzyonu durduruldu fakat hayvanların ventilasyonu ötenazi uygulamasına kadar sürdürüldü.

3.5. İnfüzyon Uygulamasının Sonlandırılması

Kontrol grubunda yer alan hayvanlar kan örneği alımı sonrasında hiçbir işlem uygulanmadan damar içi yüksek doz propofol (20 mg/kg) uygulanarak ötenazi işlemi uygulandı. Diğer tüm gruptaki hayvanlara da infüzyon işlemi bitiminde analiz için kan örneği alındıktan sonra benzer şekilde yüksek doz propofol uygulanarak ötenazi uygulandı.

Ötenazi işlemi sonrasında tüm tavşanlardan karaciğer, beyin, kalp, böbrek ve akciğer dokusu alındı. Bu elde edilen dokular MDA, AOPP, FRAP, GSH analizlerin gerçekleştirilmesi için doku saklama kabına alınıp analizleri gerçekleştirecek laboratuvara gönderilene kadar -80 derecede çalışan dondurucuya kaldırıldı.

3.6. Doku Örneklerinin İncelenmesi

Dokulardan moleküler analizler şu yöntemler kullanılarak değerlendirildi;

1- MDA düzeyleri tayini (Buege, & Aust, 1978): Tiyobarbitürik (TBA) asit kullanılarak asit ortamda TBA ile MDA'nın oluşturduğu kompleks spektrofotometre ile ölçüldü.

2- AOPP düzeyleri tayini (Hanasand ve ark., 2012): Başlıca ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olan AOPP tayini için doku örneklerinin sitrik asit

içeren asit ortamda verdiği absorbanslar kloramin-T ile potasyum iyodürün (KI) oksidasyonu ile oluşan triiodid ile standardize edilerek değerlendirildi.

3- Antioksidan kapasite (Ferric Reducing Antioxidant Power; FRAP) (Benzie, & Strain, 1996): Bu yöntemin prensibi Fe +3 'ü Fe +2 'ye indirgeyen antioksidan gücün ölçülmesine dayanır. Sonuçlar askorbik asidin indirgeme potansiyeli ile karşılaştırılarak hesaplandı.

4- GSH düzeyinin ölçülmesi (Beutler, Duron, & Kelly 1963): GSH düzeyleri, Elman ayıracağı (5,5'- ditiobis-2 nitro benzoik asit) kullanılarak tayin edildi. Bu ayıracağın dokulardaki serbest sülfidril (-SH) grupları tarafından indirgenmesi sonucunda, 1 mol SH grubu başına 1 mol 2-nitro-5 tiyobenzoik asit (DTNB) oluşmaktadır.

3.7. Kan Örneklerinin İncelenmesi

Hayvanlardan hem infüzyon öncesi hem de infüzyon sonrası serum için alınan kanlar, santrifüj cihazıyla 3000 rpm/dk hızda 10 dakika süresince santrifüj edilerek serumları elde edildi. Elde edilen serumlar B.U.Ü Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Merkez Laboratuvar bünyesinde bulunan Fujifilm NX500 cihazı kullanılarak analiz edildi. Bu biyokimyasal analiz işlemiyle hayvanlara ait ALT, AST, BUN, CRE, CPK, TG, BUN/CRE değerlerinin infüzyon uygulaması öncesi ve sonrası olarak değerlendirilmesi gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar ışığında farklı sürelerde propofol infüzyonuyla birlikte oluşabilecek olası doku reaksiyonları hakkında veriler elde edildi.

3.8. İstatistiksel Analizler

Çalışma süresince elde edilen fizyolojik parametrelere ait veriler, biyokimyasal parametrelere ait veriler ve moleküler analiz sonuçlarına ait veriler analiz programı (IBM SPSS Statistics 2022) kullanılarak analiz edildi. Bu analiz işlemi süresince elde edilen tüm veriler One-Way Anova Post-Hoc testleri kullanılarak analiz edildi.

4. BULGULAR

Bu deneysel çalışma 6 tanesi kontrol (GK) grubunda, 18 tanesi ise 3 farklı infüzyon grubunda (G6, G12 ve G24) olmak üzere toplamda 24 tavşan ile gerçekleştirildi. İnfüzyon işlemi süresince hiçbir hayvanda ölüm gözlenmedi.

Bu çalışmanın düzenlenmesinde tavşanların anestezide hazırlanması, kan örneklerinin elde edilmesi, iki farklı kulak venasına angioket yerleştirilmesi ve entübasyonun rahat yapılabilmesi için xylazine ile birlikte ketamin uygulanması tercih edildi. Tek başına sedasyon amacıyla xylazine kullanımına bağlı gerek solunum gerekse kardiovasküler sistem üzerine oluşacak depresyonu azaltmak, solunum ve kalp atım sayısını daha normal değerlere çıkarmak ve hayvanda stresi kontrol edebilmek için ketaminin de uygulanması tercih edildi. Propofolün infüzyon şeklinde bir grupta 6 saat, diğer grupta 12 saat ve son grupta 24 saat uygulanması dikkate alındığında başlangıç döneminde kullanılan kombinasyonun etki süresi kısa ve hazırlık aşamasındaki uygulamalara olumlu katkı sağladı.

Kontrol grubunda yer alan tavşanlarda ötenazi için uygulanan propofol dışında hiçbir ilaç uygulanmadı. Propofol infüzyonu uygulanan gruplarında, bahsi geçen anestezik ilaçların dışında hiçbir ilaç uygulaması yapılmadı. Propofol infüzyonu süreleri ve buna bağlı tavşanların anestezide kalma süreleri uzun olduğu için, kan sirkülasyonunun düzenlenmesi amacı ile G6 ve G12 gruplarında 10ml/kg/saat dozda %0,9 NaCl deney süresince uygulandı. G24 grubunda 12. saatten sonra hayvanda oluşabilecek ve deney sonuçlarını etkileyebilecek hipoglisemi riski göz önünde bulundurularak %0,9 NaCl solüsyonu yerine %5 dekstroz solüsyonu uygulandı.

Tüm propofol infüzyon gruplarında, deney süresinde serum uygulaması devam ettiği için her üç saatte bir el manipülasyonu ile idrar keseleri boşaltıldı. Bu işlem sırasında hayvanlarda herhangi bir hareket belirtisi gözlenmedi. Karın bölgesinde idrar kesesinin olduğu bölgeye uygulanan ılımlı basınç ile idrarları kolaylıkla boşaltılması sağlandı. İdrar boşaltılması sırasında herhangi bir zorluk yaşanmadı.

Propofol infüzyonu uygulanan tüm tavşanlar, entübe edildi. Entübasyon ışıklı laringoskop kullanılarak gerçekleştirildi. Yutkunma refleksi tam olarak

ortadan kaldırıldığı için entübasyon sırasında zorluk yaşanmadı. Tüm gruplarda deney süresi sona erdiğinde tavşanlar ekstübe edildiğinde, endotrakeal tüpe bulaşmış kan gözlenmedi ve tüpün lümenini daraltan herhangi bir akıntı tespit edilmedi. Tavşanlarda propofol infüzyon süreleri farklı uygulandığı için, uzun süreli uygulamalar hipoksiye neden olmasın diye tüm hayvanlara anestezi cihazından oksijen ventilasyonu yaptırıldı. Propofol infüzyonu sırasında hiçbir grupta tavşan uyanmadı, endotrakeal tüpünü çıkarmaya teşebbüs etmedi. Propofol infüzyonu sırasında hiçbir tavşan deney süresi içerisinde ekstübe olmadı ve hiçbir tavşan tekrar entübe edilmek zorunda kalmadı.

Tüm infüzyon süreci boyunca hayvanlar bire bir gözlem altında tutulduğu ve monitörden verileri sürekli izlendiği için apne meydana geldiği anda tespit edilebildi. Propofol infüzyonu uygulanan sadece dört tavşan (G12-3 nolu tavşan, G12-6 nolu tavşan, G24-1 nolu tavşan, G24-5 nolu tavşan) infüzyon sürecinde spontan solunumunu sürdüremedi ve apne gözlemlendi. G12-3'te 2. saatte, G12-6'da 10. saatte, G24-1'de 15. saatte, G24-5'de ise 5. saatte apne gözlemlendi. Tavşanlarda apne gözlemlendikten sonra infüzyon işlemi süresince ventilasyon mekanik ventilatör aracılığıyla sağlandı. Deney süreçleri tamamlanana kadar mekanik ventilatör (General Electric Aespire 7100) aracılığıyla 10-12 cm H₂O basınçta ventilasyon sağlanmaya devam edildi. Bu dört tavşanın monitorizasyonunda EtCO₂ verilerinin izlenmesi aşamasında, hayvanların spontan eforunu gösteren ETCO₂ traselerinde çentiklenme görülmediği için, solunum deney sonuna kadar mekanik olarak sürdürüldü. Çalışmadaki üç infüzyon grubunda yer alan diğer tavşanlarda spontan solunumda problem görülmedi ve hayvanlarda planlanan sürelerde spontan solunum ile ventilasyon sürdürüldü.

Tavşanlara uygulanan propofol infüzyonu işlemi süresince hiçbir hayvanda bradikardi ve kardiak arrest benzeri bir tablo gözlenmedi.

Tavşanlara uygulanan dozların belirlenmesi aşamasında hayvana ait pedal refleks, palpebral refleks, korneal refleks ve yutkunma refleksi dikkate alındı. Bu reflekslerin deprese olma kriterine göre doz ayarlaması yapıldığı için hayvanlarda infüzyon süresince reanimasyona yönelik bir uygulamaya gerek kalmadı.

4.1. FİZYOLOJİK PARAMETRELER

4.1.1. (G6) 0-6 saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler

Tablo 1 ve grafik 1 incelendiğinde tavşanların G6 grubundaki fizyolojik parametrelerinin ilk değerleri xylazine/ketamin uygulamasının üzerinden yaklaşık 30 dakika geçtikten sonrasında elde edildi ve propofol uygulamasının 0. dk değerleri olarak kabul edildi.

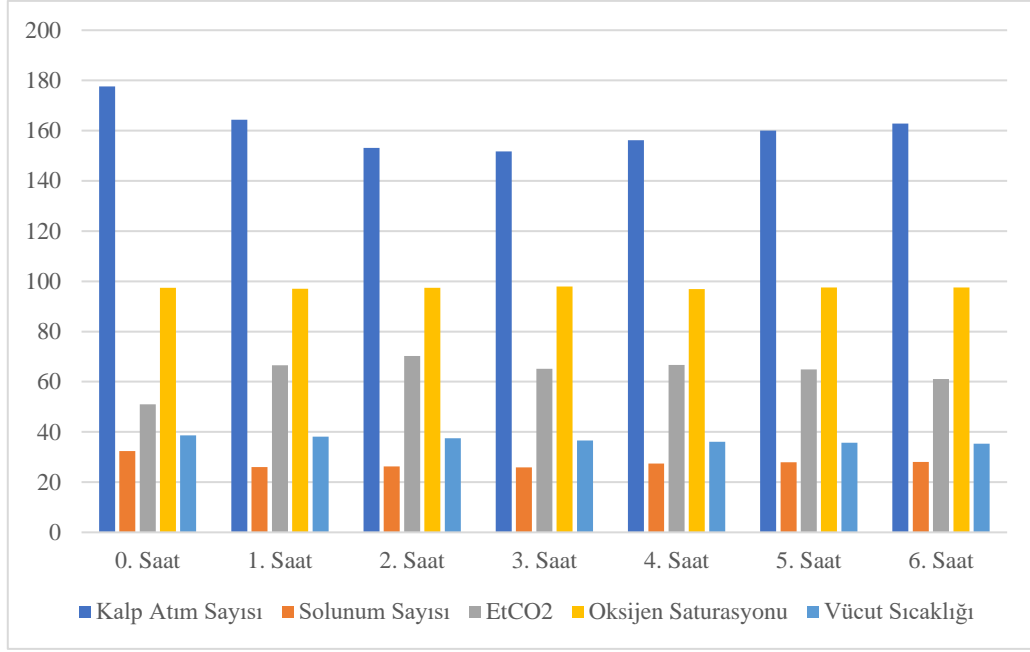
Propofol ilk bir saat 40-50 mg/kg/saat dozunda, takiben refleksler kontrol edilerek ortalama 30 mg/kg/saat dozunda planlanan süre boyunca uygulandı.

Tablo 1’de ve grafik 1’de yer alan fizyolojik parametrelere ait olan değerler, G6. G12 ve G24’e ait tavşanların ilk 6 saati süresince alınmış değerlerinin ortalaması ve standart hatası olarak tabloya yansıtıldı.

Tablo 1. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler.

Saat	HR Ort. ± S.H	RR Ort. ± S.H	EtCO ₂ Ort. ± S.H	SpO ₂ Ort. ± S.H	T Ort. ± S.H
0	177,61 ± 5,53 ^a	32,44 ± 1,49 ^a	51,00 ± 2,94 ^a	97,44 ± 0,88 ^a	38,65 ± 0,15 ^a
1	164,39 ± 6,35 ^{ab}	26,05 ± 1,04 ^b	66,55 ± 3,32 ^a	97,00 ± 0,72 ^a	38,18 ± 0,11 ^a
2	153,11 ± 8,89 ^b	26,22 ± 1,00 ^b	70,28 ± 3,22 ^b	97,44 ± 0,63 ^a	37,45 ± 0,14 ^b
3	151,78 ± 6,23 ^b	25,94 ± 0,95 ^b	65,17 ± 2,62 ^b	97,89 ± 0,62 ^a	36,63 ± 0,17 ^c
4	156,17 ± 8,18 ^{ab}	27,44 ± 1,05 ^b	66,72 ± 4,29 ^b	96,89 ± 0,92 ^a	36,06 ± 0,20 ^d
5	160,00 ± 8,14 ^{ab}	27,94 ± 0,90 ^{ab}	64,89 ± 3,57 ^{ab}	97,50 ± 0,68 ^a	35,69 ± 0,22 ^{de}
6	162,83 ± 7,87 ^{ab}	28,05 ± 1,00 ^{ab}	61,11 ± 2,92 ^{ab}	97,55 ± 0,63 ^a	35,32 ± 0,26 ^e
P	0,219	0,000	0,003	0,971	0,000
f	1,404	4,420	3,532	0,215	46,77
df	6	6	6	6	6
Analiz yöntemi	Duncan	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Duncan

*Ort ± SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için p=0,05 alınmıştır.



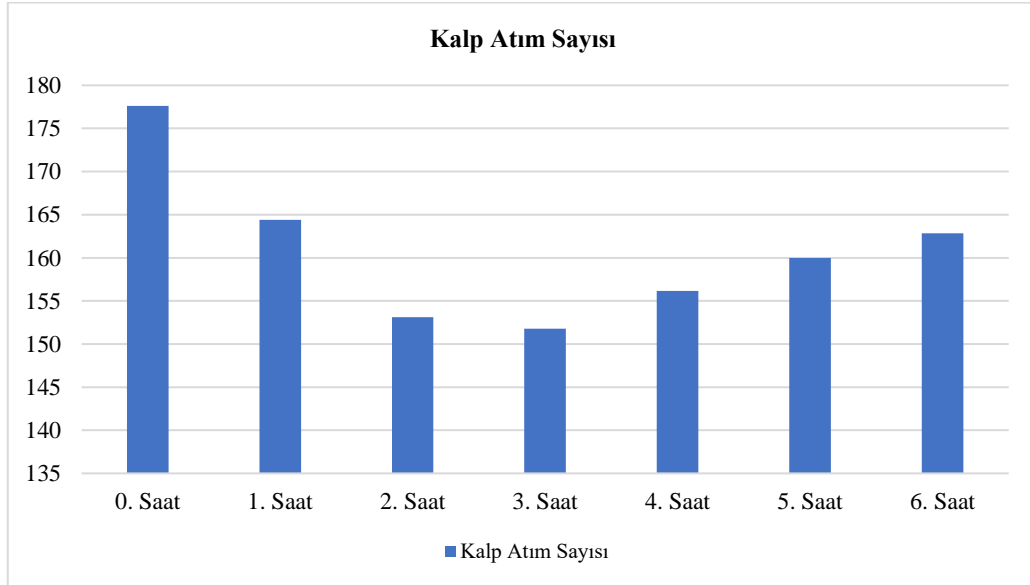
Grafik 1. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler.

4.1.1.1. Kalp Atım Sayısı (HR)

G6' da kalp atım sayısı başlangıç değeri dikkate alındığında 2. ve 3. saat içinde azaldığı, ancak dördüncü saatten sonra biraz yükselme eğilimine girdiği tespit edildi. Bu grupta kalp atım sayılarını gösteren tablo 2 ve grafik 2'de ki her saat alınan değerler dikkate alındığında istatistiksel bir fark gözlenmedi. ($P>0,05$)

Tablo 2. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait kalp atım sayısı.

Saat	Ort \pm S.H
0	177,61 \pm 5,53 ^a
1	164,39 \pm 6,35 ^{ab}
2	153,11 \pm 8,89 ^b
3	151,78 \pm 6,23 ^b
4	156,17 \pm 8,18 ^{ab}
5	160,00 \pm 8,14 ^{ab}
6	162,83 \pm 7,87 ^{ab}



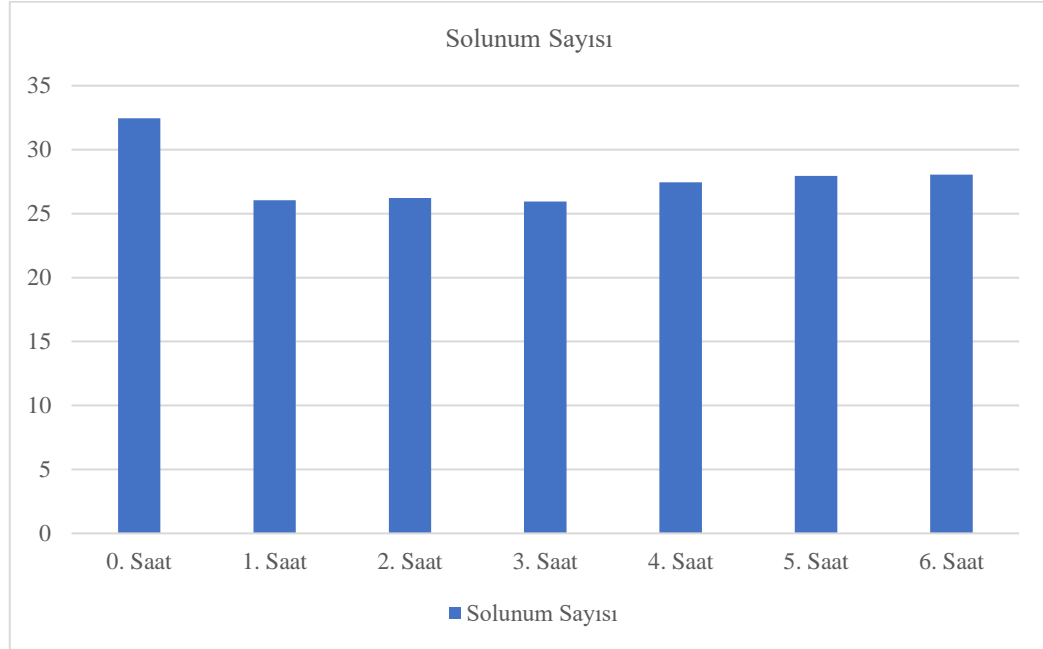
Grafik 2. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait kalp atım sayısı.

4.1.1.2. Solunum Sayısı (RR)

Tablo 3 ve grafik 3 incelendiğinde G6'da yer alan tavşanlarda solunum sayısı başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, 2. ve 3. saat içinde azaldığı, ancak dördüncü saatten sonra biraz yükselme eğilimine girdiği tespit edildi. Solunum sayısı 5. ve 6. saatlerde, propofolün infüzyon dozunun azaltılmasının bir yansıması olarak yavaş da olsa artma eğilimi gösterdi. Bu grupta solunum sayılarında 2.,3. ve 4. saatlerde istatistiksel bir fark gözlenmedi. ($P>0,05$)

Tablo 3. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait solunum sayıları.

Saat	Ort \pm S.H
0	32,44 \pm 1,49 ^a
1	26,05 \pm 1,04 ^b
2	26,22 \pm 1,00 ^b
3	25,94 \pm 0,95 ^b
4	27,44 \pm 1,05 ^b
5	27,94 \pm 0,90 ^{ab}
6	28,05 \pm 1,00 ^{ab}



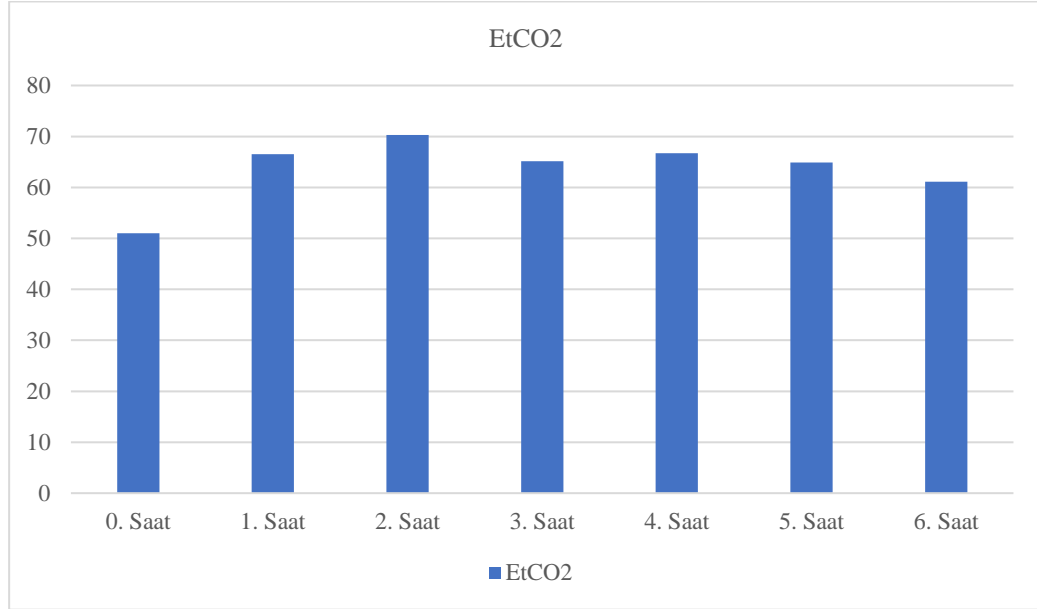
Grafik 3. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait solunum sayıları.

4.1.1.3. Endtidal Karbondioksit (EtCO₂)

Tablo 4 ve grafik 4 incelendiğinde endtidal karbondioksit değerlerinde 1. saatten itibaren artış meydana geldiği gözlemlendi. Endtidal karbondioksit başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında, ilk dört saat içinde yüksek seyretti ve takiben 5. ve 6. saatlerde düşme eğilimine girdiği görüldü. Bu gruba ait endtidal karbondioksit verileri incelendiğinde saatler arasında istatistiksel fark olduğu tespit edildi. (P<0,05)

Tablo 4. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait endtidal karbondioksit değerleri.

Saat	Ort ± S.H
0	51,00 ± 2,94 ^a
1	66,55 ± 3,32 ^b
2	70,28 ± 3,22 ^b
3	65,17 ± 2,62 ^b
4	66,72 ± 4,29 ^b
5	64,89 ± 3,57 ^{ab}
6	61,11 ± 2,92 ^{ab}



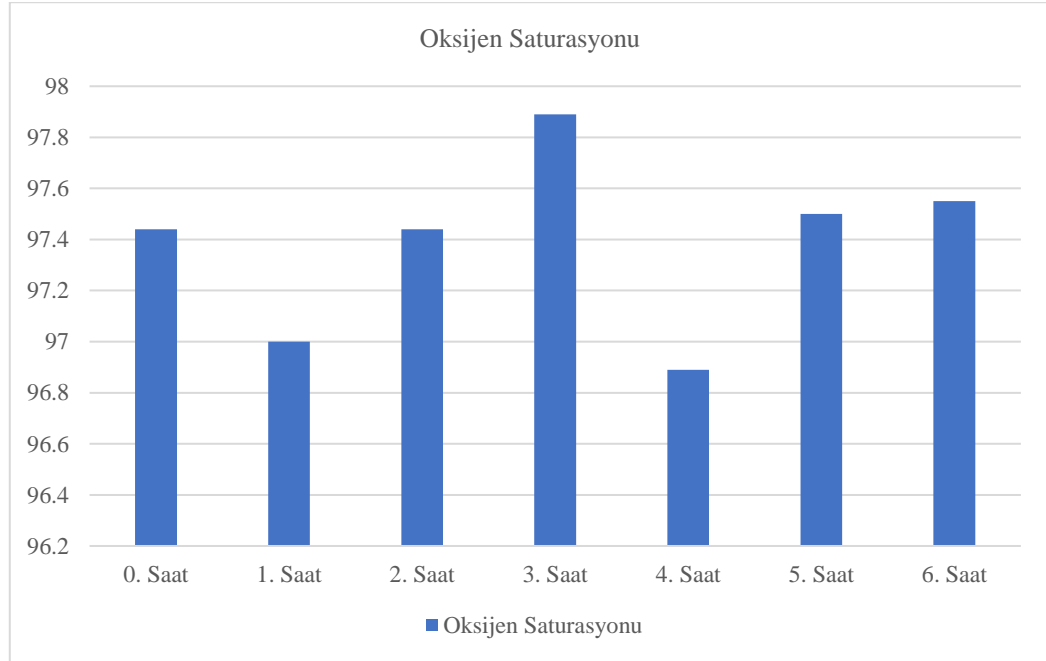
Grafik 4. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait endtidal karbondioksit değerleri.

4.1.1.4. Oksijen Saturasyonu (SpO₂)

Tablo 5 ve grafik 5 incelendiğinde oksijen saturasyonu değerleri, başlangıçtan itibaren yüksek seyretti, bu gruptaki tavşanlarda hipoksi oluşmadığı tespit edildi. Oksijen saturasyonu değerleri incelendiğinde saatler arasında fark olmadığı gözlemlendi. (P>0,05)

Tablo 5. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait oksijen saturasyonu değerleri.

Saat	Ort ± S.H
0	97,44 ± 0,88 ^a
1	97,00 ± 0,72 ^a
2	97,44 ± 0,63 ^a
3	97,89 ± 0,62 ^a
4	96,89 ± 0,92 ^a
5	97,50 ± 0,68 ^a
6	97,55 ± 0,63 ^a



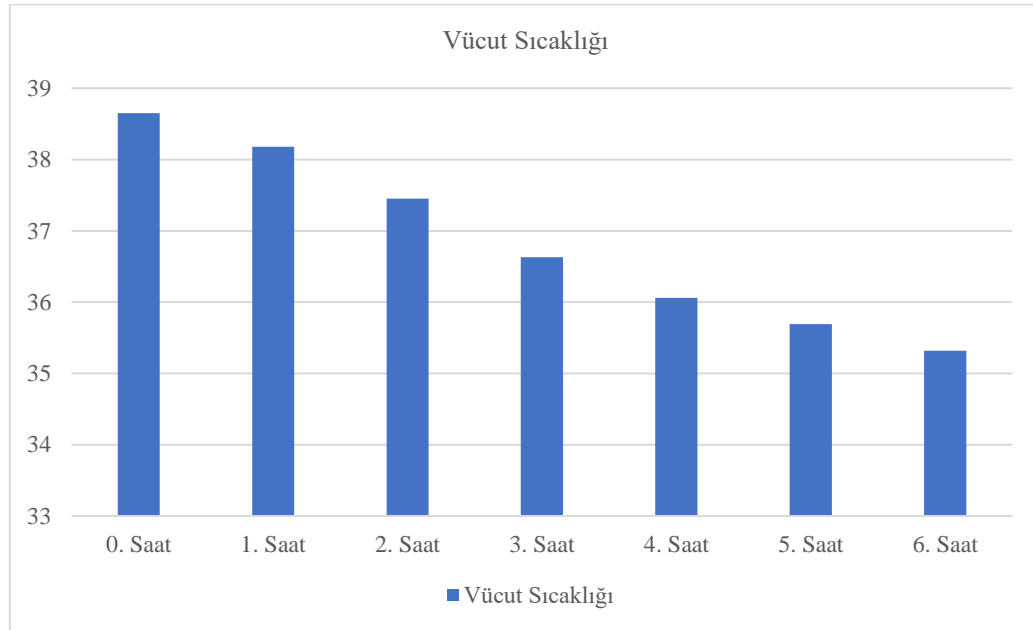
Grafik 5. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait oksijen saturasyonu değerleri.

4.1.1.5. Vücut Sıcaklığı (T)

Tablo 6 ve grafik 6 incelendiğinde, başlangıç vücut sıcaklığı değerinin ilk bir saat korunduğu ve 2. saatten itibaren tedrici olarak azaldığı tespit edildi. Bu gruptaki tavşanlara ait vücut sıcaklığı verileri incelendiğinde saatler arasında fark olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 6. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait vücut sıcaklıkları.

Saat	Ort \pm S.H
0	38,65 \pm 0,15 ^a
1	38,18 \pm 0,11 ^a
2	37,45 \pm 0,14 ^b
3	36,63 \pm 0,17 ^c
4	36,06 \pm 0,20 ^d
5	35,69 \pm 0,22 ^{de}
6	35,32 \pm 0,26 ^e



Grafik 6. 0-6 Saat aralığında tavşanlara ait vücut sıcaklıkları.

4.1.2. (G12) 6-12 saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler

Tablo 7 ve grafik 7’de 12 saat süre ile propofol infüzyonu uygulanan tavşanların fizyolojik parametreleri verilmiştir. Bu grup değerleri, propofol infüzyonunun 12. saate kadar sürdürülmesi sırasında, önceki gruptakine benzer şekilde birer saat aralıkla alındı.

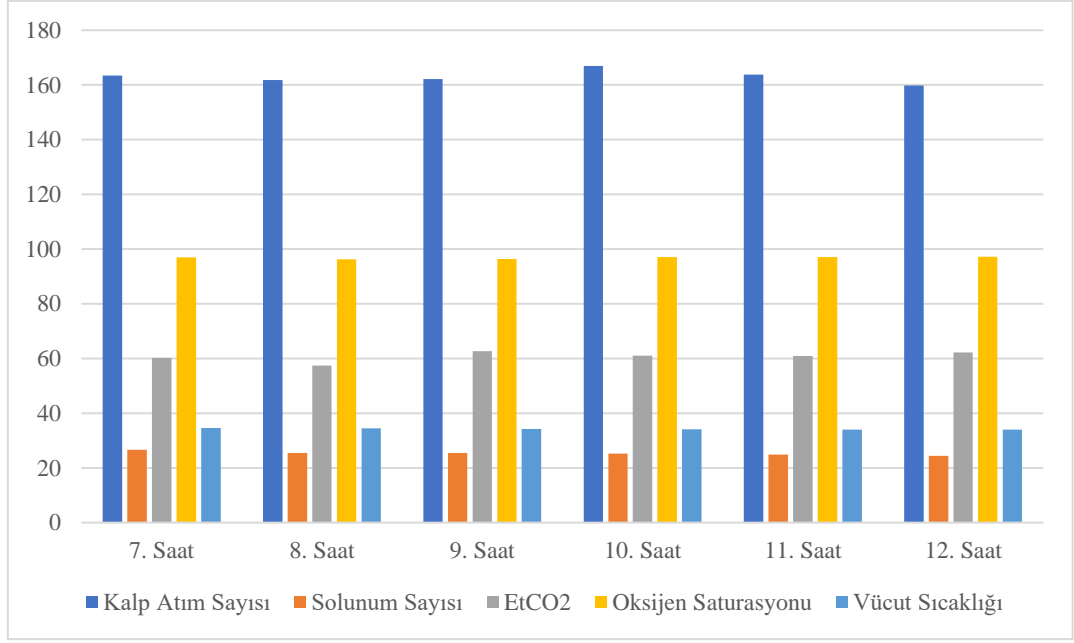
Propofol ilk bir saat 40-50 mg/kg/saat dozunda, takiben refleksler kontrol edilerek ilk 6 saat ortalama 30 mg/kg/saat dozunda ve ilk 6 saatten sonra 12 saate kadar ortalama 25 mg/kg/saat uygulandı.

Tablo 7 de yer alan fizyolojik parametrelere ait olan değerler, G12 ve G 24 ait tavşanların ikinci 6 saati süresince alınan değerlerinin ortalaması ve standart hatası olarak tabloya yansıtıldı.

Tablo 7. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler.

Saat	Hr Ort. ± S.H	RR Ort. ± S.H	EtCO ₂ Ort. ± S.H	SpO ₂ Ort ± S.H	T Ort. ± S.H
7	163,42 ± 10,20 ^a	26,67 ± 1,26 ^a	60,25 ± 3,31 ^a	96,92 ± 1,12 ^a	34,63 ± 0,34 ^a
8	161,83 ± 11,74 ^a	25,50 ± 1,6 ^a	57,42 ± 3,51 ^a	96,25 ± 1,52 ^a	34,44 ± 0,36 ^a
9	162,17 ± 11,30 ^a	25,50 ± 1,18 ^a	62,67 ± 3,10 ^a	96,33 ± 1,78 ^a	34,26 ± 0,37 ^a
10	166,92 ± 10,94 ^a	25,17 ± 1,85 ^a	61,08 ± 2,89 ^a	97,08 ± 0,86 ^a	34,08 ± 0,34 ^a
11	163,83 ± 10,67 ^a	24,83 ± 1,41 ^a	60,91 ± 2,50 ^a	97,08 ± 0,84 ^a	34,04 ± 0,34 ^a
12	159,83 ± 11,89 ^a	24,42 ± 1,58 ^a	62,25 ± 2,43 ^a	97,17 ± 0,89 ^a	33,95 ± 0,33 ^a
P	0,999	0,991	0,854	0,990	0,725
f	0,046	0,102	0,390	0,111	0,568
df	5	5	5	5	5
Analiz yöntemi	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD

*Ort ± SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için p=0,05 alınmıştır.



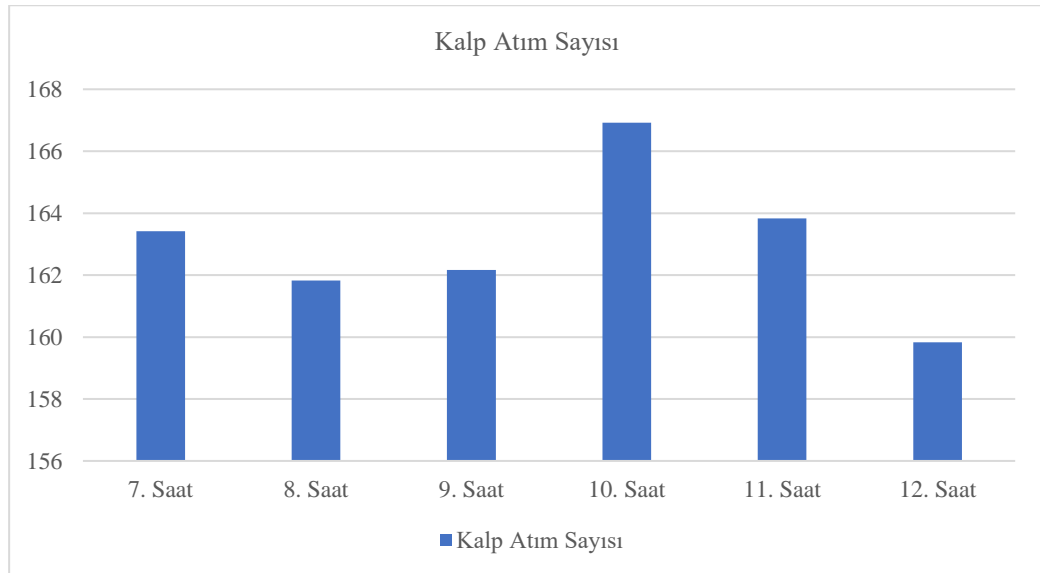
Grafik 7. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler.

4.1.2.1. Kalp Atım Sayısı (HR)

Tablo 8 ve grafik 8’de tavşanlara ait kalp atım sayılarının 7. ve 12. saatler arasındaki değerlerinin ortalaması tabloya yansıtıldı. Bu grubun kalp atım sayısı değerleri dikkate alındığında 7. saat değerleri ile kıyaslandığında 8. ve 9. saatlerde azalma ve 10 saatte tekrar yükselme olduğu tespit edildi. Çalışmadaki tavşanlara ait kalp atım sayıları incelendiğinde saatler arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi. ($P>0,05$). Bu saatler arasında kalp atım sayısında önemli bir değişim olmadığı için infüzyon dozu ilk gruptaki dozuna göre bir miktar azaltıldı. (25 mg/kg/saat), ancak bu grubun tavşanları arasında farklı doz uygulamaya gerek duyulmadı.

Tablo 8. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait kalp atım sayıları.

Saat	Ort \pm S.H
7	163,42 \pm 10,20 ^a
8	161,83 \pm 11,74 ^a
9	162,17 \pm 11,30 ^a
10	166,92 \pm 10,94 ^a
11	163,83 \pm 10,67 ^a
12	159,83 \pm 11,89 ^a



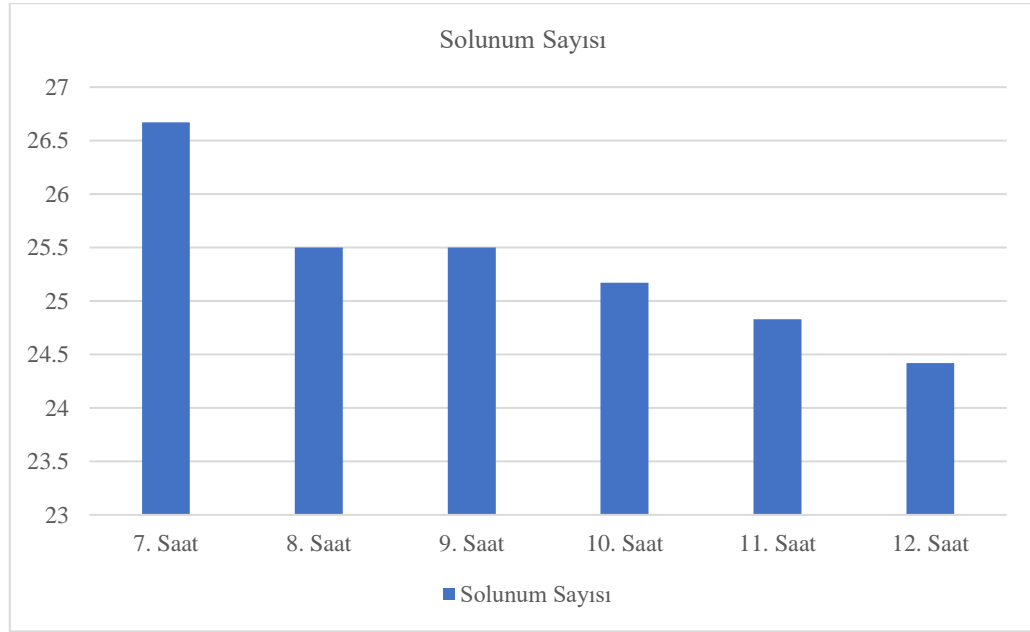
Grafik 8. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait kalp atım sayıları.

4.1.2.2. Solunum Sayısı (RR)

Tablo 9 ve grafik 9’da yer alan solunum sayıları 7. saat ile karşılaştırıldığında, 8., 9. ve 10. saatlerde dakikada 25'e, 11. ve 12. saatlerde 24'e düştüğü tespit edildi. Solunum sayısında yavaş düşme eğilimi görülmesine rağmen, saatler arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi. ($P>0,05$)

Tablo 9. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait solunum sayıları.

Saat	Ort \pm S.H
7	26,67 \pm 1,26 ^a
8	25,50 \pm 1,6 ^a
9	25,50 \pm 1,18 ^a
10	25,17 \pm 1,85 ^a
11	24,83 \pm 1,41 ^a
12	24,42 \pm 1,58 ^a



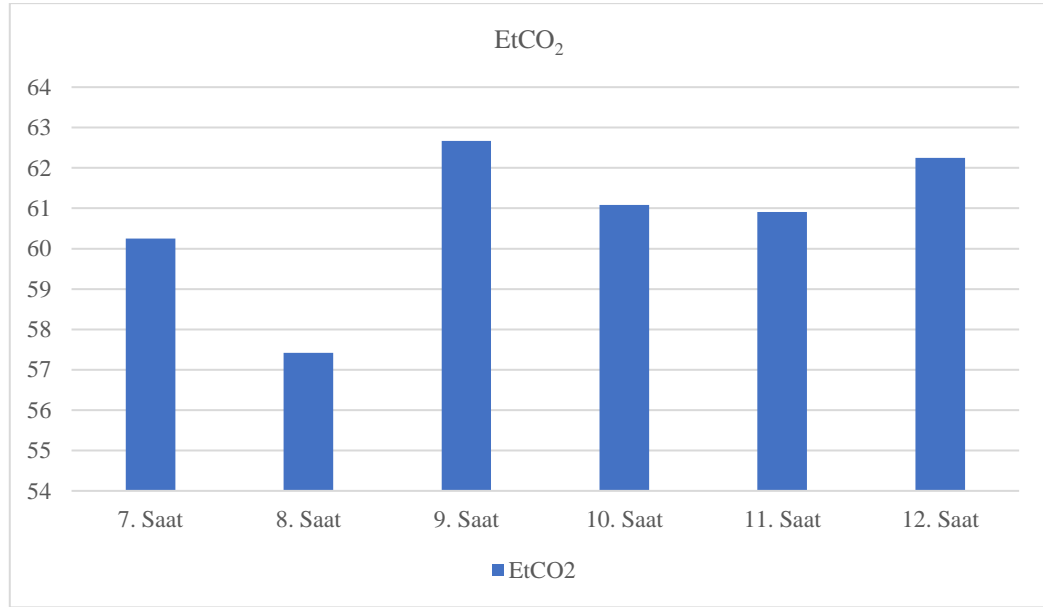
Grafik 9. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait solunum sayıları.

4.1.2.3. Endtidal Karbondioksit (EtCO₂)

Tablo 10 ve grafik 10 incelendiğinde 7. ve 12. Saatler arasında endtidal karbondioksit değerinin genelde stabil kaldığı görüldü. Bu gruba ait endtidal karbondioksit verilerinde saatler arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi. (P>0,05)

Tablo 10. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait endtidal karbondioksit değerleri.

Saat	Ort ± S.H
7	60,25 ± 3,31 ^a
8	57,42 ± 3,51 ^a
9	62,67 ± 3,10 ^a
10	61,08 ± 2,89 ^a
11	60,91 ± 2,50 ^a
12	62,25 ± 2,43 ^a



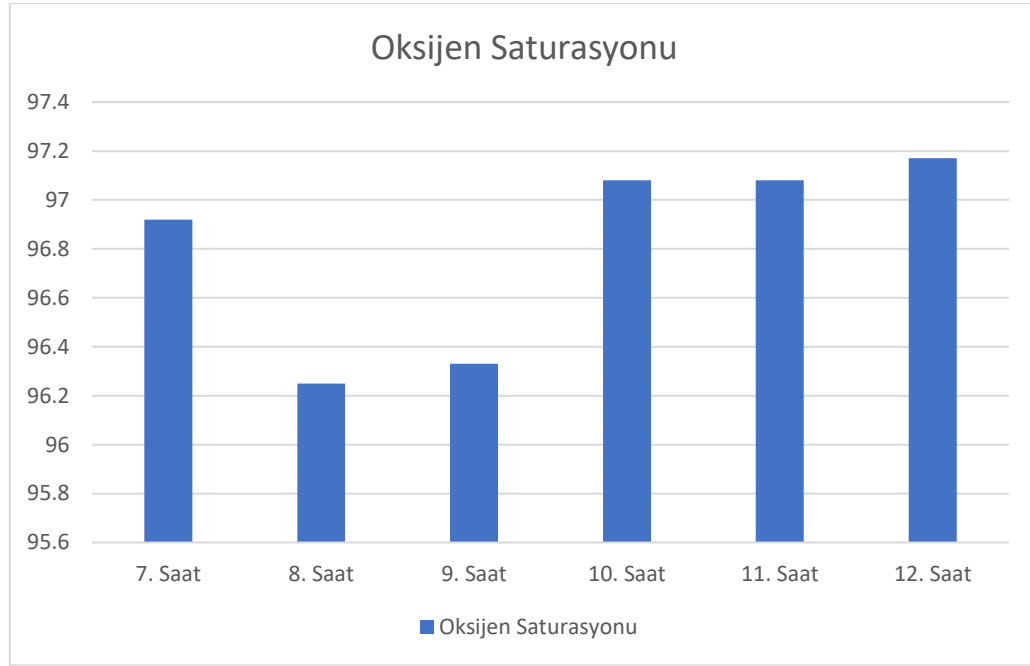
Grafik 10. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait endtidal karbondioksit değerleri.

4.1.2.4. Oksijen Saturasyonu (SpO₂)

Tablo 11 ve grafik 11’de yer alan oksijen saturasyonu değeri incelendiğinde 7. ve 12. saatleri arasında genelde stabil kaldığı görüldü. Bu gruba ait oksijen saturasyonu verilerinde saatler arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi. (P>0,05)

Tablo 11. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait oksijen saturasyonu değerleri.

Saat	Ort ± S.H
7	96,92 ± 1,12 ^a
8	96,25 ± 1,52 ^a
9	96,33 ± 1,78 ^a
10	97,08 ± 0,86 ^a
11	97,08 ± 0,84 ^a
12	97,17 ± 0,89 ^a



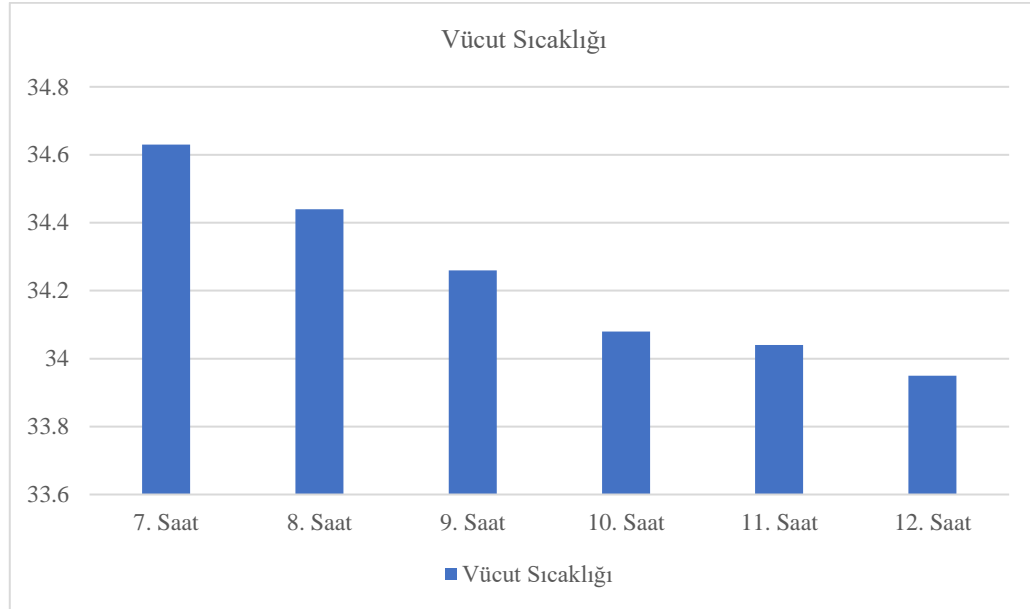
Grafik 11. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait oksijen saturasyonu değerleri.

4.1.2.5. Vücut Sıcaklığı (T)

Tablo 12 ve grafik 12’de yer alan vücut sıcaklığı değerleri incelendiğinde, 7. saatteki değerler süre geçtikçe daha da azaldığı tespit edildi. İnfüzyon uygulaması yapılan hayvanlarda 6-12. saatler arasında vücut sıcaklıklarında anlamlı fark oluşturabilecek bir değişim olmadığı gözlemlendi. 0-6 saat aralığında gözlenen hızlı düşüşe nazaran 6-12. saatleri arasında vücut sıcaklığının belirli bir seviyede seyrettiği, her ne kadar grafik olarak düşen bir çizgi izlense de anlamlı fark oluşturmadığı ve stabil seyrettiği tespit edildi. ($P>0,05$)

Tablo 12. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait vücut sıcaklıkları.

Saat	Ort \pm S.H
7	34,63 \pm 0,34 ^a
8	34,44 \pm 0,36 ^a
9	34,26 \pm 0,37 ^a
10	34,08 \pm 0,34 ^a
11	34,04 \pm 0,34 ^a
12	33,95 \pm 0,33 ^a



Grafik 12. 6-12 Saat aralığında tavşanlara ait vücut sıcaklıkları.

4.1.3. (G24) 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler

Tablo 13 ve grafik 13'te 24 saat süre ile propofol infüzyonu uygulanan tavşanların fizyolojik parametreleri verildi. G24 grubu, G6 grubu ile karşılaştırıldığına 18 saat daha fazla, G12 grubu ile karşılaştırıldığında, 12 saat daha fazla süre propofol infüzyonu uygulandı ve monitorizasyonu gerçekleştirildi. Bu nedenle G24' de elde edilen parametreler 12. saatten sonra ve takip eden 12 saat süre ile iki saatte bir elde edildi.

Propofol ilk bir saat 40-50 mg/kg/saat dozunda, takiben refleksler kontrol edilerek ilk 6 saat, ortalama 30 mg/kg/saat dozunda ve ilk 6 saatten sonra 12 saate kadar ortalama 25 mg/kg/saat ve 12. saat ve 24. saat arasında 20 mg/kg/saat dozunda uygulandı.

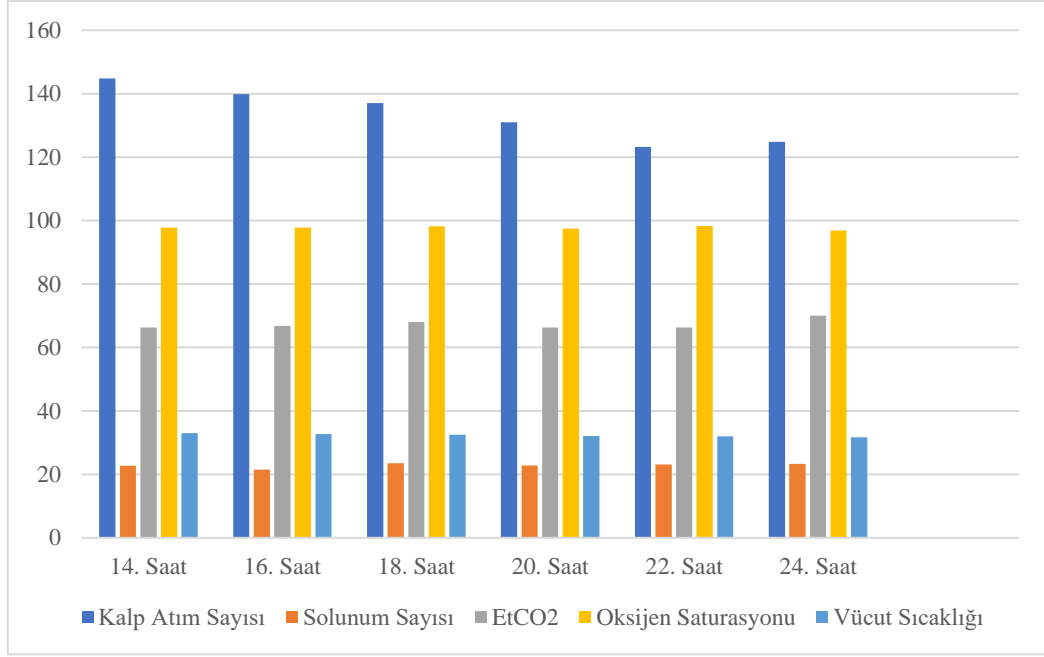
Tablo 13'de yer alan fizyolojik parametrelere ait olan değerler, G24'e ait tavşanların üçüncü 6 saat süresince alınmış değerlerinin ortalaması ve standart hatası olarak tabloya yansıtıldı.

Tablo 13 genel olarak incelendiğinde vücut sıcaklığı dışında yer alan kalp atım sayısı, solunum sayısı, endtidal karbondioksit değeri, oksijen saturasyonu değeri 14.- 24. saatler arasında belirgin bir farklılık göstermezken; vücut sıcaklığı değeri uzayan anestezi süresinin etkisiyle birlikte istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi. ($P<0,05$)

Tablo 13. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler.

Saat	Hr Ort. ± S.H	RR Ort. ± S.H	EtCO ₂ Ort. ± S.H	SpO ₂ Ort ± S.H	T Ort. ± S.H
14	144,83 ± 18,55 ^a	22,67 ± 2,39 ^a	66,33 ± 4,23 ^a	97,83 ± 1,08 ^a	33,03 ± 0,17 ^a
16	139,83 ± 19,09 ^a	21,50 ± 2,60 ^a	66,83 ± 5,30 ^a	97,83 ± 1,27 ^a	32,66 ± 0,15 ^{ab}
18	137,00 ± 20,72 ^a	23,50 ± 2,42 ^a	68,00 ± 4,90 ^a	98,17 ± 0,75 ^a	32,50 ± 0,17 ^{bc}
20	131,00 ± 19,33 ^a	22,83 ± 2,54 ^a	66,33 ± 7,54 ^a	97,50 ± 0,96 ^a	32,13 ± 0,18 ^{cd}
22	123,17 ± 19,01 ^a	23,16 ± 2,41 ^a	66,33 ± 7,53 ^a	98,33 ± 0,76 ^a	32,00 ± 0,20 ^{cd}
24	124,83 ± 17,73 ^a	23,33 ± 2,08 ^a	70,00 ± 7,74 ^a	96,83 ± 1,93 ^a	31,73 ± 0,11 ^d
P	0,959	0,993	0,998	0,960	0,000
f	0,203	0,090	0,053	0,199	8,247
df	5	5	5	5	5
Analiz yöntemi	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Duncan

*Ort ± SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için $p=0,05$ alınmıştır.



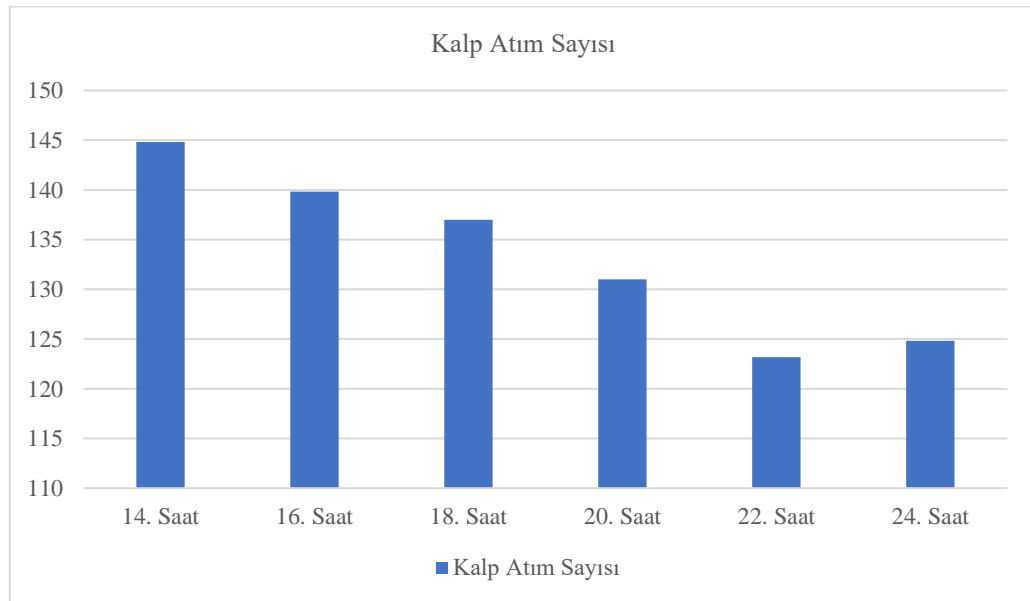
Grafik 13. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler.

4.1.3.1. Kalp Atım Sayısı (HR)

Tablo 14 ve grafik 14’de G24’e ait tavşanların kalp atım sayısının 14. ve 24. saatleri arasındaki değerlerinin ortalaması tabloya yansıtıldı. Bu grupta kalp atım sayısı değerleri dikkate alındığında 14. saatten sonra elde edilen değerlerinde azalma eğilimi tespit edildi. En düşük değer 22. saatte elde edildi. 24. saatte kalp atım sayısı çok az arttığı ve değer bu seviyesinde sabit kaldığı tespit edildi. Bu gruptaki tavşanlara ait kalp atım sayıları incelendiğinde saatler arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi. ($P>0,05$). Bu saatler arasında kalp atım sayısında önemli bir değişim olmadığı için infüzyon dozu, önceki infüzyon dozlarına göre daha az düşürüldü (20 mg/kg/saat), ancak bu grubun tavşanları arasında farklı doz uygulanmasına ihtiyaç duyulmadı.

Tablo 14. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait kalp atım sayıları.

Saat	Ort \pm S.H
14	144,83 \pm 18,55 ^a
16	139,83 \pm 19,09 ^a
18	137,00 \pm 20,72 ^a
20	131,00 \pm 19,33 ^a
22	123,17 \pm 19,01 ^a
24	124,83 \pm 17,73 ^a



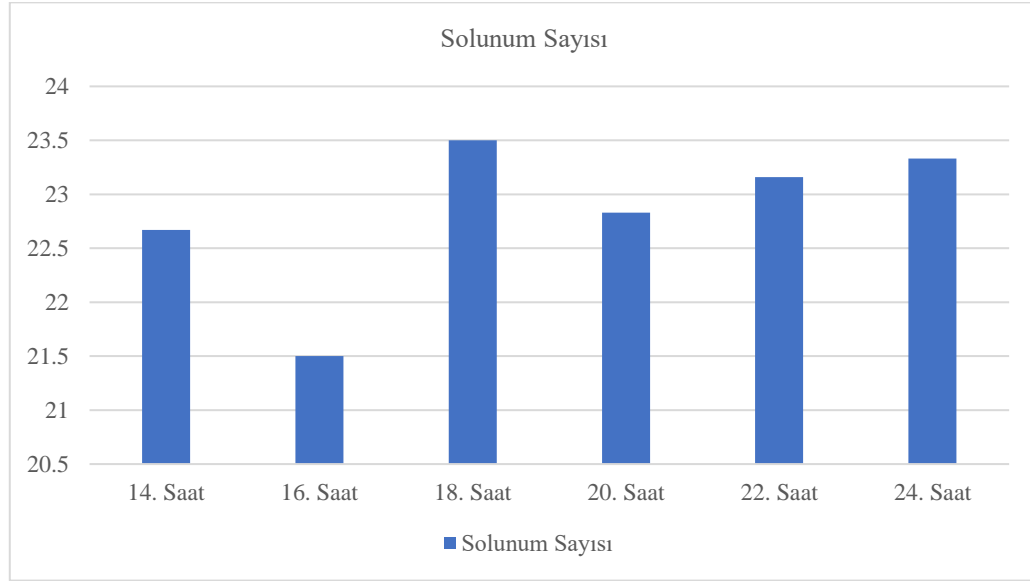
Grafik 14. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait kalp atım sayıları.

4.1.3.2. Solunum Sayısı (RR)

Tablo 15 ve grafik 15 incelendiğinde solunum sayılarının 14. ve 24. saatleri arasında değişim göstermediği tespit edildi. İlk iki propofol infüzyon sürelerine göre oldukça uzun bir dönemin verilerinin yer aldığı bu süreçte solunum sayılarının yaklaşık değerlerde sürdüğü tespit edildi. Solunum sayısında, saatler arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi. ($P>0,05$)

Tablo 15. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait solunum sayıları.

Saat	Ort \pm S.H
14	22,67 \pm 2,39 ^a
16	21,50 \pm 2,60 ^a
18	23,50 \pm 2,42 ^a
20	22,83 \pm 2,54 ^a
22	23,16 \pm 2,41 ^a
24	23,33 \pm 2,08 ^a



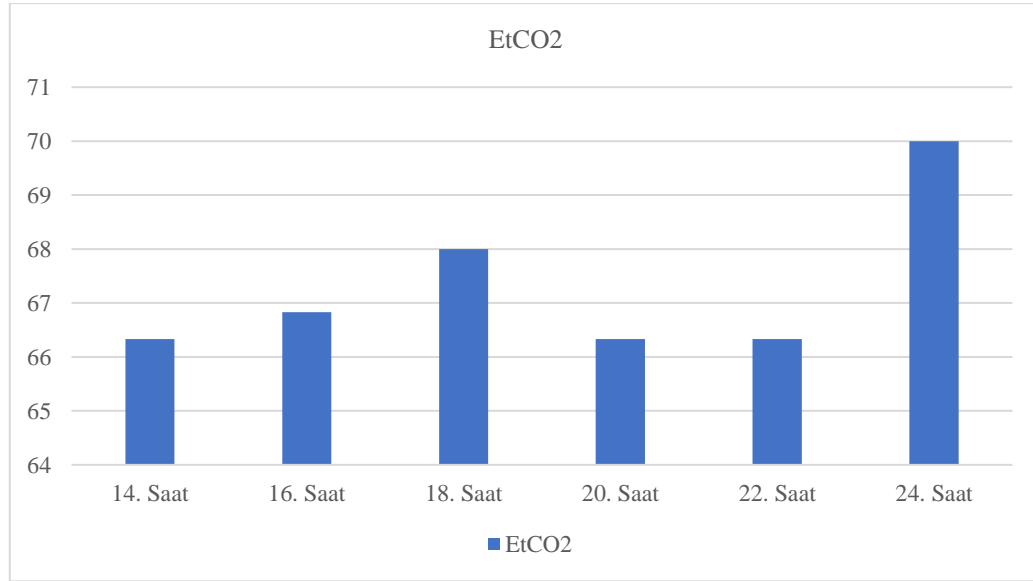
Grafik 15. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait solunum sayıları.

4.1.3.3. EndTidal Karbondioksit (EtCO₂)

Tablo 16 ve grafik 16' da yer alan endtidal karbondioksit değerleri incelendiğinde 14. ve 24. saatleri arasında artma eğiliminde olduğu görüldü. Ancak, bu grubun endtidal karbondioksit verileri arasında saatler arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi. ($P>0,05$)

Tablo 16. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait endtidal karbondioksit değerleri.

Saat	Ort \pm S.H
14	66,33 \pm 4,23 ^a
16	66,83 \pm 5,30 ^a
18	68,00 \pm 4,90 ^a
20	66,33 \pm 7,54 ^a
22	66,33 \pm 7,53 ^a
24	70,00 \pm 7,74 ^a



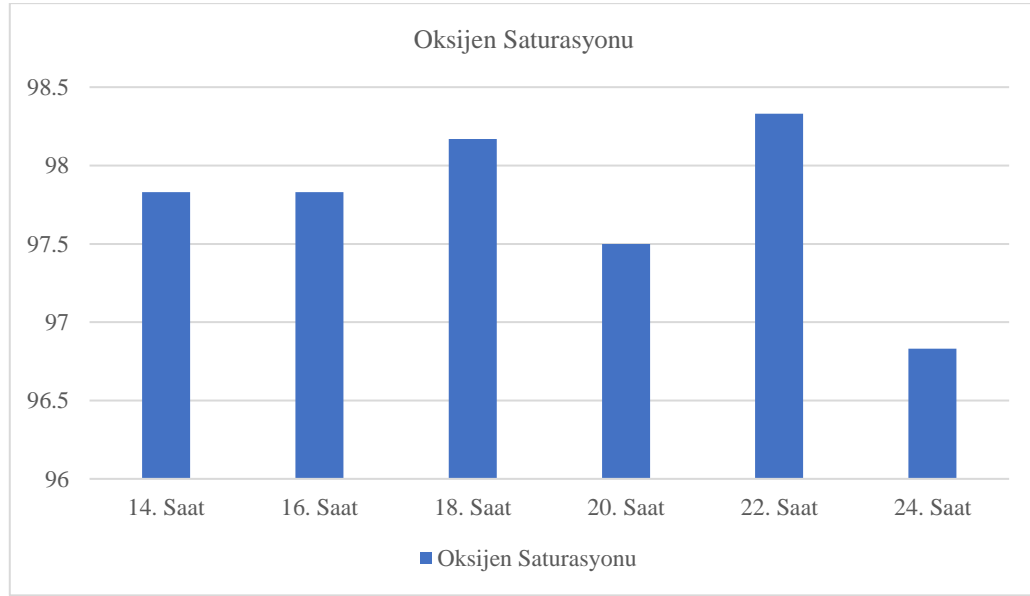
Grafik 16. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait endtidal karbondioksit değerleri.

4.1.3.4. Oksijen Saturasyonu (SpO₂)

Tablo 17 ve grafik 17’de yer alan oksijen saturasyonu değerleri incelendiğinde 14. ve 24. saatleri arasında genelde stabil kaldığı gorld. Bu gruba ait oksijen saturasyonu verilerinde saatler arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi. (P>0,05)

Tablo 17. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait oksijen saturasyonu değerleri.

Saat	Ort ± S.H
14	97,83 ± 1,08 ^a
16	97,83 ± 1,27 ^a
18	98,17 ± 0,75 ^a
20	97,50 ± 0,96 ^a
22	98,33 ± 0,76 ^a
24	96,83 ± 1,93 ^a



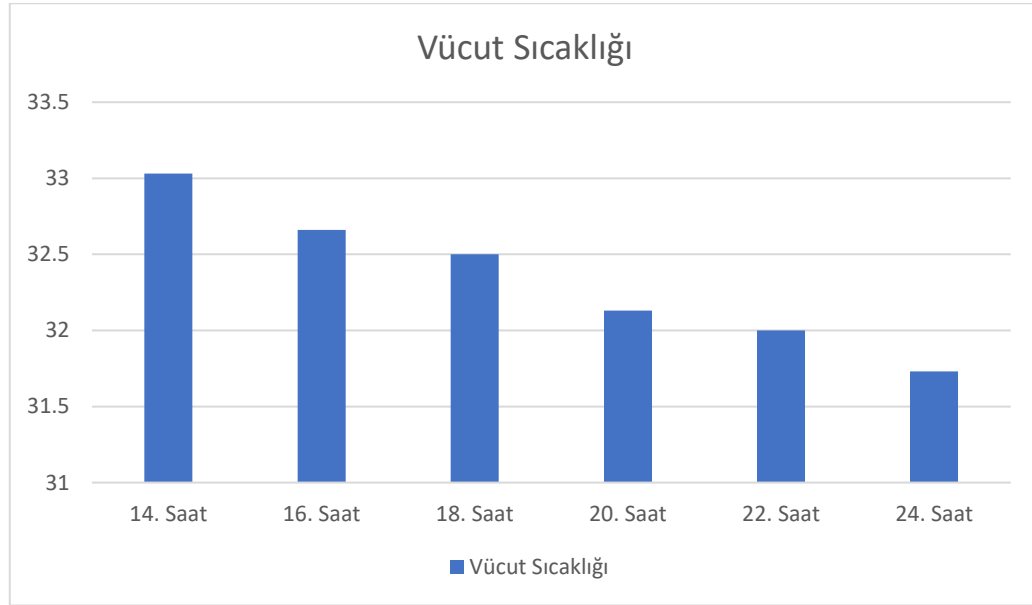
Grafik 17. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait oksijen saturasyonu değerleri.

4.1.3.5. Vücut Sıcaklığı (T)

Tablo 18 ve grafik 18’de yer alan vücut sıcaklığı değerleri incelendiğinde, 14. ve 24. saatleri arasındaki değerler süre geçtikçe daha da azaldığı tespit edildi. Propofol infüzyonu devam eden tavşanlarda 14.-24. saatler arasındaki uzun periyotta vücut sıcaklıklarının anlamlı derecede düştüğü tespit edildi. Bu dönemdeki vücut sıcaklığı değerlerinde saatler arasında anlamlı fark görülmedi. ($P < 0,05$)

Tablo 18. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait vücut sıcaklıkları.

Saat	Ort \pm S.H
14	33,03 \pm 0,17 ^a
16	32,66 \pm 0,15 ^{ab}
18	32,50 \pm 0,17 ^{bc}
20	32,13 \pm 0,18 ^{cd}
22	32,00 \pm 0,20 ^{cd}
24	31,73 \pm 0,11 ^d



Grafik 18. 12-24 Saat aralığında tavşanlara ait vücut sıcaklıkları.

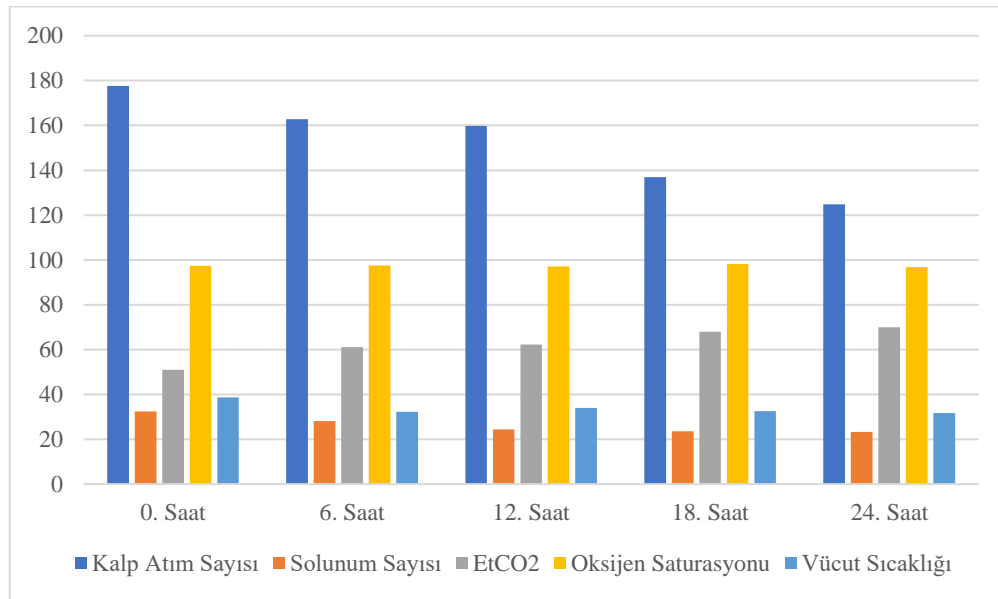
4.1.4. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler

Tablo 19 ve grafik 19’da tavşanlarda 24 saat süre ile uygulanan propofol infüzyonunun 0. saat, 6. saat, 12. saat, 18. saat ve 24. saatteki fiziksel parametre değerleri verilmiştir. Kalp atım sayısı, solunum sayısı, endtidal karbondioksit değeri ve vücut sıcaklığı değerlerinde infüzyon süresi uzadıkça değişiklikler olduğu tespit edildi. Bu parametrelerden sadece oksijen saturasyon değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı tespit edildi.

Tablo 19. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler.

Saat	Hr Ort. ± S.H	RR Ort. ± S.H	EtCO ₂ Ort. ± S.H	SpO ₂ Ort ± S.H	T Ort. ± S.H
0	177,61 ± 5,53 ^a	32,44 ± 1,49 ^a	51,00 ± 2,94 ^a	97,44 ± 0,88 ^a	38,65 ± 0,15 ^a
6	162,83 ± 7,87 ^{ab}	28,05 ± 1,00 ^{ab}	61,11 ± 2,92 ^{ab}	97,55 ± 0,63 ^a	32,31 ± 0,26 ^b
12	159,83 ± 11,89 ^{ab}	24,41 ± 1,58 ^b	62,25 ± 2,42 ^{ab}	97,16 ± 0,89 ^a	33,95 ± 0,33 ^c
18	137,00 ± 20,72 ^{bc}	23,50 ± 2,42 ^b	68,00 ± 4,90 ^b	98,17 ± 0,75 ^a	32,50 ± 0,17 ^d
24	124,83 ± 17,53 ^c	23,33 ± 2,08 ^b	70,00 ± 7,74 ^b	96,83 ± 1,93 ^a	31,73 ± 0,11 ^d
P	0,018	0,000	0,006	0,962	0,000
f	3,247	6,421	4,057	0,151	108,085
df	4	4	4	4	4
Analiz yöntemi	Duncan	Duncan	Duncan	Duncan	Duncan

*Ort ± SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için p=0,05 alınmıştır.



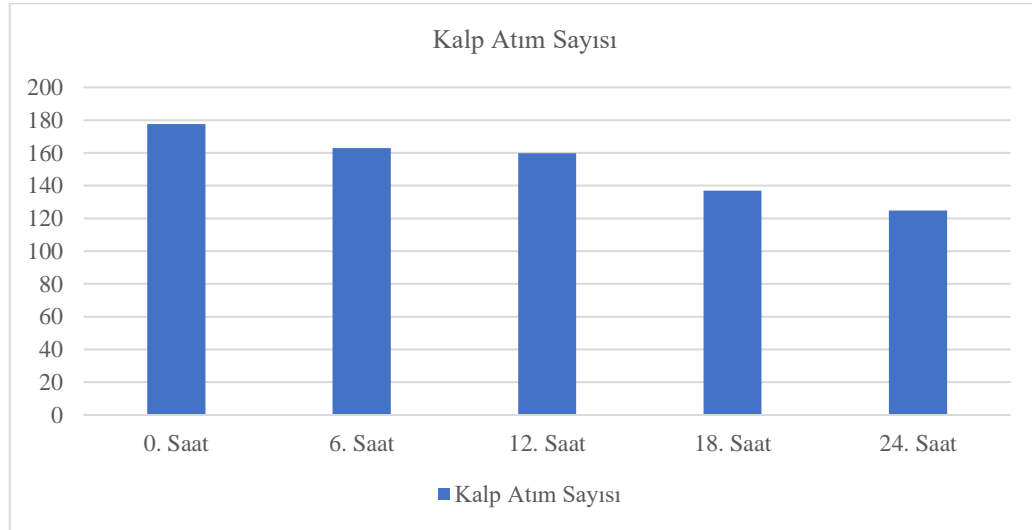
Grafik 19. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait fizyolojik parametreler.

4.1.4.1. Kalp Atım Sayısı (HR)

Tablo 20 ve grafik 20'de yer alan kalp atım sayılarının 0 ile 24. saatler arasındaki değerleri karşılaştırıldığında 24. saate kadar sürekli azalma eğiliminde olduğu tespit edildi. 6. ve 12. saatlerde kalp atım sayısı benzer derecede azalırken, 18. ve 24 saatlere doğru bu azalmanın daha arttığı tespit edildi. Süre geçtikçe kalp atım sayısının, her 6 saat bir alınan değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 20. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait kalp atım sayıları.

Saat	Ort \pm S.H
0	177,61 \pm 5,53 ^a
6	162,83 \pm 7,87 ^{ab}
12	159,83 \pm 11,89 ^{ab}
18	137,00 \pm 20,72 ^{bc}
24	124,83 \pm 17,53 ^c



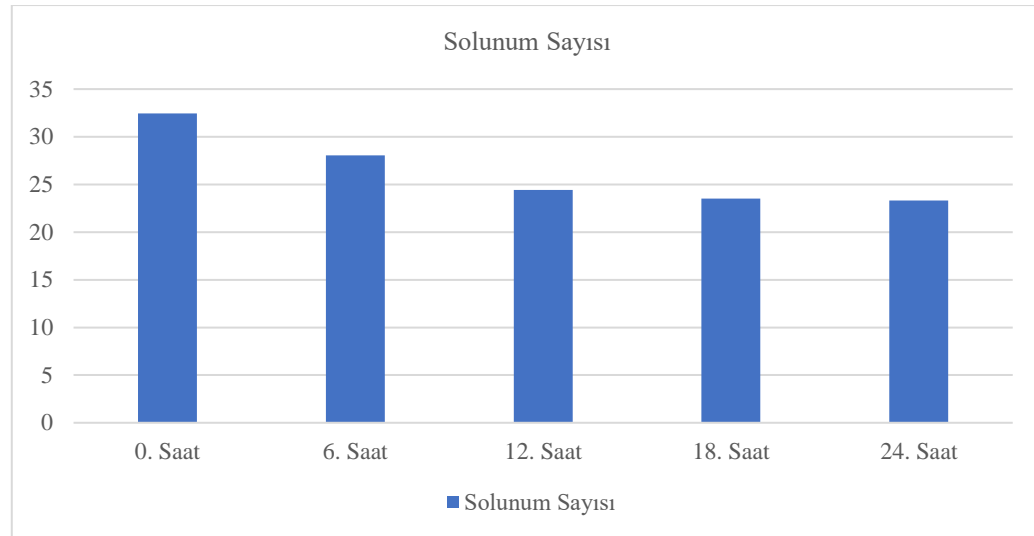
Grafik 20. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait kalp atım sayıları.

4.1.4.2. Solunum Sayısı (RR)

Tablo 21 ve grafik 21’de yer alan tavşanlara ait solunum sayılarının 0 ile 24. saatler arasındaki değişimleri incelendiğinde 24. saate kadar sürekli azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi. 24 saatlik infüzyon süresi boyunca solunum sayısının her 6 saatlik periyotta anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. ($P<0,05$)

Tablo 21. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait solunum sayıları.

Saat	Ort \pm S.H
0	32,44 \pm 1,49 ^a
6	28,05 \pm 1,00 ^{ab}
12	24,41 \pm 1,58 ^b
18	23,50 \pm 2,42 ^b
24	23,33 \pm 2,08 ^b



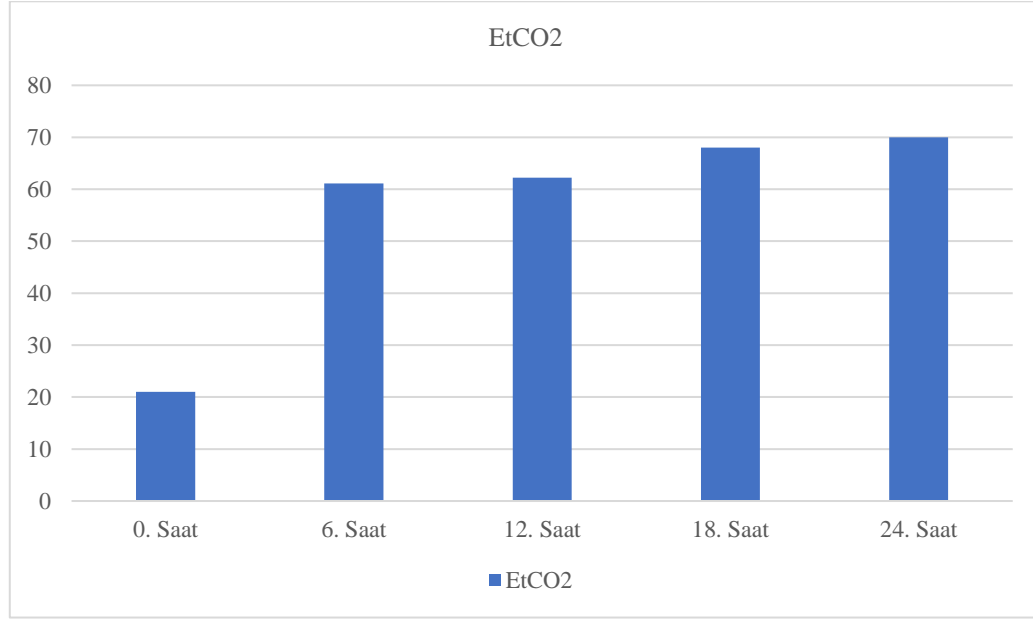
Grafik 21. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait solunum sayıları.

4.1.4.3. EndTidal Karbondioksit (EtCO₂)

Tablo 22 ve grafik 22’de yer alan tavşanlara ait endtidal karbondioksit verileri incelendiğinde 0. saat değerinin diğerlerine göre en düşük olduğu tespit edildi. 6. saatten itibaren bu değer yavaş da olsa artma eğiliminde olduğu görüldü. Endtidal karbondioksit değeri 18. ve 24. saatlerde anlamlı derecede arttığı tespit edildi. (P<0,05)

Tablo 22. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait endtidal karbondioksit değerleri.

Saat	Ort ± S.H
0	51,00 ± 2,94 ^a
6	61,11 ± 2,92 ^{ab}
12	62,25 ± 2,42 ^{ab}
18	68,00 ± 4,90 ^b
24	70,00 ± 7,74 ^b



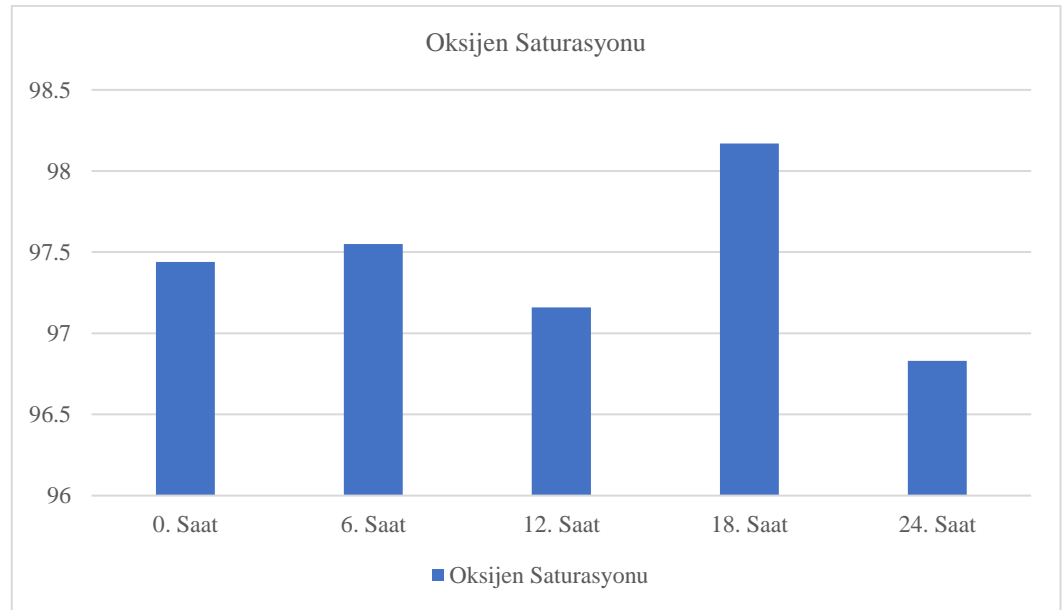
Grafik 22. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait endtidal karbondioksit değerleri.

4.1.4.4. Oksijen Saturasyonu (SpO₂)

Tablo 23 ve grafik 23'te yer alan tavşanlara ait oksijen saturasyon düzeylerinin 24 saatlik süre boyunca yaklaşık aynı seviyelerde sürdüğü tespit edildi. Oksijen saturasyon düzeylerinde saatler arasında istatistiksel fark gözlenmedi. (P>0,05)

Tablo 23. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait oksijen saturasyonu değerleri.

Saat	Ort ± S.H
0	97,44 ± 0,88 ^a
6	97,55 ± 0,63 ^a
12	97,16 ± 0,89 ^a
18	98,17 ± 0,75 ^a
24	96,83 ± 1,93 ^a



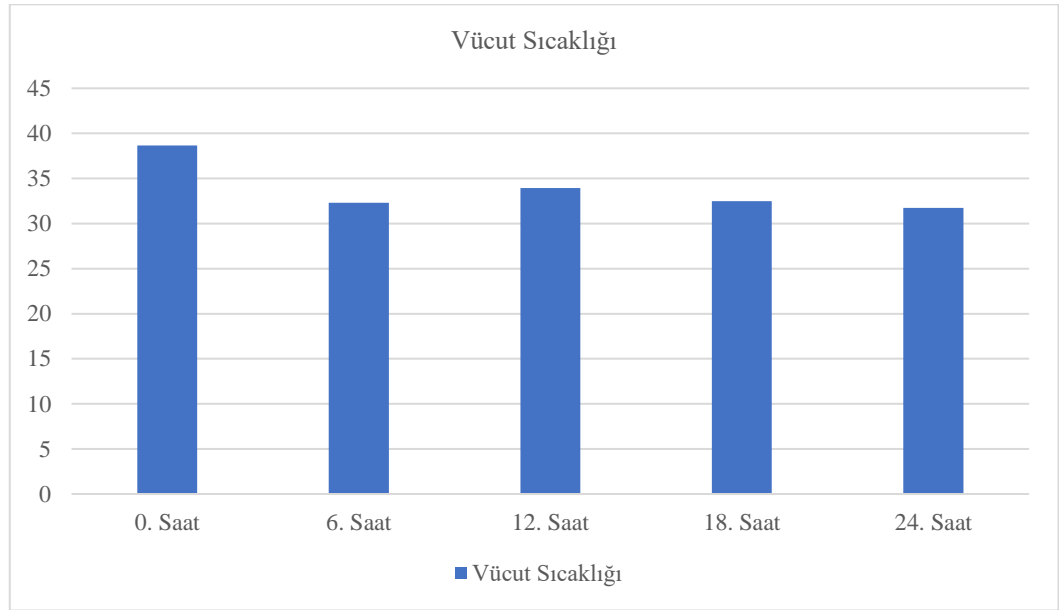
Grafik 23. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait oksijen saturasyonu değerleri.

4.1.4.5. Vücut Sıcaklığı (T)

Tablo 24 ve grafik 24'te yer alan tavşanlara ait vücut sıcaklığı değerlerinin 24 saatlik süre boyunca hep azalma eğiliminde olduğu tespit edildi. Vücut sıcaklığı değerlerinin ilk 6 saatte önemli derecede azaldığı, daha sonraki saatlerde bu azalmanın sürdüğü tespit edildi. Vücut sıcaklığında istatistiksel olarak fark görüldü. ($P<0,05$)

Tablo 24. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait vücut sıcaklıkları.

Saat	Ort \pm S.H
0	38,65 \pm 0,15 ^a
6	32,31 \pm 0,26 ^b
12	33,95 \pm 0,33 ^c
18	32,50 \pm 0,17 ^d
24	31,73 \pm 0,11 ^d



Grafik 24. 0-24 Saat aralığında tavşanlara ait vücut sıcaklıkları.

4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

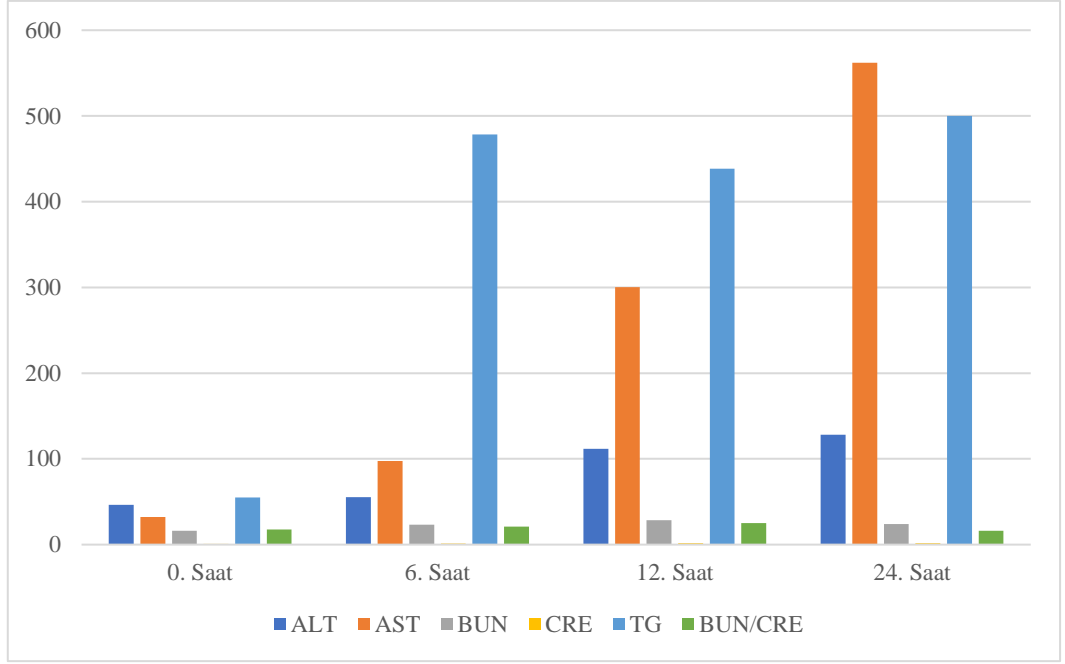
Tablo 25 ve grafik 25'te tavşanlara ait serum biyokimyasal değerlerine yer verildi. 0. saat değerleri kontrol grubunda (GK) yer alan tavşanlardan elde edildi. Kontrol grubundaki tavşanlara herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. Serum biyokimyasal analizi için sadece bu tavşanlardan kan örnekleri alındı. 6. saat serum biyokimyasal değerleri ise, propofolün 6 saat süre ile infüzyonu tamamlandıktan sonra alınan kan örneklerinden elde edildi. Benzer şekilde 12. saat kan örnekleri ve 24. saat kan örnekleri de bu sürelerdeki propofol infüzyon uygulamaları tamamlandığında alınan kan örneklerinden elde edildi.

Tablo incelendiğinde tavşanlara ait CRE değeri ve BUN/CRE oranında, farklı sürelerde uygulanan propofol infüzyonuna bağlı fark oluşmadı ve bu değerlerde infüzyon süresi arttıkça değişme olmadığı tespit edildi. ALT, AST, BUN, CPK ve TG değerlerinde ise propofol infüzyonun sürelerine bağlı olarak farklılıklar meydana geldiği tespit gözlendi.

Tablo 25. Tüm gruplara ait biyokimyasal parametreler.

Saat	ALT Ort. ± S.H	AST Ort. ± S.H	BUN Ort. ± S.H	CRE Ort. ± S.H	CPK Ort. ± S.H	TG Ort. ± S.H	BUN/CRE Ort. ± SH
0	46,33± 6,73 ^a	32,33± 6,30 ^a	15,98± 1,24 ^a	0,90± 0,56 ^a	996,00± 219,88 ^a	54,83± 8,47 ^a	17,80± 0,86 ^a
6	55,33± 3,90 ^a	97,50± 13,75 ^a	23,33± 2,77 ^{ab}	1,33± 0,35 ^a	2000± 0,00 ^b	478,50± 14,32 ^b	21,20± 3,44 ^a
12	111,83± 20,73 ^{ab}	300,17± 161,78 ^{ab}	28,38± 3,20 ^b	1,51± 0,46 ^a	2000± 0,00 ^b	438,33± 45,40 ^b	25,20± 4,70 ^a
24	128,33± 38,32 ^b	562,00± 194,96 ^b	23,97± 3,22 ^{ab}	1,56± 0,31 ^a	2000± 0,00 ^b	500± 0,00 ^b	16,10± 1,05 ^a
P	0,038	0,034	0,034	0,489	0,000	0,000	0,178
f	3,385	3,529	3,527	0,838	20,850	75,643	1,811
df	3	3	3	3	3	3	3
Analiz yöntemi	Duncan	Duncan	Duncan	Duncan	Duncan	Duncan	Duncan

*Ort ± SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için p=0,05 alınmıştır.



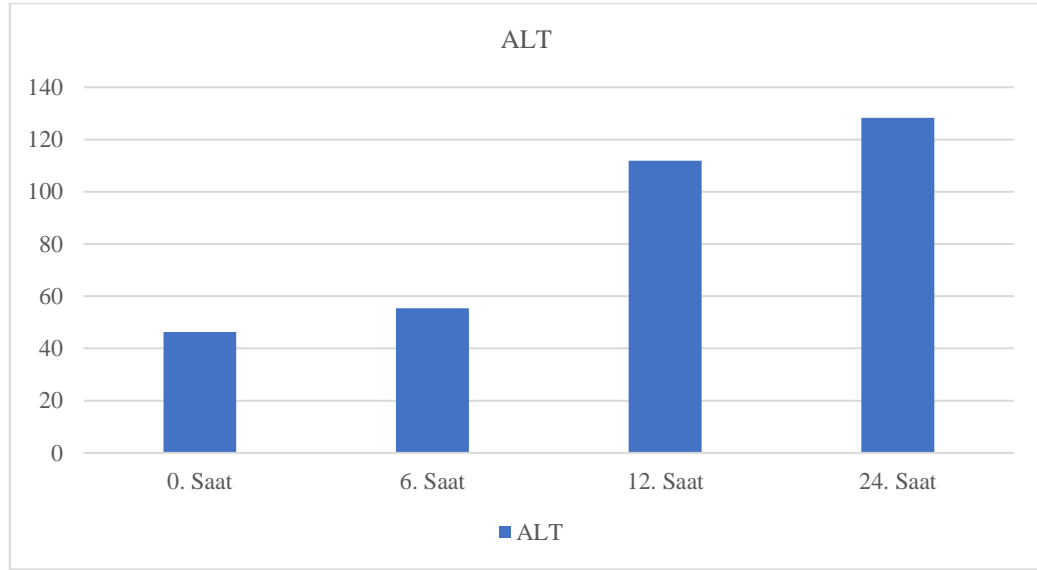
Grafik 25. Tüm gruplara ait biyokimyasal parametreler.

4.2.1. Alanin Aminotransferaz (ALT)

Tablo 26 ve grafik 26'da serum ALT düzeyinin ilaç uygulanmayan 0. saat grubunda normal değerde olduğu tespit edilmiştir. Propofol infüzyon süresi arttıkça, ALT düzeyinin de arttığı gözlenmiştir. Propofol infüzyonu uygulanmayan grup ile karşılaştırıldığında, diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli artış tespit edilmiştir.

Tablo 26. Tüm gruplara ait ALT değerleri.

Saat	Ort ± S.H
0	46,33 ± 6,73 ^a
6	55,33 ± 3,90 ^a
12	111,83 ± 20,73 ^{ab}
24	128,33 ± 38,32 ^b



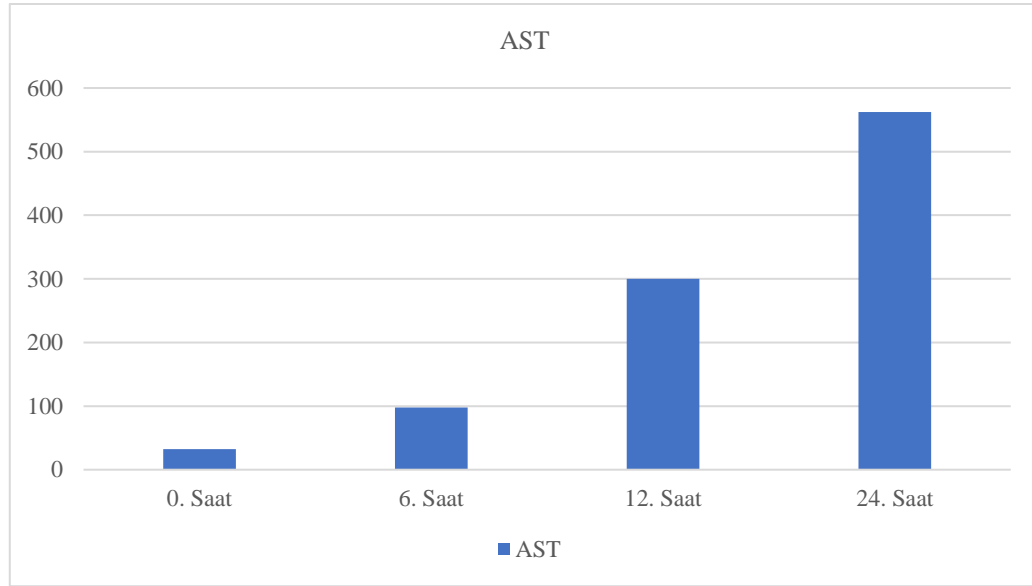
Grafik 26. Tüm gruplara ait ALT değerleri.

4.2.2. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Tablo 27 ve grafik 27 incelendiğinde serum AST düzeyinin ilaç uygulanmayan 0. saat grubunda normal değerde olduğu tespit edildi. Propofol infüzyonu uygulanan gruplarda, AST düzeyinin arttığı gözlemlendi. Artışın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi. ($P < 0,05$)

Tablo 27. Tüm gruplara ait AST değerleri.

Saat	Ort \pm S.H
0	32,33 \pm 6,30 ^a
6	97,50 \pm 13,75 ^a
12	300,17 \pm 161,78 ^{ab}
24	562,00 \pm 194,96 ^b



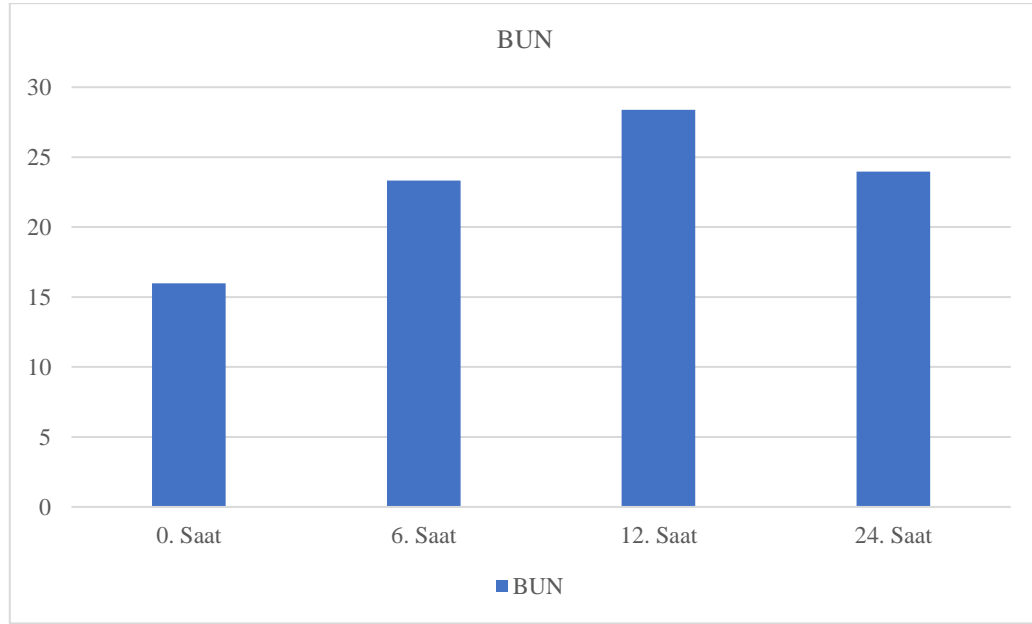
Grafik 27. Tüm gruplara ait AST değerleri.

4.2.3. Kan Üre Nitrojen (BUN)

Tablo 28 ve grafik 28 incelendiğinde serum BUN düzeyinin 0. saat grubunda normal değerde olduğu tespit edildi. Propofol infüzyonu uygulanan 6. ve 12. saat gruplarında BUN da yükselme gözlenirken, 24. saat grubunda ise bu değerde bir azalma tespit edildi. BUN düzeyindeki artış istatistiksel olarak önemli bulundu. ($P<0,05$)

Tablo 28. Tüm gruplara ait BUN değerleri.

Saat	Ort \pm S.H
0	15,98 \pm 1,24 ^a
6	23,33 \pm 2,77 ^{ab}
12	28,38 \pm 3,20 ^b
24	23,97 \pm 3,22 ^{ab}



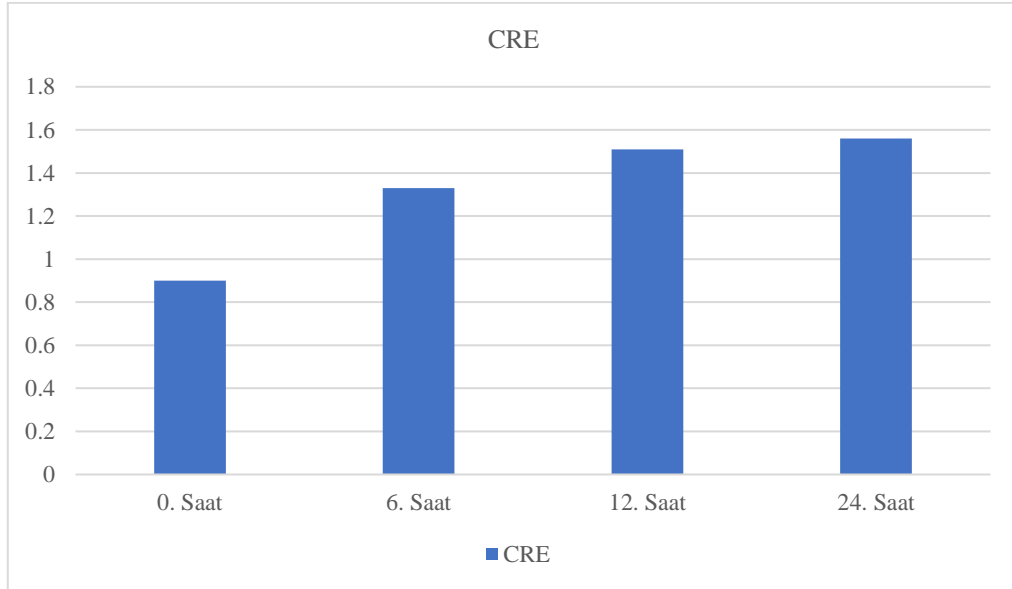
Grafik 28. Tüm gruplara ait BUN değerleri.

4.2.4. Kreatinin (CRE)

Tablo 29 ve grafik 29 incelendiğinde tavşanlara ait CRE değerinde, farklı sürelerde uygulanan propofol infüzyonuna bağlı fark oluşmadığı ve bu değerlerin propofol infüzyon süresi arttıkça değişmediği tespit edildi. ($P>0,05$)

Tablo 29. Tüm gruplara ait CRE değerleri.

Saat	Ort ± S.H
0	0,90 ± 0,56 ^a
6	1,33 ± 0,35 ^a
12	1,51 ± 0,46 ^a
24	1,56 ± 0,31 ^a



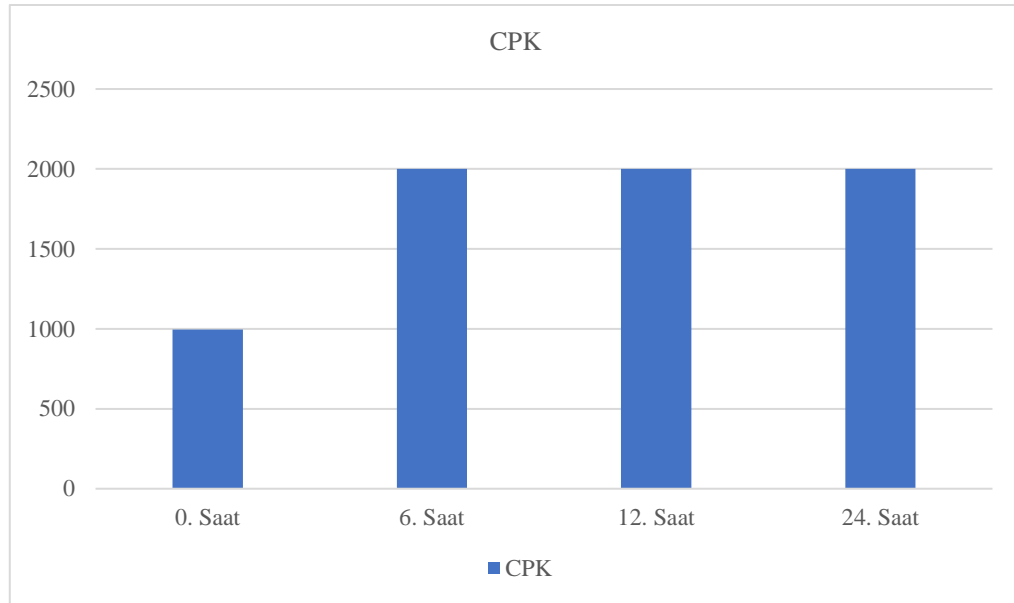
Grafik 29. Tüm gruplara ait CRE değerleri.

4.2.5. Kreatin Fosfokinaz (CPK)

Tablo 30 ve grafik 30 incelendiğinde serum CPK düzeyinin 0. saat grubunda propofol infüzyon grubuna göre düşük değerde olduğu tespit edildi. Propofol infüzyonu uygulanan 6. 12. ve 24. saatlerdeki değerleri cihazın üst sınırı 2000 olduğu için bu şekilde veri elde edildi. Bu değerdeki artışın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi. ($P<0,05$)

Tablo 30. Tüm gruplara ait CPK değerleri.

Saat	Ort \pm S.H
0	996,00 \pm 219,88 ^a
6	2000 \pm 0,00 ^b
12	2000 \pm 0,00 ^b
24	2000 \pm 0,00 ^b



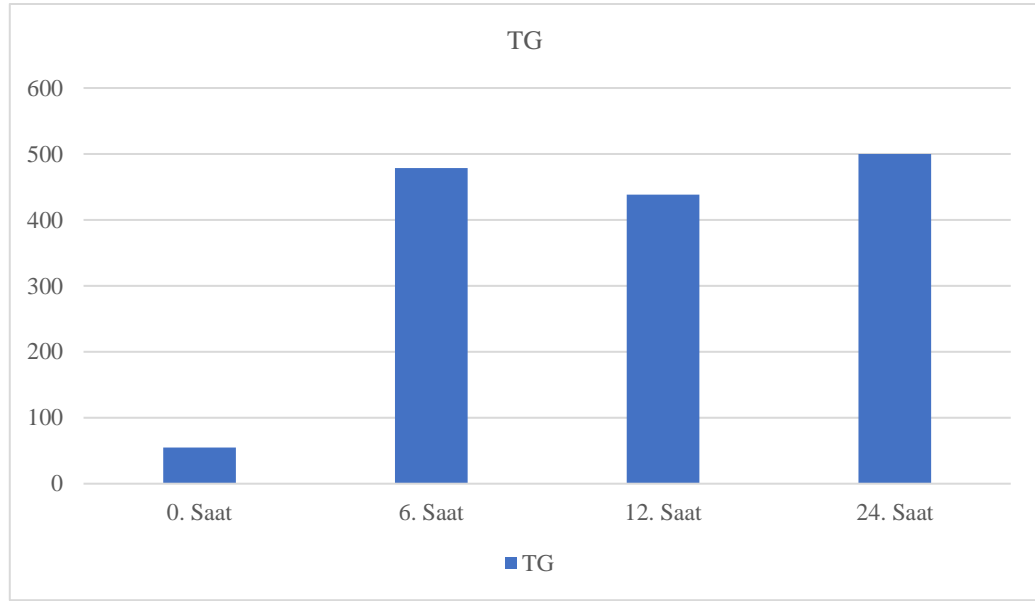
Grafik 30. Tüm gruplara ait CPK değerleri.

4.2.6. Trigliserid (TG)

Tablo 31 ve grafik 31 incelendiğinde serum TG düzeyinin 0. saat grubunda normal değerde olduğu tespit edildi. TG değerinin 6. ve 12. saatlerde yüksek ancak birbirine benzerlik gösterdiği, 24. saatte ise daha da yükseldiği tespit belirlendi. TG verileri incelendiğinde gruplar arasındaki fark önemliydi. ($P<0,05$)

Tablo 31. Tüm gruplara ait TG değerleri.

Saat	Ort \pm S.H
0	54,83 \pm 8,47 ^a
6	478,50 \pm 14,32 ^b
12	438,33 \pm 45,40 ^b
24	500 \pm 0,00 ^b



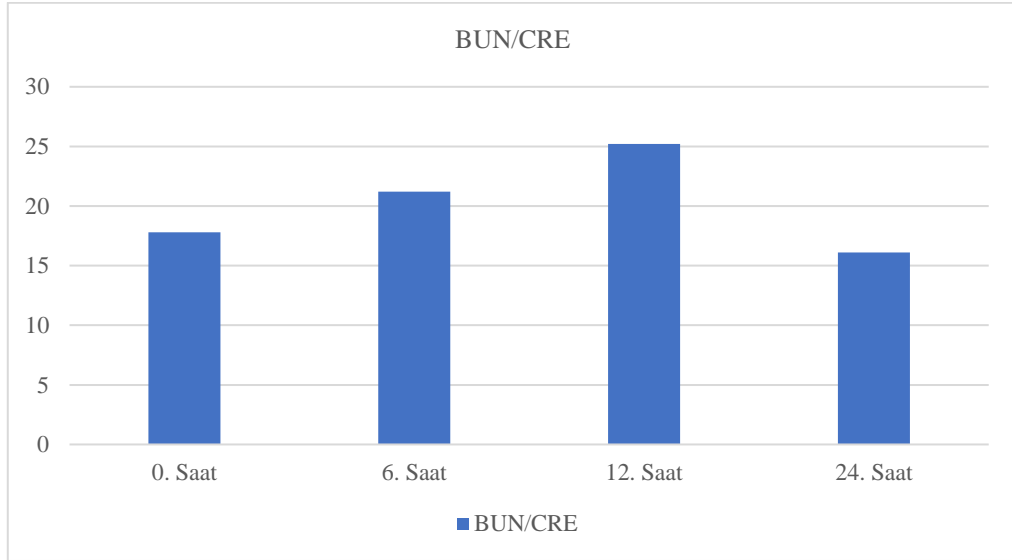
Grafik 31. Tüm gruplara ait TG değerleri.

4.2.7. BUN / CRE

Tablo 32 ve grafik 32 incelendiğinde tavşanlara ait BUN/CRE oranında, farklı sürelerde uygulanan propofol infüzyonuna bağlı fark oluşmadığı ve bu değerlerin propofol infüzyon süresi arttıkça değişmediği tespit edildi. ($P>0,05$)

Tablo 32. Tüm gruplara ait BUN/CRE değerleri.

Saat	Ort \pm S.H
0	17,80 \pm 0,86 ^a
6	21,20 \pm 3,44 ^a
12	25,20 \pm 4,70 ^a
24	16,10 \pm 1,05 ^a



Grafik 32. Tüm gruplara ait BUN/CRE değerleri.

4.3. MOLEKÜLER PARAMETRELER

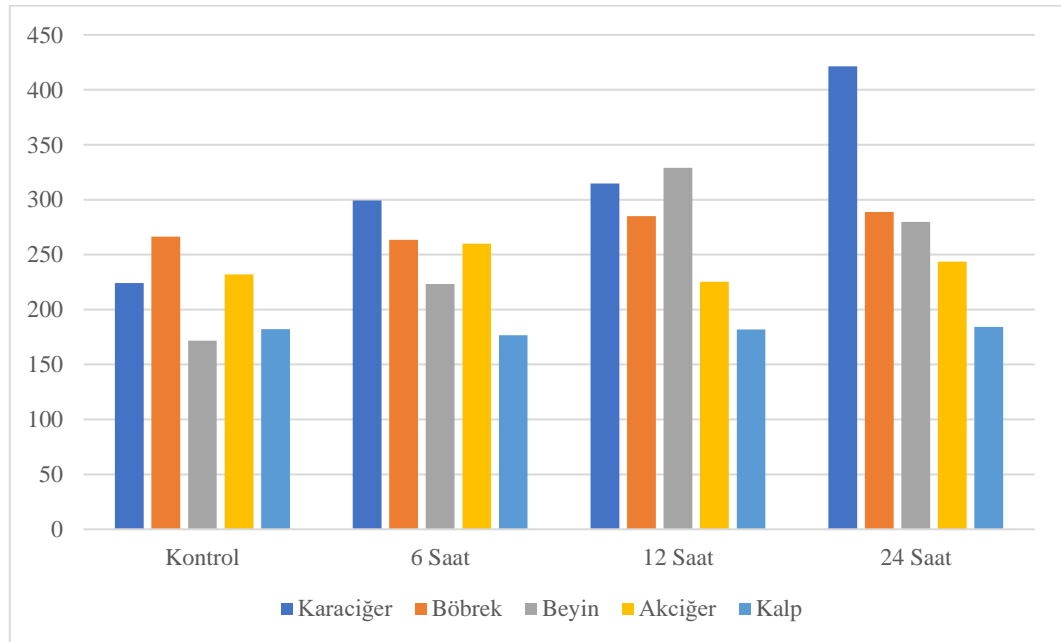
4.3.1. AOPP Düzeyi

Tablo 33 ve grafik 33 incelendiğinde AOPP düzeyleri arasında gruplar arasında karaciğer ve beyin dokularında farklılıklar olduğu görüldü. ($P<0,05$) Diğer dokulara ait yapılan incelemede AOPP düzeyinde süreye bağlı olarak değişiklik olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 33. Tavşanlardan alınan dokulara ait AOPP düzeyleri.

Grup	Karaciğer Ort. ± S.H	Böbrek Ort. ± S.H	Beyin Ort. ± S.H	Akciğer Ort. ± S.H	Kalp Ort. ± S.H
Kontrol	224,2 ± 17,7 ^a	266,5 ± 17,9 ^a	171,6 ± 23,5 ^a	232,1 ± 17,9 ^a	182,1 ± 10,4 ^a
6 saat	299,2 ± 29,2 ^{ab}	263,6 ± 13,9 ^a	223,3 ± 18,1 ^{ab}	260,1 ± 17,9 ^a	176,5 ± 7,4 ^a
12 saat	314,8 ± 15,2 ^b	284,9 ± 20,1 ^a	329,0 ± 23,9 ^c	225,3 ± 20,8 ^a	181,8 ± 6,9 ^a
24 saat	421,3 ± 14,7 ^c	288,7 ± 21,5 ^a	279,9 ± 23,3 ^{bc}	243,8 ± 18,5 ^a	184,2 ± 9,4 ^a
P	,000	,708	,000	,592	,930
f	16,382	,468	9,349	,651	,147
df	3	3	3	3	3
Analiz Yöntemi	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD

*Ort ± SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için $p=0,05$ alınmıştır.



Grafik 33. Tavşanlardan alınan dokulara ait AOPP düzeyleri.

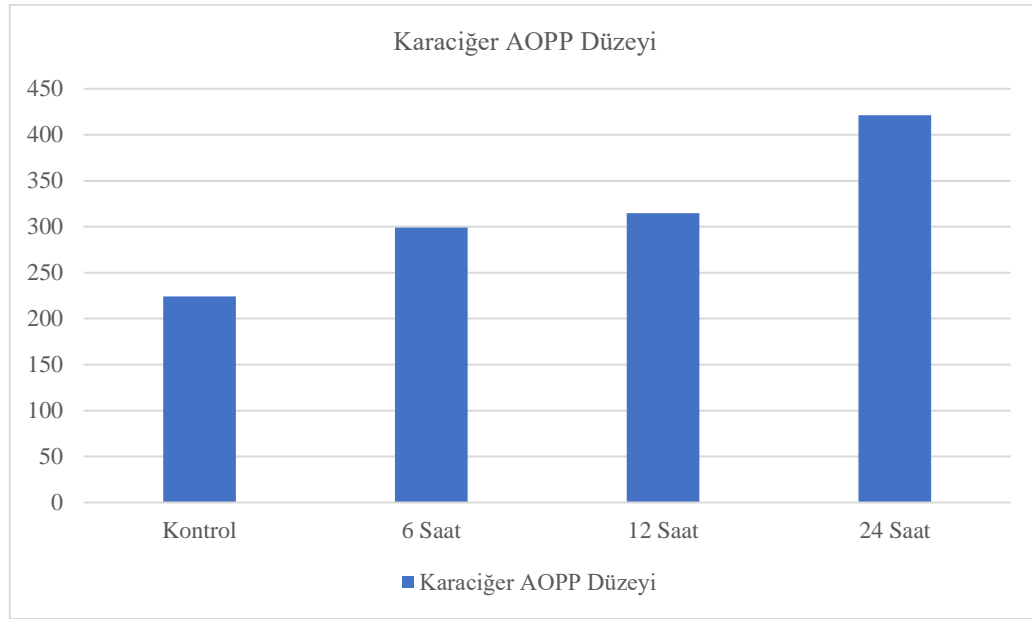
4.3.1.1. Karaciğer

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait karaciğer dokusundan yapılan AOPP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 34 ve grafik 34 incelendiğinde karaciğer AOPP düzeylerinin propofol infüzyon süresi ilerledikçe anlamlı bir artış gösterdiği tespit edildi.

Tablo 34. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait AOPP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	224,2 \pm 17,7 ^a
6 saat	299,2 \pm 29,2 ^{ab}
12 saat	314,8 \pm 15,2 ^b
24 saat	421,3 \pm 14,7 ^c



Grafik 34. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait AOPP düzeyleri.

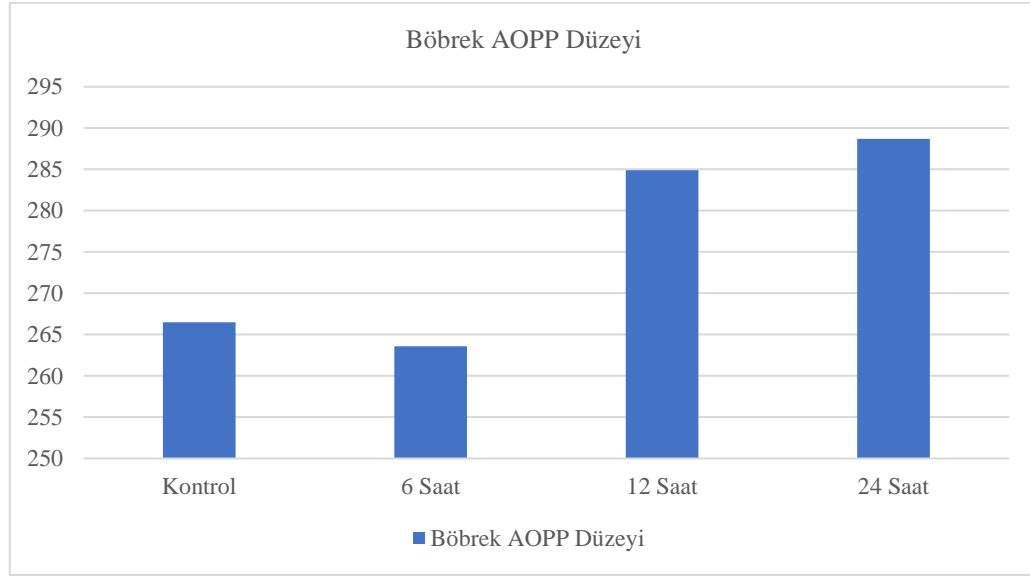
4.3.1.2. Böbrek

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait böbrek dokusundan yapılan AOPP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 35 ve grafik 35 incelendiğinde böbrek AOPP düzeylerinin saatlere bağımlı olarak dalgalanma gösterdiği fakat bu değişimin anlamlı olmadığı tespit edildi.

Tablo 35. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait AOPP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	266,5 \pm 17,9 ^a
6 saat	263,6 \pm 13,9 ^a
12 saat	284,9 \pm 20,1 ^a
24 saat	288,7 \pm 21,5 ^a



Grafik 35. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait AOPP düzeyleri.

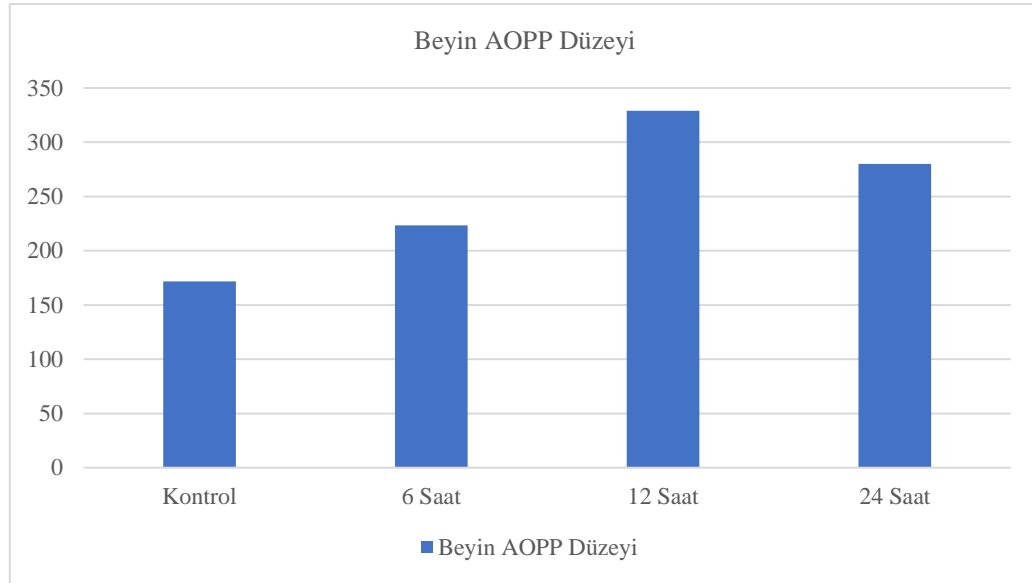
4.3.1.3. Beyin

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait beyin dokusundan yapılan AOPP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 36 ve grafik 36 incelendiğinde beyin AOPP düzeylerinin 6 saat (G6) ve 12 saat (G12) gruplarında anlamlı artış gösterdiği, 24 saat (G24) grubunda ise 12. saate (G12) göre anlamlı şekilde azalma eğiliminde olduğu görüldü.

Tablo 36. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait AOPP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	171,6 \pm 23,5 ^a
6 saat	223,3 \pm 18,1 ^{ab}
12 saat	329,0 \pm 23,9 ^c
24 saat	279,9 \pm 23,3 ^{bc}



Grafik 36. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait AOPP düzeyleri.

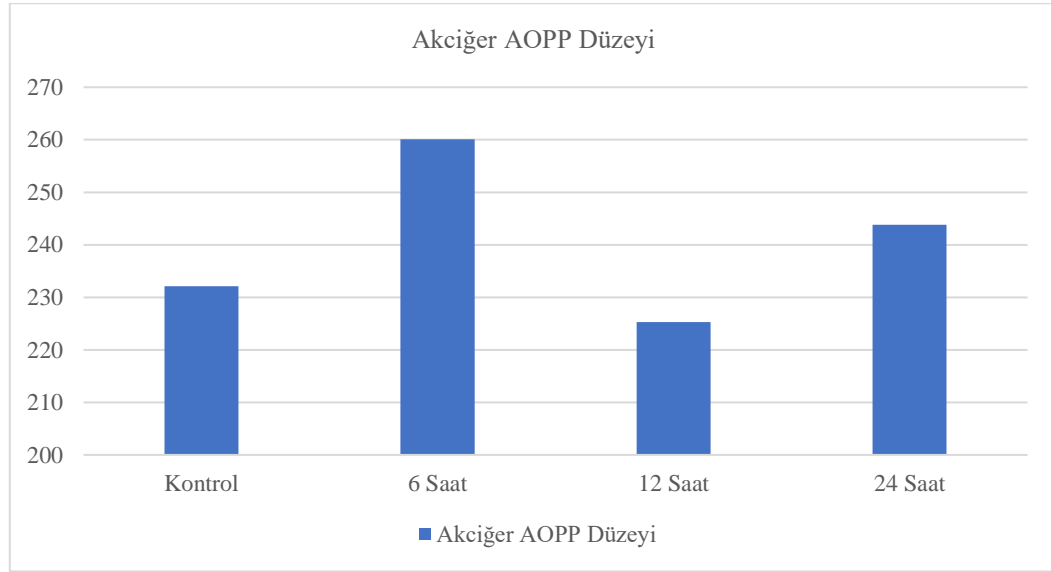
4.3.1.4. Akciğer

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait akciğer dokusundan yapılan AOPP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 37 ve grafik 37 incelendiğinde akciğer AOPP düzeylerinin 6. saatte (G6) arttığı, 12 saatte (G12) azalma eğilimi gösterdiği, 24 (G24) saatte tekrardan artış eğilimine geçtiği tespit edildi. Fakat bu değişikliklerde istatistiksel fark tespit edilmedi.

Tablo 37. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait AOPP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	232,1 \pm 17,9 ^a
6 saat	260,1 \pm 17,9 ^a
12 saat	225,3 \pm 20,8 ^a
24 saat	243,8 \pm 18,5 ^a



Grafik 37. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait AOPP düzeyleri.

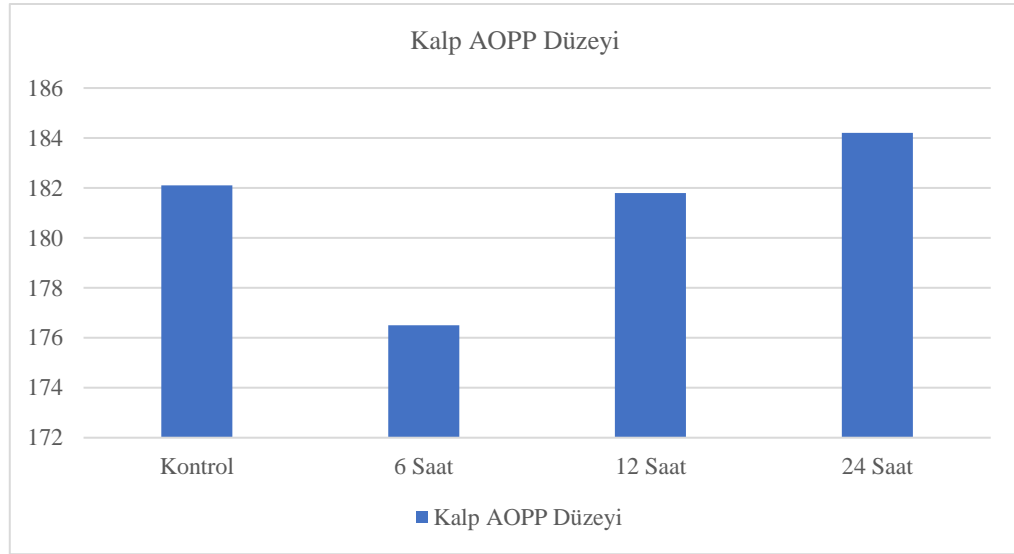
4.3.1.5. Kalp

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait kalp dokusundan yapılan AOPP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 38 ve grafik 38 incelendiğinde kalp AOPP düzeylerinin ilk 6. saatte (G6) düşme eğiliminde olduğu, daha sonraki süreçte 24. saate (G24) kadar artış gösterdiği fakat bu artışın istatistiksel olarak fark oluşturmadığı belirlendi.

Tablo 38. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait AOPP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	182,1 \pm 10,4 ^a
6 saat	176,5 \pm 7,4 ^a
12 saat	181,8 \pm 6,9 ^a
24 saat	184,2 \pm 9,4 ^a



Grafik 38. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait AOPP düzeyleri.

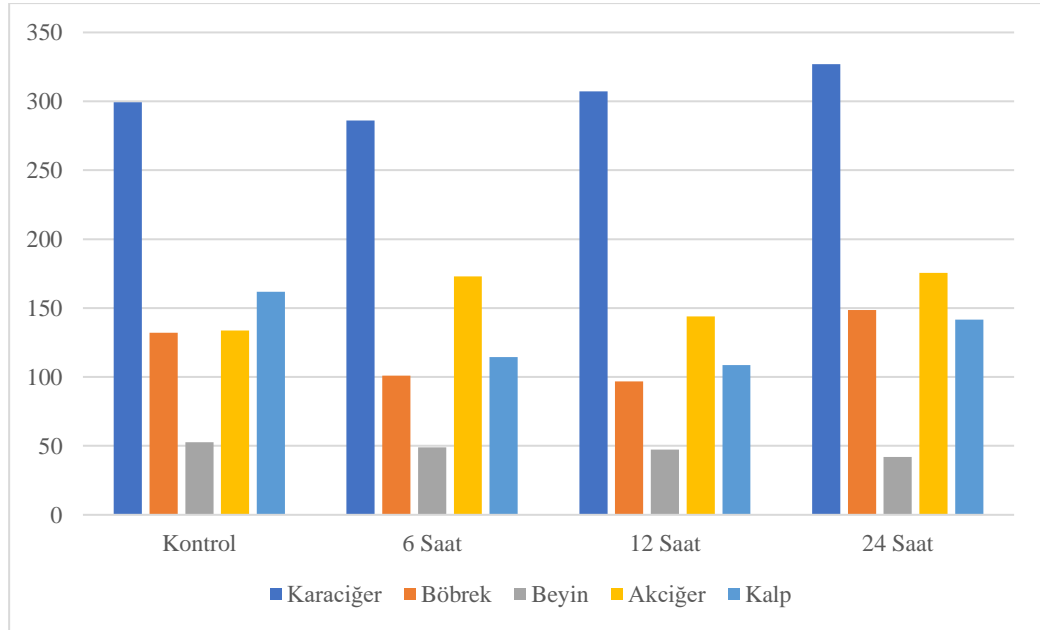
4.3.2. Katalaz Düzeyi

Tablo 39 ve grafik 39 incelendiğinde katalaz düzeyleri arasında gruplar arasında farklılıklar olmadığı görüldü. ($P>0,05$)

Tablo 39. Tavşanlardan alınan dokulara ait katalaz düzeyleri.

Grup	Karaciğer Ort. ± S.H	Böbrek Ort. ± S.H	Beyin Ort. ± S.H	Akciğer Ort. ± S.H	Kalp Ort. ± S.H
Kontrol	299,4 ± 22,7 ^a	132,1 ± 12,7 ^a	52,7 ± 7,8 ^a	133,8 ± 13,9 ^a	161,9 ± 21,4 ^a
6 saat	286,1 ± 32,6 ^a	101,0 ± 13,8 ^a	49,0 ± 6,8 ^a	172,9 ± 10,9 ^a	114,5 ± 19,7 ^a
12 saat	307,3 ± 36,8 ^a	96,9 ± 17,0 ^a	47,4 ± 4,9 ^a	143,9 ± 11,4 ^a	108,6 ± 15,3 ^a
24 saat	326,9 ± 26,8 ^a	148,5 ± 16,1 ^a	42,0 ± 7,5 ^a	175,6 ± 13,6 ^a	141,7 ± 15,7 ^a
P	,811	,071	,739	,069	,170
f	,320	2,725	,423	2,764	1,853
df	3	3	3	3	3
Analiz Yöntemi	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD

*Ort ± SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için $p=0,05$ alınmıştır.



Grafik 39. Tavşanlardan alınan dokulara ait katalaz düzeyleri.

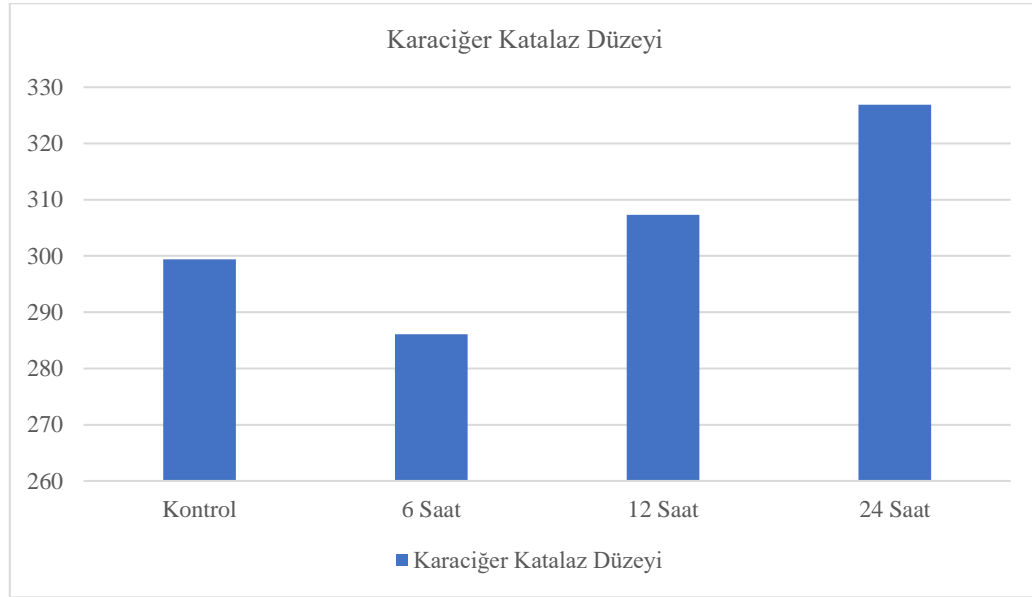
4.3.2.1. Karaciğer

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait karaciğer dokusundan yapılan katalaz ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 40 ve grafik 40 incelendiğinde karaciğer katalaz düzeylerinin ilk 6. saatte (G6) düşme eğiliminde olduğu, daha sonraki süreçte ise 24. saate (G24) kadar sürekli artış gösterdiği fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Tablo 40. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait katalaz düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	299,4 \pm 22,7 ^a
6 saat	286,1 \pm 32,6 ^a
12 saat	307,3 \pm 36,8 ^a
24 saat	326,9 \pm 26,8 ^a



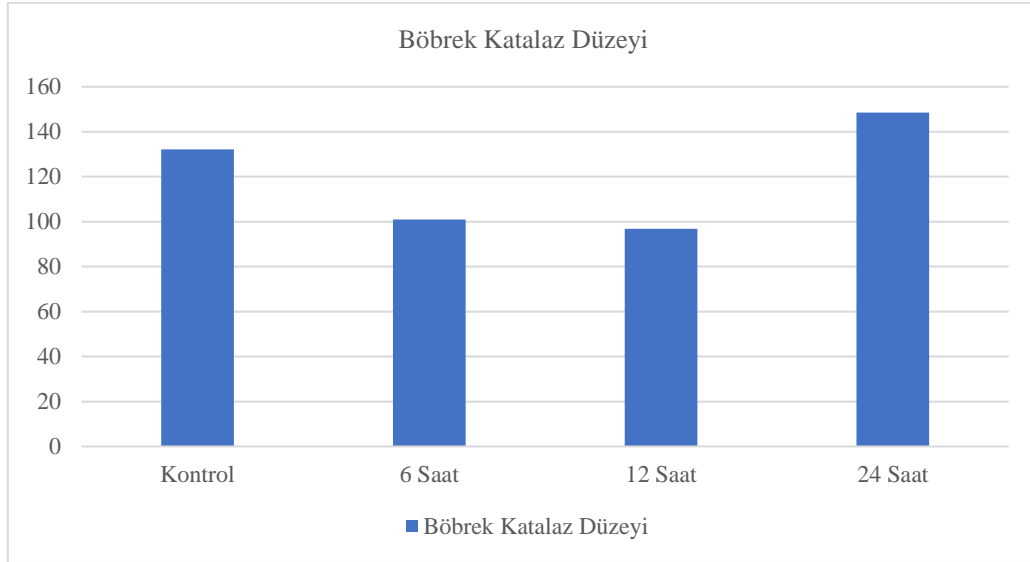
Grafik 40. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait katalaz düzeyleri.

4.3.2.2. Böbrek

Tablo 41 ve grafik 41’de paylaşılan çalışmada kullanılan tavşanlara ait böbrek dokusundan yapılan katalaz ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 41. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait katalaz düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	132,1 \pm 12,7 ^a
6 saat	101,0 \pm 13,8 ^a
12 saat	96,9 \pm 17,0 ^a
24 saat	148,5 \pm 16,1 ^a



Grafik 41. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait katalaz düzeyleri.

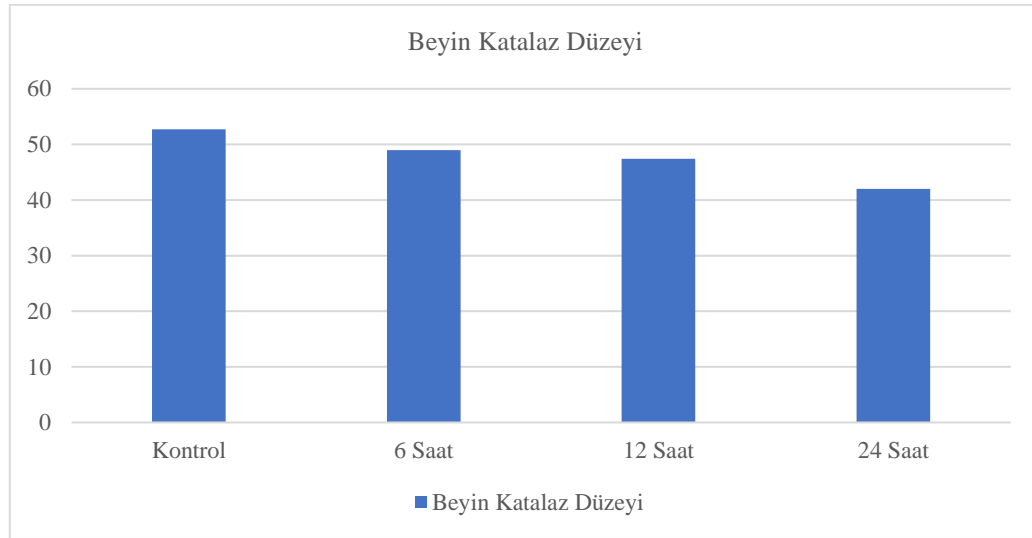
4.3.2.3. Beyin

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait beyin dokusundan yapılan katalaz ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 42 ve grafik 42 incelendiğinde beyin katalaz düzeyinde 24. (G24) saatte bir azalış olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi.

Tablo 42. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait katalaz düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	52,7 \pm 7,8 ^a
6 saat	49,0 \pm 6,8 ^a
12 saat	47,4 \pm 4,9 ^a
24 saat	42,0 \pm 7,5 ^a



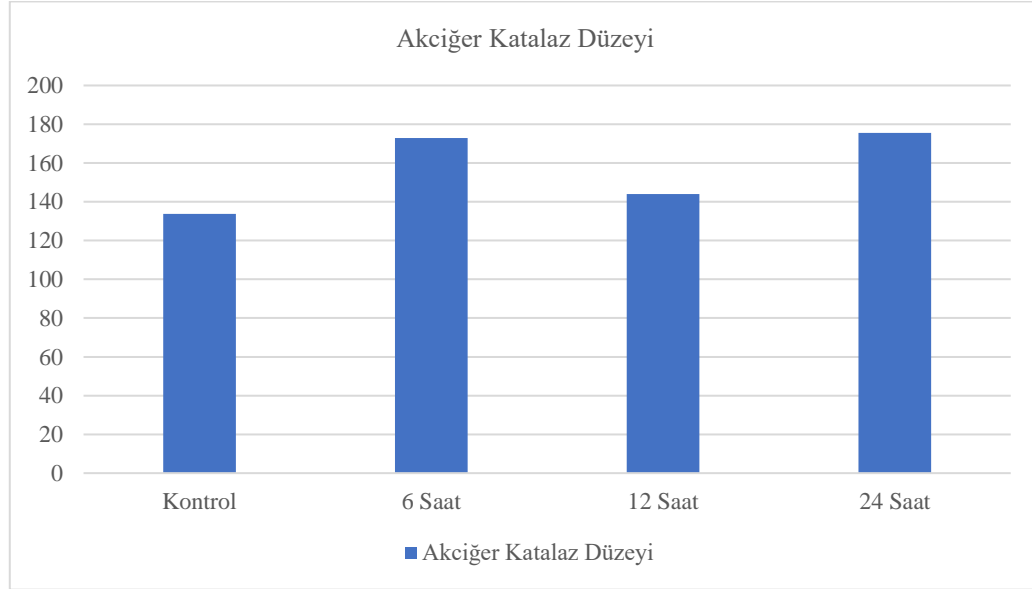
Grafik 42. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait katalaz düzeyleri.

4.3.2.4. Akciğer

Tablo 43 ve grafik 43'te yer alan çalışmada kullanılan tavşanlara ait akciğer dokusundan yapılan katalaz ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 43. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait katalaz düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	133,8 \pm 13,9 ^a
6 saat	172,9 \pm 10,9 ^a
12 saat	143,9 \pm 11,4 ^a
24 saat	175,6 \pm 13,6 ^a



Grafik 43. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait katalaz düzeyleri.

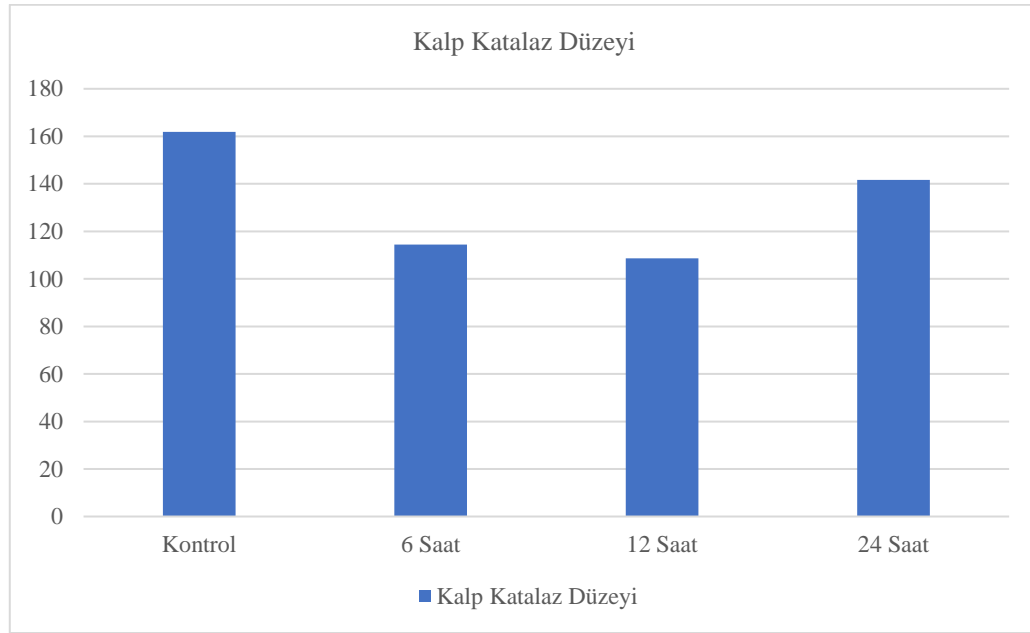
4.3.2.5. Kalp

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait kalp dokusundan yapılan katalaz ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 44 ve grafik 44 incelendiğinde kalp katalaz düzeyinde gruplar arasında dalgalanmalar olduğu fakat bunun istatistiksel bir fark yaratmadığı tespit edildi.

Tablo 44. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait katalaz düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	161,9 \pm 21,4 ^a
6 saat	114,5 \pm 19,7 ^a
12 saat	108,6 \pm 15,3 ^a
24 saat	141,7 \pm 15,7 ^a



Grafik 44. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait katalaz düzeyleri.

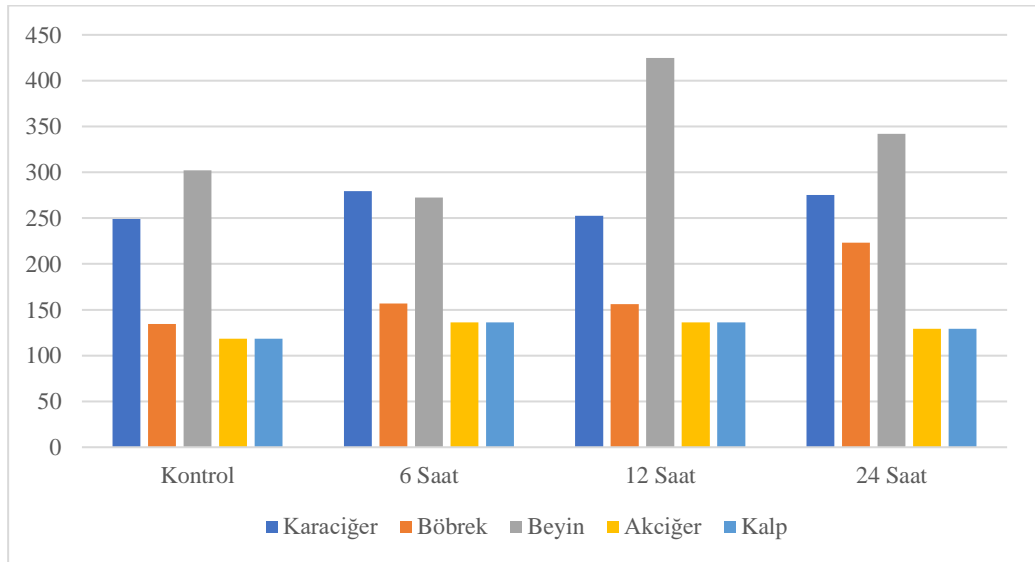
4.3.3. FRAP Düzeyi

Tablo 45 ve grafik 45 incelendiğinde FRAP düzeyleri arasında gruplar arasında böbrek ve beyin dokularında farklılıklar olduğu görüldü. ($P < 0,05$) Diğer dokulara ait yapılan incelemede FRAP düzeyinde süreye bağlı olarak değişiklik olmadığı gözlemlendi. ($P > 0,05$)

Tablo 45. Tavşanlardan alınan dokulara ait FRAP düzeyleri.

Grup	Karaciğer Ort. \pm S.H	Böbrek Ort. \pm S.H	Beyin Ort. \pm S.H	Akciğer Ort. \pm S.H	Kalp Ort. \pm S.H
Kontrol	249,2 \pm 10,9 ^a	134,4 \pm 12,8 ^a	302,3 \pm 38,1 ^a	118,5 \pm 7,5 ^a	118,5 \pm 7,5 ^a
6 saat	279,4 \pm 12,9 ^a	156,9 \pm 22,4 ^{ab}	272,6 \pm 18,5 ^a	136,2 \pm 13,7 ^a	136,2 \pm 13,7 ^a
12 saat	252,4 \pm 13,9 ^a	156,2 \pm 20,5 ^{ab}	424,8 \pm 28,5 ^b	136,4 \pm 13,1 ^a	136,4 \pm 13,1 ^a
24 saat	275,3 \pm 7,8 ^a	223,4 \pm 27,4 ^b	342,1 \pm 34,4 ^{ab}	129,4 \pm 9,3 ^a	129,4 \pm 9,3 ^a
P	,185	,044	,013	,645	,927
f	1,773	3,239	4,593	,564	,153
df	3	3	3	3	3
Analiz Yöntemi	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD

*Ort \pm SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için $p=0,05$ alınmıştır.



Grafik 45. Tavşanlardan alınan dokulara ait FRAP düzeyleri.

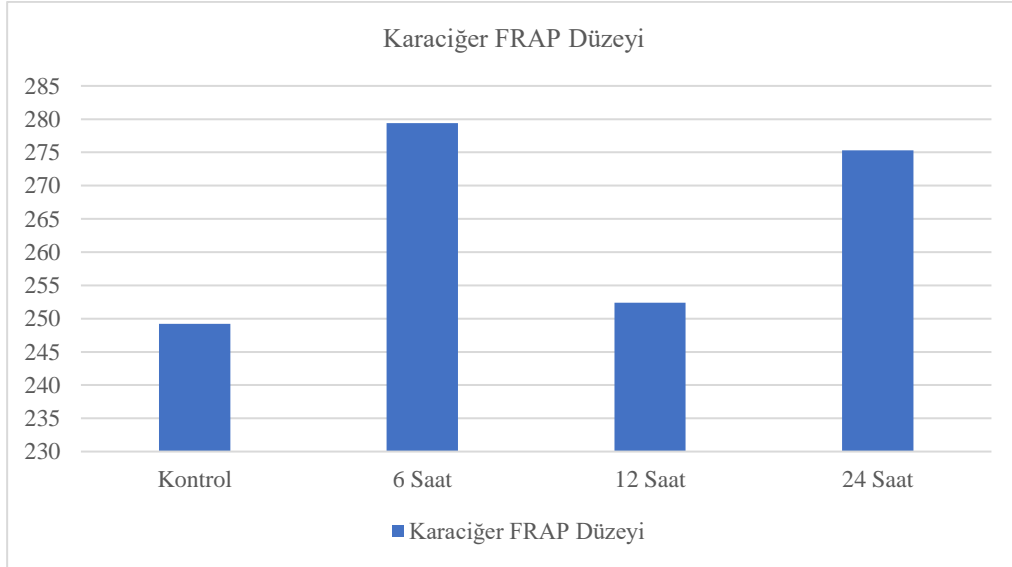
4.3.3.1. Karaciğer

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait karaciğer dokusundan yapılan FRAP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 46 ve grafik 46 incelendiğine FRAP düzeylerinin ilk 6. saatte (G6) artma eğilimi, daha sonra 12. saatte (G12) ise azalma eğilimi gösterdiği görüldü. 24. saatte (G24) ise tekrardan artma eğilimi gösterse de bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü.

Tablo 46. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait FRAP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	249,2 \pm 10,9 ^a
6 saat	279,4 \pm 12,9 ^a
12 saat	252,4 \pm 13,9 ^a
24 saat	275,3 \pm 7,8 ^a



Grafik 46. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait FRAP düzeyleri.

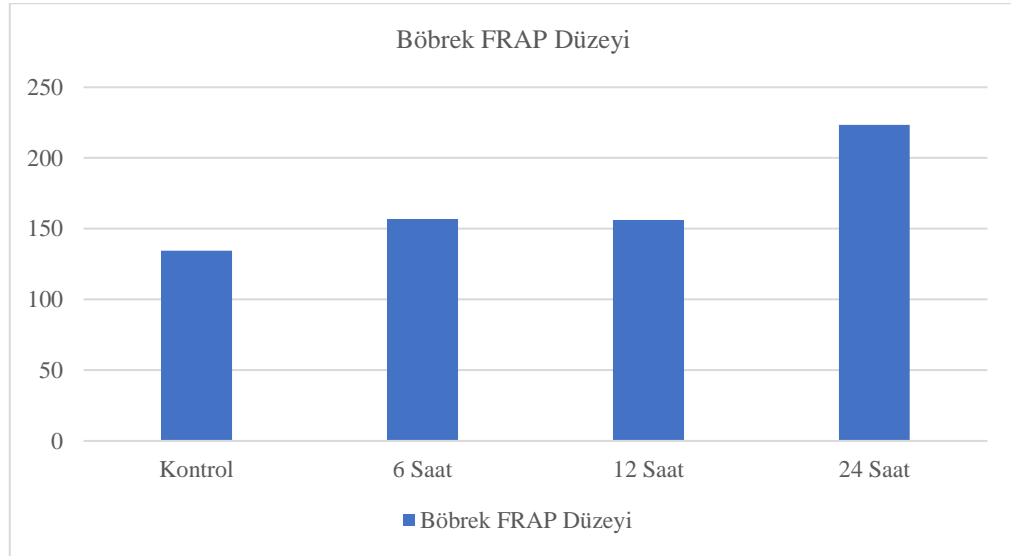
4.3.3.2. Böbrek

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait böbrek dokusundan yapılan FRAP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 47 ve grafik 47 incelendiğinde FRAP düzeyinin propofol infüzyon süresince istatistiksel olarak artış gösterdiği gözlemlendi. Bu artan FRAP düzeyi 12. saatte (G12) gözlenirken, 24 saatte (G24) ise diğer gruplara göre farkın istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Tablo 47. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait FRAP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	134,4 \pm 12,8 ^a
6 saat	156,9 \pm 22,4 ^{ab}
12 saat	156,2 \pm 20,5 ^{ab}
24 saat	223,4 \pm 27,4 ^b



Grafik 47. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait FRAP düzeyleri.

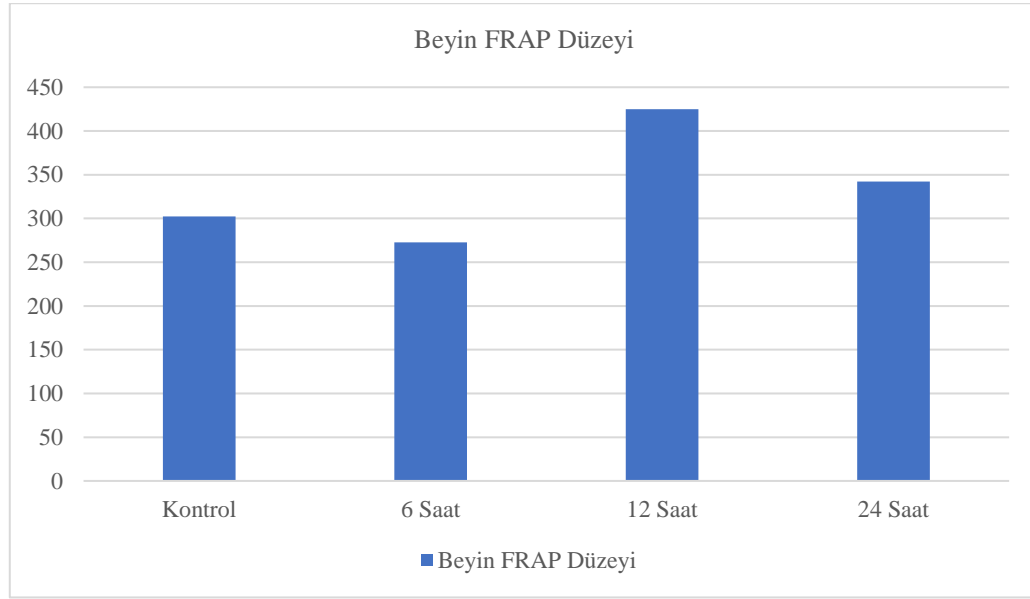
4.3.3.3. Beyin

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait beyin dokusundan yapılan FRAP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 48 ve grafik 48 incelendiğinde FRAP düzeyinin ilk 6. saatte (G6) kontrol grubuna benzer olarak seyrettiği, 12. saatte (G12) ise istatistiksel olarak en büyük değişimin olduğu gözlemlendi. 24. saatte (G24) ise tekrardan azalma göstererek istatistiksel olarak diğer gruplardan farklı düzeyde olduğu tespit edildi.

Tablo 48. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait FRAP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	302,3 \pm 38,1 ^a
6 saat	272,6 \pm 18,5 ^a
12 saat	424,8 \pm 28,5 ^b
24 saat	342,1 \pm 34,4 ^{ab}



Grafik 48. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait FRAP düzeyleri.

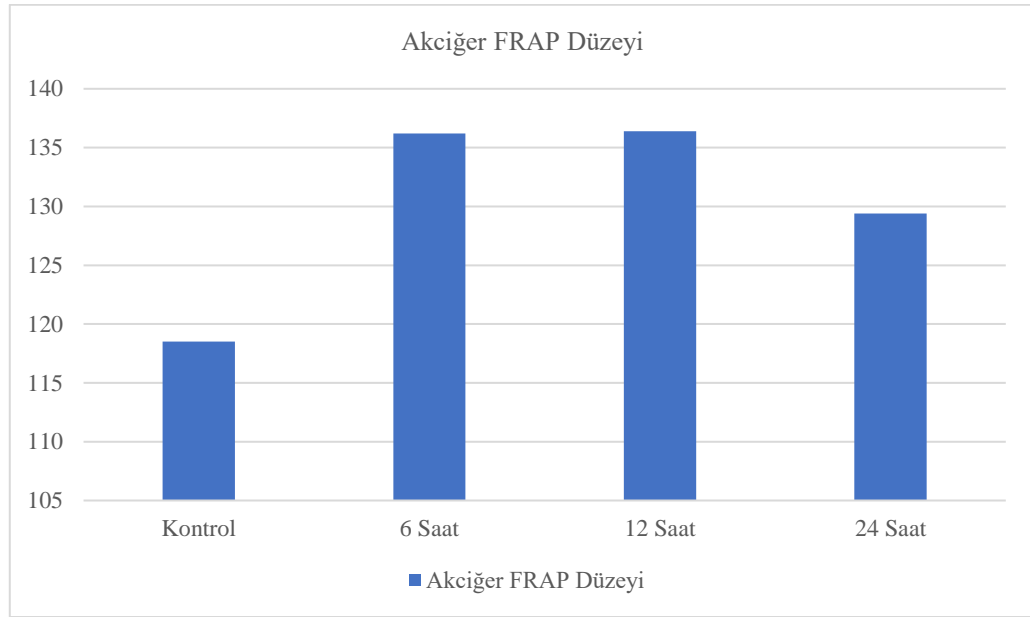
4.3.3.4. Akciğer

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait akciğer dokusundan yapılan FRAP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 49 ve grafik 49 incelendiğinde FRAP düzeylerinin kontrol grubuna göre artış gösterdiği fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi.

Tablo 49. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait FRAP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	118,5 \pm 7,5 ^a
6 saat	136,2 \pm 13,7 ^a
12 saat	136,4 \pm 13,1 ^a
24 saat	129,4 \pm 9,3 ^a



Grafik 49. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait FRAP düzeyleri.

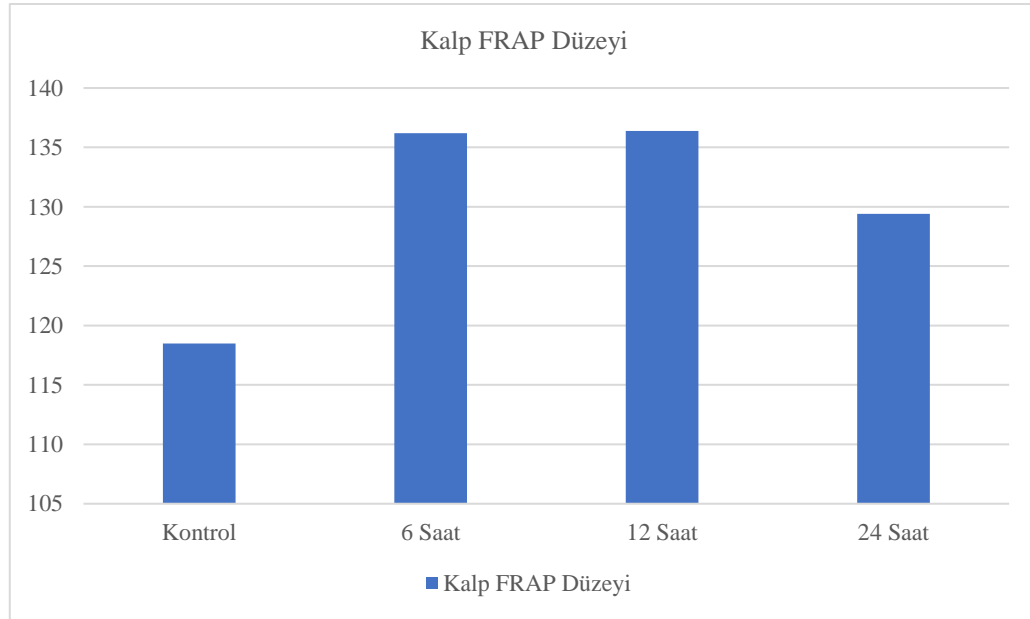
4.3.3.5. Kalp

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait kalp dokusundan yapılan FRAP ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 50 ve grafik 50 incelendiğinde FRAP düzeyinin kontrol grubuna göre yükselme eğiliminde olduğu fakat oluşan bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Tablo 50. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait FRAP düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	118,5 \pm 7,5 ^a
6 saat	136,2 \pm 13,7 ^a
12 saat	136,4 \pm 13,1 ^a
24 saat	129,4 \pm 9,3 ^a



Grafik 50. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait FRAP düzeyleri.

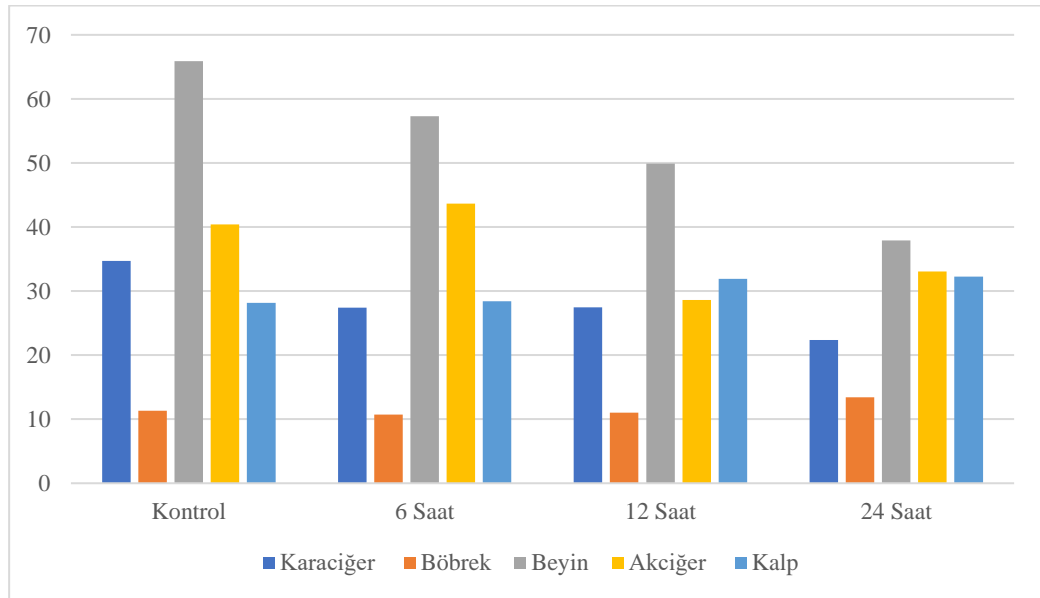
4.3.4. GSH Düzeyi

Tablo 51 ve grafik 51 incelendiğinde GSH düzeyleri arasında gruplar arasında karaciğer, beyin ve akciğer dokularında farklılıklar olduğu görüldü. ($P<0,05$) Diğer dokulara ait yapılan incelemede GSH düzeyinde süreye bağlı olarak değişiklik olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 51. Tüm gruplardaki tavşanlardan alınan dokulara ait GSH düzeyleri.

Grup	Karaciğer Ort. \pm S.H	Böbrek Ort. \pm S.H	Beyin Ort. \pm S.H	Akciğer Ort. \pm S.H	Kalp Ort. \pm S.H
Kontrol	34,73 \pm 2,37 ^a	11,3 \pm 1,5 ^a	65,9 \pm 7,3 ^a	40,40 \pm 2,90 ^{ab}	28,15 \pm 1,5 ^a
6 saat	27,43 \pm 3,83 ^{ab}	10,7 \pm 0,5 ^a	57,3 \pm 4,7 ^{ab}	43,68 \pm 3,59 ^a	28,40 \pm 0,8 ^a
12 saat	27,47 \pm 2,04 ^{ab}	11,0 \pm 1,1 ^a	49,9 \pm 3,3 ^{ab}	28,62 \pm 2,19 ^c	31,91 \pm 1,3 ^a
24 saat	22,36 \pm 1,37 ^b	13,4 \pm 1,6 ^a	37,9 \pm 3,4 ^b	33,05 \pm 1,57 ^{bc}	32,26 \pm 1,8 ^a
P	0,023	,438	0,005	0,003	0,091
f	3,938	,945	5,745	6,565	2,476
df	3	3	3	3	3
Analiz Yöntemi	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD

*Ort \pm SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için $p=0,05$ alınmıştır.



Grafik 51. Tüm gruplardaki tavşanlardan alınan dokulara ait GSH düzeyleri.

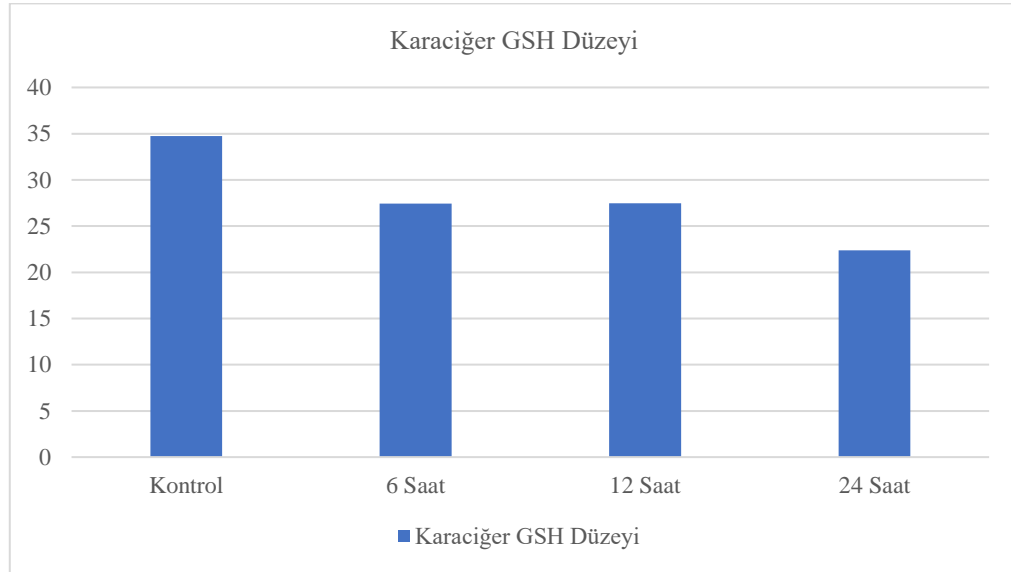
4.3.4.1. Karaciğer

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait karaciğer dokusundan yapılan GSH ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 52 ve grafik 52 incelendiğinde GSH düzeylerinin 12. saatte (G12) istatistiksel olarak benzer seyrettiği ve kontrol grubuna göre azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi. 24. saatte (G24) ise GSH düzeyi diğer gruplardan farklı olarak en düşük düzeyde ölçüldü.

Tablo 52. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait GSH düzeyleri.

Grup	Ort ± S.H
Kontrol	34,73 ± 2,37 ^a
6 saat	27,43 ± 3,83 ^{ab}
12 saat	27,47 ± 2,04 ^{ab}
24 saat	22,36 ± 1,37 ^b



Grafik 52. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait GSH düzeyleri.

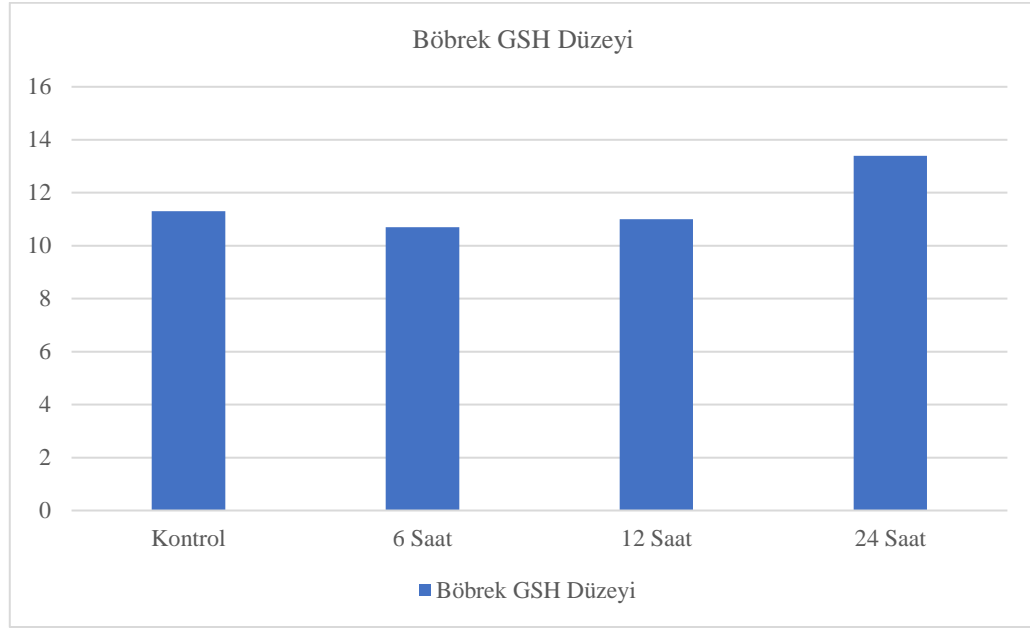
4.3.4.2. Böbrek

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait böbrek dokusundan yapılan GSH ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 53 ve grafik 53 incelendiğinde böbrek GSH düzeylerinin tüm gruplarda birbirine yakın seyrettiği ve istatistiksel olarak fark oluşmadığı gözlemlendi.

Tablo 53. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait GSH düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	11,3 \pm 1,5 ^a
6 saat	10,7 \pm 0,5 ^a
12 saat	11,0 \pm 1,1 ^a
24 saat	13,4 \pm 1,6 ^a



Grafik 53. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait GSH düzeyleri.

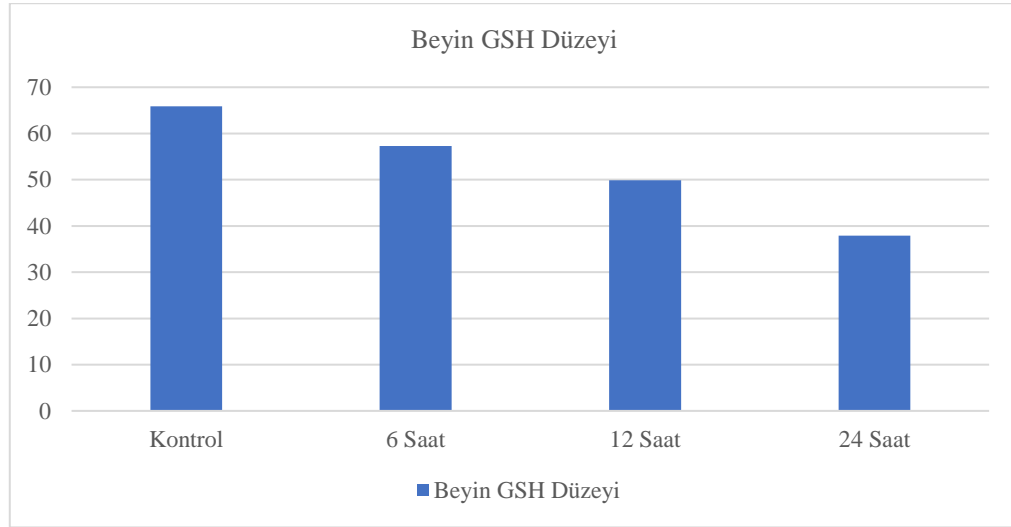
4.3.4.3. Beyin

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait beyin dokusundan yapılan GSH ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 54 ve grafik 54 incelendiğinde GSH düzeylerinin 12. saatte (G12) istatistiksel olarak benzer seyrettiği ve kontrol grubuna göre azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi. 24. saatte (G24) ise GSH düzeyi diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı ve en düşük düzeyde ölçüldü.

Tablo 54. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait GSH düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	65,9 \pm 7,3 ^a
6 saat	57,3 \pm 4,7 ^{ab}
12 saat	49,9 \pm 3,3 ^{ab}
24 saat	37,9 \pm 3,4 ^b



Grafik 54. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait GSH düzeyleri.

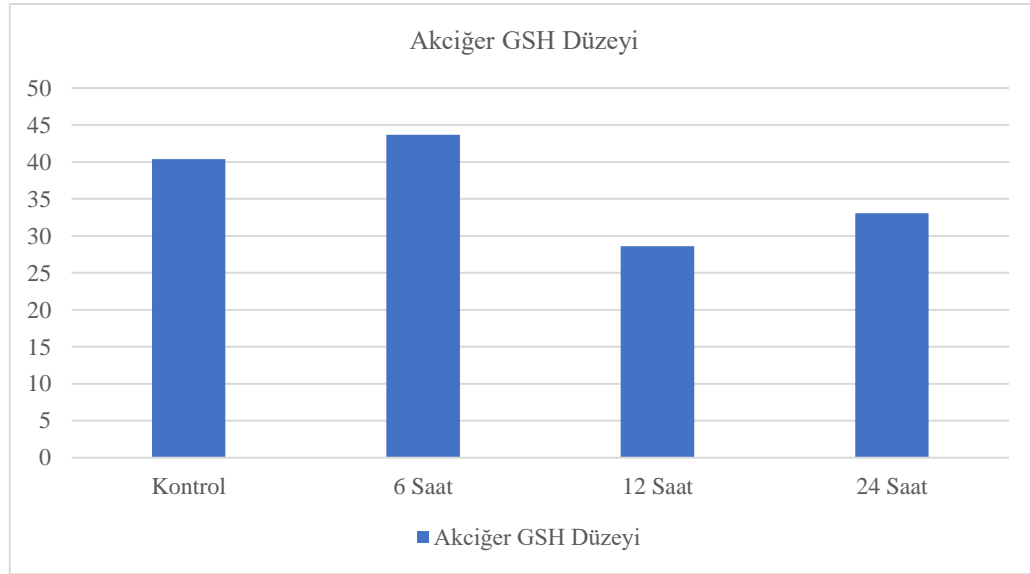
4.3.4.4. Akciğer

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait akciğer dokusundan yapılan GSH ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 55 ve grafik 55 incelendiğinde GSH düzeylerinin 6. saatte (G6) artış gösterdiği, 12. saatte (G12) düştüğü ve infüzyonun 24. saatinde (G24) tekrardan arttığı ve istatistiksel olarak farklılık tespit edildi.

Tablo 55. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait GSH düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	40,40 \pm 2,90 ^{ab}
6 saat	43,68 \pm 3,59 ^a
12 saat	28,62 \pm 2,19 ^c
24 saat	33,05 \pm 1,57 ^{bc}



Grafik 55. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait GSH düzeyleri.

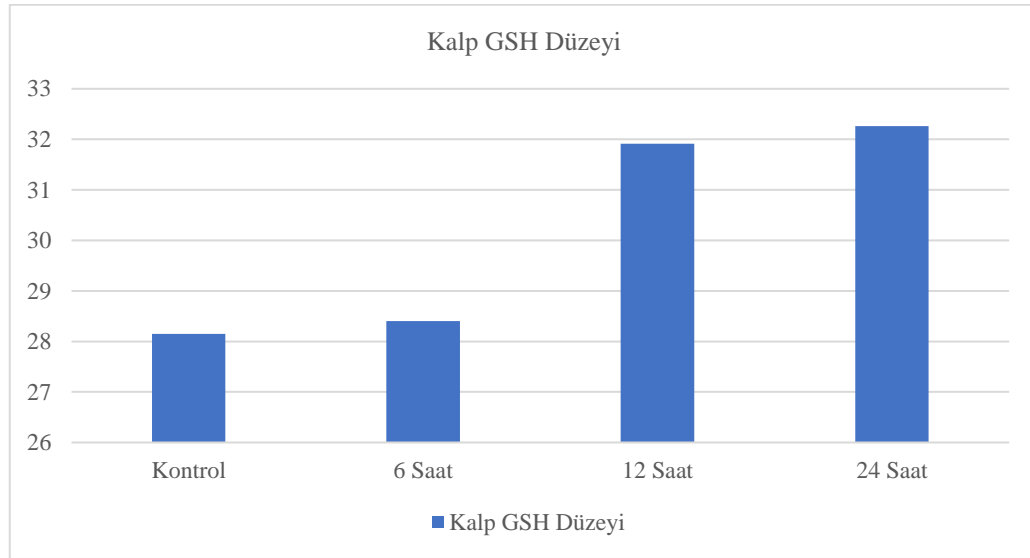
4.3.4.5. Kalp

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait kalp dokusundan yapılan GSH ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 56 ve grafik 56 incelendiğinde GSH düzeylerinin 24. saatte artış gösterdiği fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi.

Tablo 56. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait GSH düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	28,15 \pm 1,5 ^a
6 saat	28,40 \pm 0,8 ^a
12 saat	31,91 \pm 1,3 ^a
24 saat	32,26 \pm 1,8 ^a



Grafik 56. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait GSH düzeyleri.

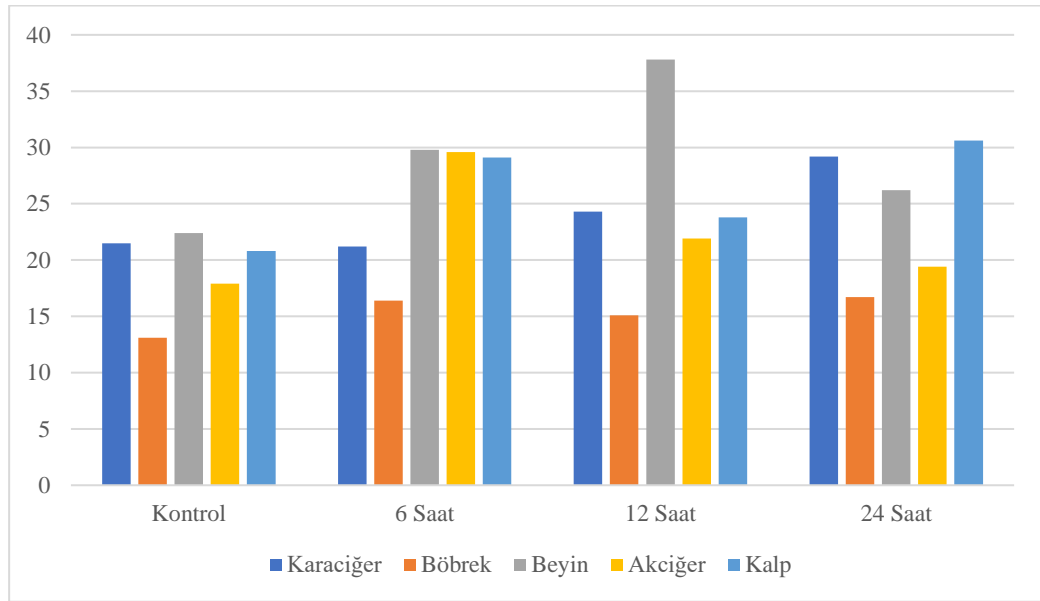
4.3.5. MDA Düzeyi

Tablo 57 ve grafik 57 incelendiğinde MDA düzeyleri arasında gruplar arasında beyin ve akciğer dokularında farklılıklar olduğu görüldü. ($P<0,05$) Diğer dokulara ait yapılan incelemede MDA düzeyinde süreye bağlı olarak değişiklik olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 57. Tüm gruplardaki tavşanlardan alınan dokulara ait MDA düzeyleri.

Grup	Karaciğer Ort. \pm S.H	Böbrek Ort. \pm S.H	Beyin Ort. \pm S.H	Akciğer Ort. \pm S.H	Kalp Ort. \pm S.H
Kontrol	21,5 \pm 3,3 ^a	13,1 \pm 1,9 ^a	22,4 \pm 1,9 ^a	17,9 \pm 2,4 ^a	20,8 \pm 1,9 ^a
6 saat	21,2 \pm 2,0 ^a	16,4 \pm 1,9 ^a	29,8 \pm 3,9 ^{ab}	29,6 \pm 0,7 ^b	29,1 \pm 3,6 ^a
12 saat	24,3 \pm 2,3 ^a	15,1 \pm 2,3 ^a	37,8 \pm 3,2 ^b	21,9 \pm 2,3 ^a	23,8 \pm 1,8 ^a
24 saat	29,2 \pm 3,8 ^a	16,7 \pm 2,3 ^a	26,2 \pm 3,0 ^{ab}	19,4 \pm 1,2 ^a	30,6 \pm 3,9 ^a
P	0,227	0,634	0,015	0,001	0,097
f	1,573	0,581	4,415	8,310	2,412
df	3	3	3	3	3
Analiz Yöntemi	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD	Tukey HSD

*Ort \pm SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için $p=0,05$ alınmıştır.



Grafik 57. Tüm gruplardaki tavşanlardan alınan dokulara ait MDA düzeyleri.

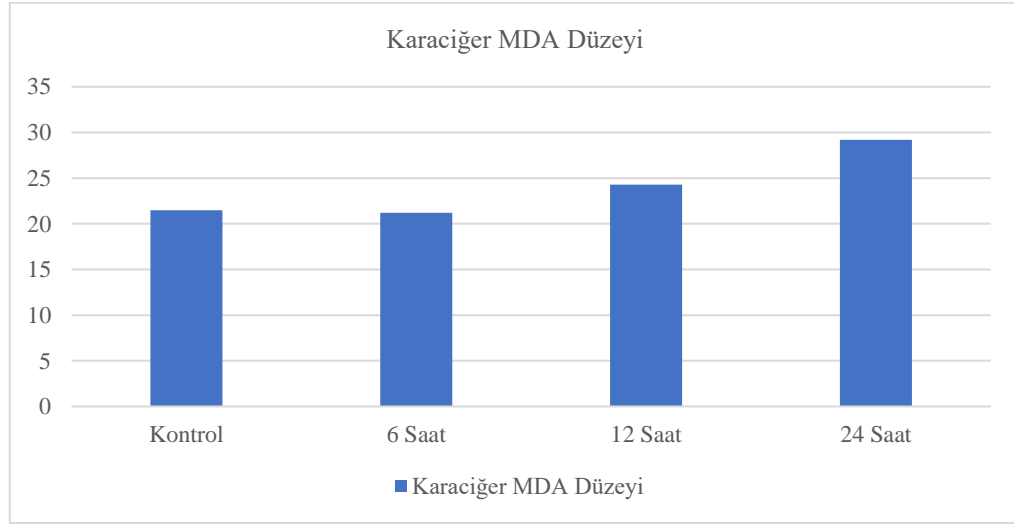
4.3.5.1. Karaciğer

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait karaciğer dokusundan yapılan MDA ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 58 ve grafik 58 incelendiğinde karaciğer MDA düzeylerinde dalgalanmalar görülsede bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi.

Tablo 58. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait MDA düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	21,5 \pm 3,3 ^a
6 saat	21,2 \pm 2,0 ^a
12 saat	24,3 \pm 2,3 ^a
24 saat	29,2 \pm 3,8 ^a



Grafik 58. Tavşanlardan alınan karaciğer dokusuna ait MDA düzeyleri.

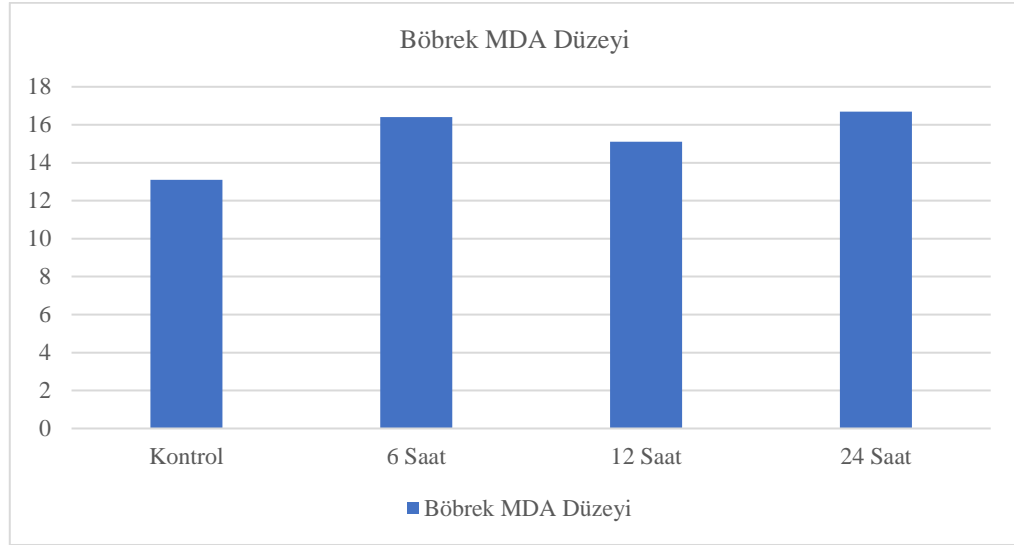
4.3.5.2. Böbrek

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait böbrek dokusundan yapılan MDA ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 59 ve grafik 59 incelendiğinde böbrek MDA düzeylerinde dalgalanmalar görülsede bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi.

Tablo 59. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait MDA düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	13,1 \pm 1,9 ^a
6 saat	16,4 \pm 1,9 ^a
12 saat	15,1 \pm 2,3 ^a
24 saat	16,7 \pm 2,3 ^a



Grafik 59. Tavşanlardan alınan böbrek dokusuna ait MDA düzeyleri.

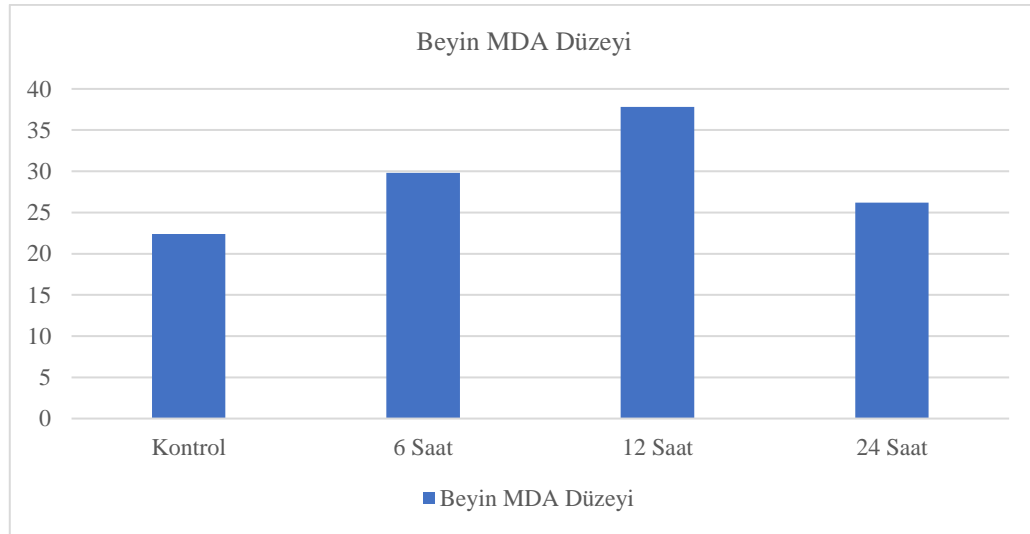
4.3.5.3. Beyin

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait beyin dokusundan yapılan MDA ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 60 ve grafik 60 incelendiğinde MDA düzeylerinin 6. saatte (G6) kontrol grubuna göre artış gösterdiği, bu artışın 12. saatte (G12) istatistiksel olarak en farklı düzeye geldiği gözlemlendi. 24. saate (G24) gelindiğinde ise MDA düzeyi düşüş gösterip 6. saat grubuna benzer düzeyde seyrettiği tespit edildi.

Tablo 60. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait MDA düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	22,4 \pm 1,9 ^a
6 saat	29,8 \pm 3,9 ^{ab}
12 saat	37,8 \pm 3,2 ^b
24 saat	26,2 \pm 3,0 ^{ab}



Grafik 60. Tavşanlardan alınan beyin dokusuna ait MDA düzeyleri.

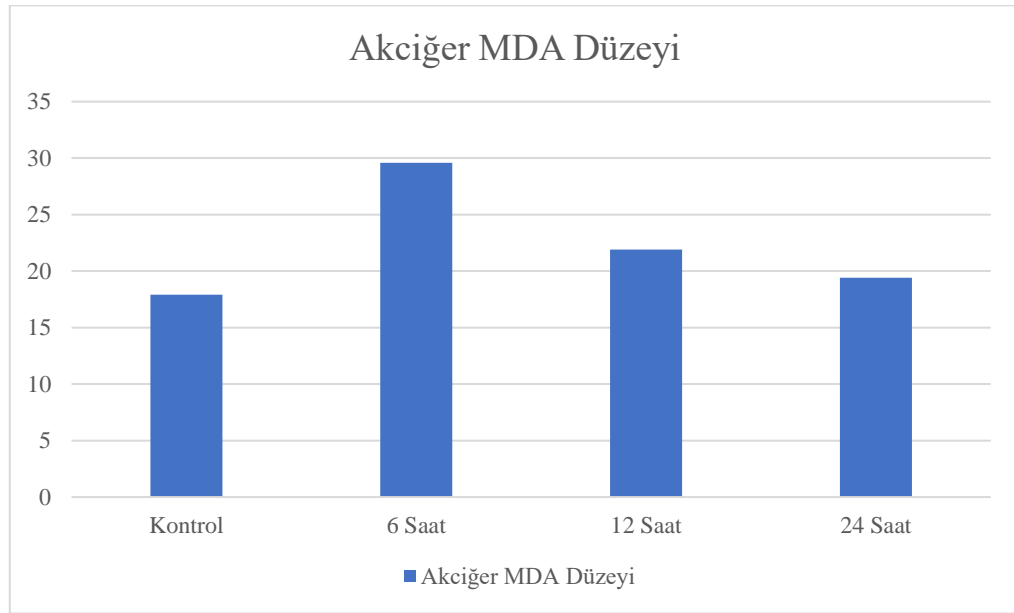
4.3.5.4. Akciğer

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait akciğer dokusundan yapılan MDA ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olduğu gözlemlendi. ($P < 0,05$)

Tablo 61 ve grafik 61 incelendiğinde akciğer MDA düzeylerinde en büyük farkın 6. saatte (G6) olduğu, istatistiksel fark tespit edildi. Daha sonraki 24. saatte (G24) ise MDA düzeyinin kontrol grubuna benzer seyrettiği gözlemlendi.

Tablo 61. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait MDA düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	17,9 \pm 2,4 ^a
6 saat	29,6 \pm 0,7 ^b
12 saat	21,9 \pm 2,3 ^a
24 saat	19,4 \pm 1,2 ^a



Grafik 61. Tavşanlardan alınan akciğer dokusuna ait MDA düzeyleri.

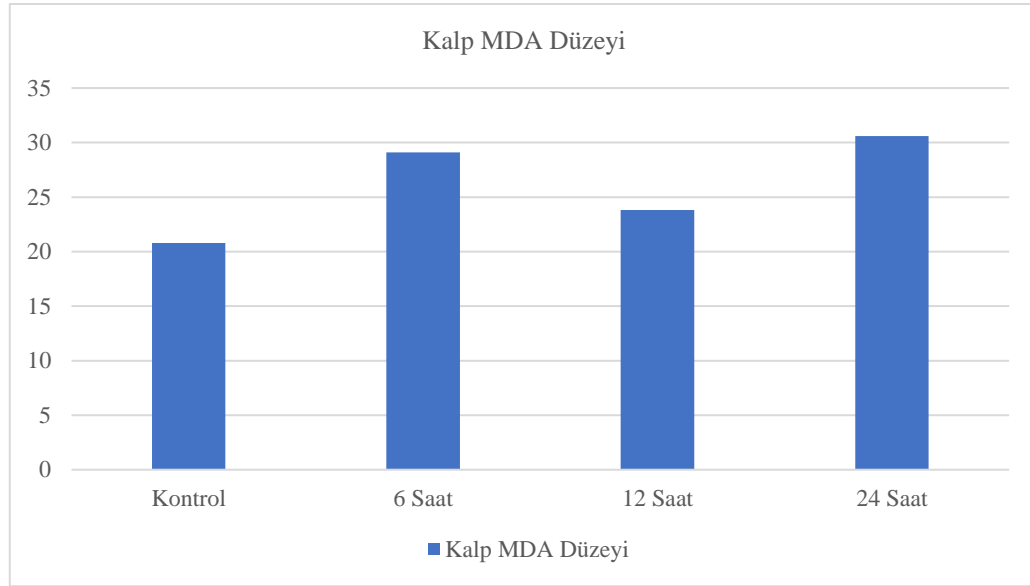
4.3.5.5. Kalp

Çalışmada kullanılan tavşanlara ait kalp dokusundan yapılan MDA ölçümü değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. ($P>0,05$)

Tablo 62 ve grafik 62 incelendiğinde kalp MDA düzeylerinde gruplar arasında dalgalanmalar görülse de bu farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi.

Tablo 62. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait MDA düzeyleri.

Grup	Ort \pm S.H
Kontrol	20,8 \pm 1,9 ^a
6 saat	29,1 \pm 3,6 ^a
12 saat	23,8 \pm 1,8 ^a
24 saat	30,6 \pm 3,9 ^a



Grafik 62. Tavşanlardan alınan kalp dokusuna ait MDA düzeyleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Veteriner hekimliği alanında, endikasyonu olmasına rağmen yaygın olarak yoğun bakımda derin sedasyon süreci insan hekimliğinde uygulandığı şekliyle gerçekleştirilememektedir. Bunun çeşitli nedenleri mevcuttur. Bu nedenlerin başında, hekimlik uygulamamızın daha kısıtlı alanlarda yapılabilmesi, yoğun bakım eğitiminin hekimlerimize fakülteler bazında verilememesi, yeterli alet ve ekipman olanaklarının sınırlı olması, yoğun bakım bilgi birikiminin yeterli olmaması ve bu nedenle rutinde uygulamaya alınamaması şeklinde sıralanabilir.

Oysa insan hekimliğinde yoğun bakıma ihtiyaç duyan hastalarda bu tür derin sedasyon yapılamaması, ağrıya, anksiyeteye, deliriumun ortaya çıkmasına neden olmakta, bunlar da nöyroendokrin metabolik yanıtı sebebiyet vermektedir. Bu nedenle iyi uygulanan derin bir sedasyon, stresi ortadan kaldırmakta ve sekonder komplikasyonları engellemektedir. Yetersiz ya da aşırı sedasyon kendine ait problemleri de ortaya çıkartmaktadır. Yetersiz sedasyonda hastanın sabit kalmasında zorluk yaşanmasına, oksijen tüketiminde artışa, kateter ve sondalarını çıkarmasına engel olunamazken, aşırı derin sedasyonda ise, mekanik ventilasyon gereksinimine, ventilasyona bağlı pnömoniye ve nöyromusküler problemlere neden olmaktadır (Seyhan, 2006). Ayrıca aralıklı enjeksiyonlar yerine sürekli infüzyon ile uygulanan sedasyon, daha sabit bir sedasyon düzeyi sağladığından, beşerî hekimlikte daha çok tercih edilmektedir. İnsanlarda standart uygulama çeşitli protokollere göre yapılmakla birlikte, yine de her yoğun bakım ünitesinin kendi imkanları, ihtiyaçları ve hasta popülasyonuna göre farklılıklar göstermektedir. Uzun süreli infüzyon veya yüksek doz opioid, benzodiazepinler ve propofol uygulamalarında eksiklik semptomları ortaya çıkabileceği için, dozun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (Seyhan, 2006). Biz de propofol infüzyonu yaptığımız tavşanlarda infüzyon süresi uzadıkça propofolün uygulama dozunu tedrici olarak azaltıp ihtiyaç duyulan en düşük doz kullanılarak sedasyonun devamlılığının sağlanmasına özen gösterdik.

Veteriner hekimliğinde özellikle küçük hayvan kliniklerinde kedi ve köpeklerde değişik etiyolojiye sahip, uzun süreli yoğun bakım ve anestezi

gerektiren zehirlenmeler, epileptik krizler ve travma vakaları ile sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu patolojilerden birine veya birkaçına sahip hastalarda beşerî hekimlikte olduğu gibi derin sedasyonla birlikte yoğun bakım uygulamaları gerekli olmaktadır. Ancak veteriner hekimliği alanında hastaların yoğun bakım ünitesinde derin sedasyon altında uzun süreli tutulması rutinde kullanılan yaygın bir yöntem değildir. Bu amaçla insan hekimliğinde olduğu gibi uzun süreli opioid, benzodiazepin ve propofol gibi ilaçların uygulanması klinik pratik kullanıma girememiştir.

Bu çalışmada, propofolün tavşanlarda uzun süreli ve farklı sürelerde derin sedasyon amacıyla kullanımının fiziki, biyokimyasal ve moleküler etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında hekimliğimizde eksikliği hissedilen uzun süreli derin sedasyon uygulamalarının özellikle uygulamanın endikasyon bulduğu; travma hastaları, epilepsi hastaları, toksikasyona uğramış hastalar vb. gibi patolojilere sahip hayvanlarda rutin uygulamaya geçilebilmesi için ön çalışmalardan birini oluşturabilmektir. Ayrıca bu protokol ile hastalardaki stresi ortadan kaldırmak ve sekonder komplikasyonları engelleyerek mortalitenin azaltılmasını sağlamak, klinik iyileşme oranının artırılması gibi amaçlarla uzun süreli sedasyon sonrası birçok veriyi elde edebileceğimiz bir çalışma olarak planlanmıştır. Tavşanlarda gerçekleştirdiğimiz klinik kullanıma rehber olabilecek bu çalışma ile birlikte özellikle veteriner hekimliğinde de aynı beşerî hekimlikte uygulandığı gibi yoğun bakım ve uzun süreli derin sedasyon uygulamalarının rutinde kullanılabilmesi için bir örnek oluşturulması amaçlanmıştır.

Tavşanlar deneysel anestezi çalışmalarında en sık tercih edilen hayvanlardır. Deneysel anestezi uygulamak için rutin olarak kullanılabilen, ekonomik avantajlar sunan ve propofol infüzyon sendromu için iyi bir model olduğu kabul edilmiştir. Tavşanlar, uzun bir infüzyon döneminden sonra bu sendromun özelliklerini (asistol, metabolik asidoz, lipemik kan ve karaciğer, rhabdomiyoliz, vb.) geliştirdikleri için PRIS'i incelemek için seçilen hayvan modeli olarak seçilmektedir. Propofolün farmakokinetiğini incelemek ve ilgili yan etkileri önlemek için hayvan modeli olarak tavşanın kullanılması, yalnızca tavşan anestezisi ve sedasyonu için değil, aynı zamanda insan araştırmaları için

de yararlı bir model oluşturmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler, deneme tasarımının ve dozlamasının optimizasyonuna olanak sağlar, hasta veya klinik çalışma sayısında azalmaya katkı sunarlar. Bu nedenler tavşanın deneysel model olarak kullanılmasına yaygın kabul görmektedir (Campos ve ark., 2016). Biz de bu gerekçeler ile tez çalışmamızı tavşanlar üzerinde yapmayı tercih ettik.

Daha önce Bienert ve arkadaşları (2011) tarafından gözlemlendiği gibi tavşanlar anestezi uygulandığı günün saatinden etkilenmektedir. Tavşanlar anesteziye saat 10:00'da alındığında, saat 16:00'a göre daha dirençlidirler. Sabahları benzer derinlikte anestezi elde etmek için öğleden sonraya kıyasla daha yüksek dozlara gereksinim duyarlar (Bienert ve ark., 2011). Bu nedenle çalışmamızda propofol infüzyonu için tavşan anestezisinde saatin getirdiği değişkenliği en aza indirmek için tüm hayvanların anestezisini aynı başlangıç zamanında uygulamaya özellikle özen gösterdik.

Yapmış olduğumuz bilimsel taramalarda hayvanlarda klinik vakalarda propofolün uzun süreli derin sedasyon uygulamaları ile ilgili makalelere çok az rastlanmıştır. Sadece bir makalede 37 adet epilepsi nöbeti geçiren köpek üzerinde gerçekleştirilmiş olup, bu köpeklerin bir grubunda propofol ve diğer grubunda diazepam infüzyonunun etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada propofol 0,1-0,2 mg/kg/dk dozda kullanılarak yaklaşık 24 saat süre ile infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Elde edilen veriler epilepsi nöbetinin ilaç uygulaması sonrasında tekrar edip etmediği üzerinden değerlendirilmiş olup, diazepam uygulanan köpekler göre propofol infüzyonu uygulanan köpeklerde epilepsinin tekrar oluşma olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (Cagnotti ve ark., 2022). Köpeklerde yapılan bir çalışmada, propofol ile indüksiyon oluşturmuş, takiben propofolü üç farklı dozda (0,2-0,3-0,4 mg/kg/dk iv) 60 dakika infüzyon şeklinde uygulamışlardır. Çalışma sonuçları olarak propofolün dozu ile orantılı olarak kalp frekansında artış ve solunum sayısında azalma meydana geldiğini ve pedal geri çekme refleksinin kaybolmadığı ve cerrahi için yeterli anestezi oluşmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma ile çok kısa infüzyon sonuçları değerlendirilmiştir (Aguiar, Luna, Oliva, Eugênio, & Castro 2001). Benzer şekilde 1994 yılında köpekler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada propofolü

indüksiyon sonrasında 165 mikrogram/kg/dk dozunda 60 dakika süre ile uygulanmış, infüzyonun sona ermesinden ortalama 88. dakika sonrasında, hayvanların normal yürüyüşünün gerçekleştirildiğini bildirmişlerdir (Thurmon, Ko, Benson, Tranquilli, & Olson 1994).

İnsan hekimliğinde propofol uzun yıllardır yoğun bakım servislerinde uzun süreli derin sedasyon amacıyla kullanılmaktadır (Kam, & Cardone, 2007). Özellikle kafa travmasına sahip hastalarda propofolün uzun süreli kullanılmasıyla hem intrakranial basınç kontrol altına alınmaya çalışılır, hem de klinik olarak istenen seviyede iyileşme gerçekleşene kadar hastanın uyutulması sağlanabilir (Mirrakhimov ve ark., 2015). Fakat propofolün uzun süreli infüzyonunda özellikle 48 saati geçen sürede ve yüksek dozlarda (> 5 mg/kg/sa) kullanılmasıyla bir takım metabolik bozukluklar görülmeye başlamaktadır (Mirrakhimov ve ark., 2015). Öncelikle bradikardi oluşmaktadır. Buna eşlik eden bulgular ise şiddetli metabolik asidoz, hiperlipidemi, miyoglobinüri, rhabdomiyolizis ve böbrek yetmezliğidir. Propofolün uzun süre infüzyonuna bağlı meydana gelen bu olumsuzluklar 'Propofol İnfüzyon Sendromu' adı ile tanımlanmaktadır (Mirrakhimov ve ark., 2015). Sunulan bir makale de uzun süreli propofol uygulanan bir köpekte aynı insanlarda olduğu gibi propofol infüzyon sendromuna benzer bir tablo olduğu gözlenmiştir (Mallard, Rieser, & Peterson 2018). Propofol infüzyon sendromunun insanlarda en sık 4 mg/kg/sa dozdan yüksek ve 48 saatten uzun süren uygulamaları sonucunda olduğu bildirilmiştir (Kam, & Cardone, 2007). Bilinen bu hazırlayıcı faktörler ve erken aşama bulguları tüm propofol infüzyonu uygulanan hastalarda dikkatli bir biçimde takip edilmelidir. Propofol infüzyon sendromunun yönetiminde en önemli aşama erken teşhistir. Erken aşamada bulguların tespit edilmesiyle birlikte propofol infüzyonu hemen durdurulmalı ve alternatif sedatif ajan uygulaması başlanmalıdır. Bunun yanında kardiyovasküler destek, hemodiyaliz ve hemofiltrasyon uygulamalarına da ihtiyaç duyulabilmektedir (Kam, & Cardone, 2007).

Campos ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada tavşanlarda propofol infüzyonunu 30 dakika ve 20 saat olmak üzere iki farklı grupta gerçekleştirmişlerdir. 30 dakika süre ile yaptıkları infüzyon sonrasında kandaki

propofol konsantrasyonunun yaklaşık 2 saat içinde önemli derecede azaldığını tespit etmişlerdir. Uzun süreli infüzyon sırasında ise, infüzyon hızının düşmesine rağmen, zaman içinde aşamalı bir şekilde kan konsantrasyon seviyesinde artış belirlemişlerdir. Uzun süreli infüzyonda klirens değerinin çok daha düşük olmasını hepatic metabolize edici enzimlerin oksidasyon yoluyla azalmasına ve hepatic kan akışında ve kalp debisindeki azalmanın buna neden olabileceğine vurgu yapmışlardır. Propofol gibi lipit yapıdaki ilaçlarının kırmızı kan hücrelerine ve özellikle albümine güçlü bir şekilde bağlanmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızın 24 saat grubunda olduğu gibi bu çalışmada da 20 saat süren uzun infüzyon grubunda tavşanlarda ölüm meydana gelmediği bildirilmiştir.

Tavşanlarda propofolün uzun süreli infüzyonunun etkilerini araştıran bir başka çalışmada propofol infüzyonu ve sevofluran anestezisinin etkileri karşılaştırılmıştır (Ypsilantis ve ark., 2007). Ypsilantis ve arkadaşları (2007), yapmış olduğu bu çalışma sonuçlarına göre propofol infüzyonu uygulanan tüm tavşanlarda ortalama 32. saatte ölüm meydana geldiğini bildirmiştir. Propofole bağlı ölüm nedenini metabolik asidoza, SpO₂ deki azalmaya bağlanmış, çalışmanın son saatlerine doğru oskültasyonda kaba hırıltıların meydana geldiği ve sonunda endotrakeal tüpten çıkan ödem sıvısı görüldüğü ve histopatolojik olarak da akciğer ödemi geliştiği bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmanın 24 saat grubunda ortalama SpO₂ değeri 96,83 ± 1,93 olarak bulunmuş, bu değer normal sınırlarda olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda yapmış olduğumuz çalışmanın 24 saat olan grubu da dahil olmak üzere, hiçbir tavşan grubunda endotrakeal tüpte akciğerden gelen sıvı tespit edilmemiştir.

Campos ve arkadaşları (2016), tavşanlarda anestezide bağlı ölüm riskinin köpeğe göre 14 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Martinez (2009), ise tavşanlarda anestezide gözlenen ölüm oranı %1,83 olarak bildirmiş, bu oranın köpek ve kediye göre yüksek olduğunu vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda ise hiçbir grupta, hatta 24 saat süre ile infüzyon uygulanan grupta bile hiçbir tavşanda ölüm görülmemiştir. Gerçekleştirilen bu çalışmalarda propofol infüzyon işlemi süresince tavşanlardan elde edilen kalp atım sayıları ile kendi çalışmamızdan elde edilen değerler karşılaştırıldığında, kalp atım

sayılarındaki düşüşün patolojik olmadığı görülmüştür (Campos ve ark., 2016; Flecknell, Roughan, & Hedenqvist 1999; Martinez, Murison, & Love 2009).

Fizyolojik Parametreler

Kalp Atım Sayısı

Yapmış olduğumuz çalışmada, tavşanlara ait dakikadaki kalp atım sayıları başlangıç değerinden 24 saat sonuna kadar incelendiğinde istatistiksel olarak azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Kalp atım sayısı ortalaması 0. saatte $177,61 \pm 5,53$ olduğu, bu değer 24. saatin sonunda ise $124,83 \pm 17,53$ olduğu tespit edilmiştir. Tüm gruplardan elde edilen veriler incelendiğinde, propofolün infüzyon süresi uzadıkça kalp atım sayısında azalma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda ise 6. ve 12. saatler arasında kalp atım sayılarında farklılık olmadığı görülmüştür. Tüm bu verilerin ışığında tavşanlara uygulanan 24 saat propofol infüzyonu süresince dakikadaki kalp atım sayılarının 0-24 saat aralığında %29,71 oranında azalış gösterdiği ölçülmüştür. Bu oran incelendiğinde kalp frekansındaki azalmanın propofolün solunum merkezi üzerinde bilinen depresyon etkisine bağlı olarak meydana geldiği, ancak bu azalmanın tavşan anestezisi sırasında kalp frekansı değerlerini paylaşan makalelerde olduğu gibi kabul edilebilir değerlerde olduğu tespit edilmiştir (Campos ve ark.,2016; Flecknell ve ark., 1999; Zeeland, & Schoemaker, 2014).

Campos ve ark., (2016) propofol infüzyonu uyguladıkları tavşanlarda, 30 dakika ve 20 saat gruplarını karşılaştırdıklarında 30 dakika grubunda kalp frekansında anlamlı bir azalma olmadığını, 20 saatlik grupta ise kalp frekansının istatistiksel bir azalma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Kalp frekansında bu azalmayı da uzun süreli infüzyon sırasında plazmada aşırı derecede artan propofol konsantrasyonu nedeniyle artan lipit dokusu birikimine, yani ikinci kompartmandaki artışa bağlamıştır. Bizim çalışmamızda da kalp frekansında 12. saate kadar olan süreçte istatistiksel fark oluşmazken, 24 saat sonunda elde edilen değerlerin azalma eğiliminde olduğu, ancak bunun tavşanlar için bradikardi seviyesinde oluşmadığı tespit edilmiştir. (Zeeland, & Schoemaker, 2014)

Furuya ve ark., (2001) tavşanlarda propofol ve propofol-ketamin kombinasyonunun etkilerini araştırmıştır. Propofolün vazotonik etki oluşturarak

kalp frekansında azalmaya neden olduğunu bildirilmiştir. Araştırmacı aynı zamanda propofolün bazı durumlarda şiddetli bradikardi oluşturduğunu, buna myokardiyal kontraktilitedeki azalma ile birlikte hem kardiyak outputta hem de vasküler rezistanstaki azalmanın neden olduğunu bildirmiştir (Furuya ve ark., 2001). Ancak biz çalışmamızda kalp frekansının azalmakla birlikte bradikardiye dönüşmediğini, azalmanın anestezi sırasında kabul edilen sınırlar içinde kaldığını tespit ettik. Kalp frekansındaki bu şekilde devam etmesini, monitörizasyon parametrelerini dikkate alarak, infüzyon dozunun başlangıca göre tedrici azaltılması ile elde ettiğimize inanıyoruz.

Lopez ve ark., (2018)'nin paylaştığı bir vaka raporunda 6 yaşında bir çocuk hastada epilepsi nöbetlerinin tedavisi amacı ile propofolü önerilenden çok yüksek dozda (10 mg/kg/sa) hastaya infüzyon şeklinde uygulanmasının 12. saatinde kalp yetmezliği belirtilerinin görüldüğü ve metabolik asidozun başladığı bildirilmiştir. Bizim tavşanlarda uyguladığımız infüzyon dozu bu denli yüksek olmadığı için, böyle etkiler ile karşılaşılmamıştır.

Pertzov ve ark., (2022)'nin paylaştığı bir çalışmada insanlarda bronkoskopi uygulaması için dexmedetomidine veya propofol uygulanan grupların verileri paylaşılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre dexmedetomidine uygulanan hasta grubunda bradikardi meydana geldiği, propofol infüzyonu uygulanan grupta ise bradikardi oluşmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda, propofol infüzyonu sırasında hiçbir tavşanda bradikardi tespit edilmemiştir.

Chowdhurt, Thapa, Kadakia, Khadka, & Gousy (2022) vaka sunumunda 46 yaşında bir erkek hastanın akut solunum yetmezliği, septik şok ve rhabdomyolizis bulgularını tedavi etmek için propofol infüzyonu uygulandığını, CPK seviyesinin başlangıçta yüksek olduğu ancak infüzyonun yedinci gününde CPK seviyesinin aşırı yükselmesi nedeniyle infüzyona son verildiğini açıklamışlardır. Bu vakada kalp frekansının normal seyrettiği, infüzyonun sona erdirilmesinden kısa süre sonra hastanın sağlığına kavuştuğu bildirilmiştir. Vaka sunumu olarak verilen bu makalede de hastayı propofolden uzaklaştırma ihtiyacı CPK seviyesindeki aşırı artışa bağlı olmuş, kalp frekansı azalmakla birlikte stabil seyrettiği bildirilmiştir.

Medina-Prado ve ark., (2021)'nin gerçekleştirdiği ve 562 insanda yapılan çalışmada propofol infüzyonu ile birlikte insanlarda endoskopi uygulamasının sonuçları paylaşılmıştır. ASA I-II grubundaki hastalarda komplikasyon görülmediğini, ASA III grubu hastalarının ortalama yaşının 67 olduğunu ve bu grupta propofol infüzyonu süresince oksijen saturasyonunda azalma ve %3,8 oranında bradikardi meydana geldiğini bildirmişlerdir. Propofolün infüzyon şeklinde insanlarda uygulanmasını içeren klinik vaka sunumlarında, bu kişilerde tedavi edilmesi gereken hastalıkların çok farklı olması söz konusu olmaktadır. Bazı literatür verileri propofol infüzyonun epilepsi hastalarındaki sonuçlarını içerirken, bazı literatürlerde ise birden çok hastalığı olan kişilerin sonuçlarını içermesi, bulguların farklı elde edilmesine sebep olmaktadır. Yukarıda bahsedilen vaka sunumlarındaki farklılığın bundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bizim üç farklı grupta hastalık öyküsü olmayan tavşanlardan elde ettiğimiz bulgular, kalp frekansı yönünden benzer bulguları göstermiştir.

Solunum Sayısı

Tavşanlara ait dakika solunum sayıları incelendiğinde, 0-24 saat aralığında solunum sayılarında farklılıklar gözlenmiştir. Dakikadaki solunum sayıları infüzyonun başlangıcında ortalama $32,44 \pm 1,49$ olarak ölçülmüştür. Bu değer 24. saatin sonunda ise anlamlı bir azalış gösterdiği ve ortalama $23,33 \pm 2,08$ olarak tespit edilmiştir. Tüm gruplardan elde edilen veriler incelendiğinde solunum sayısındaki azalmanın başlangıçtan itibaren 12. saate kadar devam ettiği, fakat 12-24 saat aralığında ise solunum sayılarının stabil seyrettiği ve bir değişime uğramadığı görülmüştür. 0. saate ortalama $32,44 \pm 1,49$ olarak tespit edilen dakikadaki solunum sayısı, infüzyon uygulama süresinin 6. saatinde ortalama $28,05 \pm 1,00$ olduğu ve azalma gösterdiği gözlenmiştir. İnfüzyon süresi 12. saate ulaştığında ise bu değer ortalama $24,41 \pm 1,58$ olduğu, 6-12 saatleri arasında solunum sayısının azalmaya devam ettiği tespit edilmiştir. Uygulamanın 18. saatinde solunum sayısının ortalama $23,50 \pm 2,42$ ve uygulamanın sonu olan 24. saate ise $23,33 \pm 2,08$, olduğu tespit edilmiştir. Yapılan değerlendirmede tavşanların solunum sayılarında 12-24 saatleri arasında herhangi bir fark oluşmadığı ve stabil seyrettiği tespit edilmiştir. Tüm elde edilen veriler

değerlendirildiğinde dakikadaki solunum sayısının 0-24 saat aralığında %28,08 oranında azaldığı, bu azalmanın 0-12 saatleri arasında anlamlı, 12-24 saatleri arasında ise anlamsız olduğu saptanmıştır. Gil, Silvan, Villa, & Illera (2012), gerçekleştirdikleri çalışmada tavşanlarda propofol anestezisi sırasında solunum sayısının 5-60/dk olmasının normal olduğunu bildirmiştir. Propofol sırasında bradipne meydana gelmesinin anestezie bağlı solunum merkezinin deprese olmasına ve hiperkapniye karşı oluşan cevabın baskılanmasına bağlı olduğunu açıklamıştır (Gil ve ark., 2012). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada G12 grubunda 2, G24 grubunda 2 adet olmak üzere toplamda 4 tavşanda farklı infüzyon saatlerinde gözlenen apne kaynaklı olarak mekanik ventilasyon uygulamasına ihtiyaç duyulmuştur. İnfüzyon uygulaması gerçekleştirilen diğer tavşanlarda ise solunum sayısı Gil ve ark., (2012)'nin belirttiği değerler içerisinde yer almıştır.

Ypsilantis ve ark., (2007) ve Campos ve ark., (2016)'nin yapmış olduğu deneysel çalışmalarda başlangıçtan itibaren tüm infüzyon işlemi süresince tavşanlara mekanik ventilasyon uygulaması gerçekleştirilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise sadece 4 tavşanda mekanik ventilasyon uygulamasına gerek duyulmuş ve diğer tüm tavşanlarda solunum spontan olarak sürdürülmüştür.

Dixon, Aspinall, Rolfe, & Stevens (2019) diş tedavisi yapılan 49 yetişkin insanda invazif işlemler sırasında propofol infüzyonu uygulamışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre, sadece bir hastada propofolün hiperventilasyon ve desaturasyona neden olduğu, diğer hastalarda olumsuzluk yaşanmadığı bildirilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada hiçbir tavşanda hiperventilasyon gözlenmemiştir.

Rex ve ark., (2009) kolonoskopi ve gastroskopi uygulanan insanlarda propofol infüzyonunun bir anestezi uzmanı tarafından uygulanmasının gerekli olup olmadığını, uzman çalıştırmanın maliyeti ile komplikasyon riskini karşılaştıran ekonomi merkezli bir çalışma sonuçlarını sunmuşlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre çok merkezli olarak 646080 kişi bulguları değerlendirilmiş, bu hastalardan 11 kişide entübasyona ihtiyaç duyduğunu, hiçbir hastada işlem sonrası nöyrolojik hasar görülmediğini ve 4 kişinin öldüğünü bildirmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak, endoskopi uygulamalarında

benzodiazepin ve opioid uygulamaları ile kıyaslandığında, propofolden ölüm oranının çok düşük olduğunu, anestezi uzmanı maliyetini göz önüne alındığında buna gerek olmadığını savunmuşlardır. Veteriner hekimliği alanında ise anestezi ve monitörizasyon parametrelerinin yorumlamak ve hastanın bu süreçteki risklerini değerlendirmek için ve hatta endikasyon anında hemen entübe edebilmek için uzman veteriner hekime ihtiyaç olduğu düşünmekteyiz.

Endtidal Karbondioksit (EtCO₂)

Tavşanlara ait EtCO₂ değerleri incelendiğinde, 0-24 saat aralığında farklılıklar olduğu gözlemlendi (P=0,006). EtCO₂ değeri propofol infüzyonunun başladığı 0. saatte ortalama 51,00 ± 2,94 olarak ölçüldü. Bu değer 6. saatte ortalama 61,11 ± 2,92 olarak tespit edildi ve ilk 6 saatte artış olduğu görüldü. İnfüzyon süresi 12. saate uzadığında ise EtCO₂ değerinin ortalama 62,25 ± 2,42 olduğu ve 6-12 saatleri arasında ise değişim göstermediği ve istatistiksel fark oluşmadığı belirlendi. İnfüzyon uygulamasının 18. saatinde EtCO₂ değeri 68,00 ± 4,90 olarak ölçüldü ve 12. saatte elde edilen değere göre yüksek olarak bulundu. 18-24 saat aralığında ise ortalama 70,00 ± 7,74 olarak kaydedildi ve 18. saat EtCO₂ değeri ile aralarında benzerlik bulundu. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde EtCO₂ değerinin 0-24 saat aralığında %37,25 artmış olduğu tespit edildi. Tavşanlarda propofol infüzyonu sırasında EtCO₂ değerinin yükseldiğini, bunun nedenini propofolün kardiyopulmoner hemodinamiyi etkilediğini ve kardiyak verileri de etkileyerek meydana getirdiğini bildirmektedir (Baumgartner ve ark., 2009). Bizde EtCO₂ değerindeki bu artışın nedenini, Baumgartner ve ark., (2009) gibi propofolün kardiyak parametreleri depresyona uğratarak meydana getirdiğine inanıyoruz.

Oksijen Saturasyonu (SpO₂)

Tavşanlara ait SpO₂ değerleri incelendiğinde, 0-24 saat aralığında farklılık olmadığı tespit edildi. (P=0,962) Oksijen saturasyonu değeri 0-24 saat aralığında sadece %0,62 azalma göstermiştir. 0. saatte 97,44 ± 0,88, infüzyonun sonu olan 24. saatte ise 96,83 ± 1,93 olarak tespit edilmiştir. İnfüzyon süresince elde edilen tüm değerlerin ortalamaları incelendiğinde en büyük değişimin 18-24 saatler

arasında, %1,36 oranında azalma şeklinde meydana gelmiştir. Ancak bu değişimin istatistiksel önemde olmadığı tespit edilmiştir. Tüm bu elde edilen veriler ışığında tavşanlarda propofolün 24 saat süresince infüzyon şeklinde uygulanmasının periferik oksijenasyon hakkında oldukça önemli bilgiler veren SpO₂ değeri üzerinde herhangi bir patolojik değişikliğe neden olmadığını tespit ettik.

Ypsilantis ve ark., (2007) yaptıkları çalışmada propofol infüzyonu uygulanan tavşanlara ait SpO₂ değerinde önemli derecede azalma olduğunu, infüzyonun 24. saatinden 32. saate doğru SpO₂ değerinin ileri derecede azalarak yaklaşık %67'ye düştüğünü bildirmiştir. Tavşanların entübe edildiğini ve mekanik olarak ventile olmasına rağmen oksijenin aşırı düştüğünü, ortalama 32 saatte tüm tavşanların hipoksi ve akciğer ödemi nedeniyle öldüğünü açıklamışlardır. Oysa bizim propofol infüzyonu uyguladığımız 3 farklı süredeki tüm tavşanlarda oksijen saturasyonu sürekli stabil seyretmiş, istatistiksel bir farklılık oluşmamıştır. Bu tavşanlarda entübasyon sonrasında anestezi cihazından oksijen ventilasyonu sağlanmış, mekanik ventilasyona çok az hayvanda ihtiyaç duyulmuştur. Ypsilantis ve ark., (2007)'nin de uyguladığı propofol infüzyon dozları da benzer olduğu halde, bizim uygulamamızdan farklı olarak mekanik ventilasyon uygulanmasının akciğer ödemeine neden olduğunu düşünmekteyiz. Campos ve ark., (2016)'nin yapmış olduğu çalışmada ise propofolün 20 saat infüzyon grubunda SpO₂ değerinin az da olsa düştüğü, ancak 20. saatte ortalama %92 olduğu ve hipoksi oluşmadığı bildirilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışma sonuçları oksijen saturasyonu değerleri dikkate alındığında Ypsilantis ve ark. (2007)'nin çalışmasından farklı, Campos ve ark. (2016)'nin çalışması ile benzerlik göstermektedir.

Lee, Yoo, & Byun (2020), propofolün infüzyon ve bolus şeklinde uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmada, 113 infüzyon hastasının 6'sında ve 119 bolus hastasının ise 4'ünde ventilasyonun azaldığını ve hipoksi meydana geldiğini, bu hastalardan her gruptan 2'sine maske ile oksijen uygulandığını, ancak hiçbir hastanın entübasyona ihtiyaç duymadığını bildirmişlerdir. İnsanlarda yapılan bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde oksijen

saturasyonunda önemli değişiklik meydana gelmemiş ve sadece maske ile oksijen inhalasyonunun yeterli olduğu bildirilmiştir.

Dixon ve ark., (2019)'nın diş tedavisi sırasında propofol infüzyonu uyguladığı çalışmada, 49 hastadan sadece 1'inde oksijen saturasyonunda azalma (%83) tespit edilmiş ve takiben oksijen ventilasyonu sonrasında kısa sürede iyileşme gözlenmiştir. Medina-Prado ve ark., (2021)'nin gerçekleştirdiği çalışmada propofol infüzyonunda ise ASA I-II grubundaki hastalarda komplikasyon görülmediğini, ASA III grubu hastalarının yaş ortalamasının yüksek olduğu az sayıda da olsa oksijen saturasyonunda azalma meydana geldiği bildirilmiştir. ASA III grubunda yer alan hastaların %13,8'inde oksijen saturasyonunda azalma (<%90), %8,8'inde ise oksijen saturasyonunda şiddetli azalma (<%80) meydana geldiği gözlenmiştir. Fakat oksijen saturasyonunda azalma meydana geldiğinde, bu durum entübasyona gerek kalmadan düzeldiği bildirilmiştir. Van de Ven ve ark., (2019)'nin gerçekleştirdiği retrospektif bir çalışmada, özefagus tümörlerinin rezeksiyonunda 87 hastada propofol infüzyonu uygulanmış, hastalardan sadece 1'inde oksijen saturasyonunda azalma gözlenmiş, ancak bu durum hayati bir tehlikeye yol açmamıştır. Yukarıda belirtilen insan çalışmalarında propofol infüzyonunun uygulandığı hastalarda düşük oranlarda oksijen saturasyonunda azalma meydana geldiği, ancak hiçbirinde komplikasyona ya da ölüme neden olmadığı bildirilmiştir.

Vücut Sıcaklığı (T)

Tavşanlara ait vücut sıcaklığı değerleri incelendiğinde, 0-24 saat aralığında farklılıklar olduğu tespit edildi. (P=0,000) Vücut sıcaklığı değerleri infüzyonun başlamış olduğu 0. saatte $38,65 \pm 0,15$ olarak tespit edildi. İnfüzyon uygulamasının 6. saatinde $32,31 \pm 0,26$ olarak ölçüldü ve önemli derecede azalma meydana geldiği tespit edildi. İnfüzyon uygulaması 12. saate ulaştığında ise vücut sıcaklığı değerinin 6. saate göre farklılık göstererek $33,95 \pm 0,33$ değerine yükselmiş olduğu gözlendi. İnfüzyonun 18. ($32,50 \pm 0,17$) ve 24. ($31,73 \pm 0,11$) saatlerinde ise vücut sıcaklığı önceki saatlere göre azalmış olarak ölçülse de belirtilen saat aralığında (18-24) fark olmadığı tespit edildi. Tüm elde edilen veriler değerlendirildiğinde vücut sıcaklığı değerinin 0-24 saat aralığında %17,90

oranında azaldığı tespit edildi. Bu azalmanın nedeni, hastaya uygulanan derin sedasyon işlemi süresince hastada oluşan immobilizasyon ve metabolizma hızının düşmesi olduğu düşünüldü. Özellikle anestezi uygulanan hastalarda ve uzun süreli derin sedasyon uygulaması yapılan hastalarda vücut sıcaklıklarındaki düşüşler hem uygulamanın güvenilirliği hem de hastanın metabolizması açısından olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Bu durum göz önünde bulundurularak bu tarz hastalarda vücut sıcaklıklarının en iyi şekilde korunabilmesi amacıyla ısıtıcı ped uygulamaları, serumların serum ısıtıcılar kullanılarak uygulanması, ortam sıcaklığının en ideal koşullarda sağlanması gibi harici önlemler alınmalıdır.

Biyokimyasal Parametreler

Alanin Aminotransferaz (ALT)

Tavşanlara ait ALT düzeyleri incelendiğinde 0-24 saat aralığında gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi. (P=0,038) Serum ALT düzeyi 0. saatte $46,33 \pm 6,73$, infüzyonun 6. saatinde $55,33 \pm 3,90$ olarak tespit edildi. 0-6 saatleri arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. İnfüzyonun 12. saatinde bu değer $111,83 \pm 20,73$ tespit edildi. 0. ve 6. saatlere göre 12. saatte ALT düzeyinde artış meydana geldiği tespit edildi. İnfüzyonun 24. saatinde ise ALT düzeyi en yüksek değere $128,33 \pm 38,32$ ulaştı. Tüm elde edilen veriler incelendiğinde ALT değerinin 0-24 saat aralığında %176,99 oranında artış gösterdiği belirlendi.

Ypsilantis ve ark., (2007) yaptıkları çalışmada propofol infüzyonu uygulanan tavşanların ALT düzeyi 24. saatte ortalama 181 U/l ve 32. saatte ise ortalama 190 U/l ulaştığı, başlangıç değerine göre çok yükseldiği tespit edilmiştir.

Lopez ve ark., (2018)'nin paylaştığı bir vaka raporunda çocuk bir hastada epilepsi nöbetlerinin tedavisi için yüksek doz propofol (10 mg/kg/sa) infüzyonuna başlanmış, ALT düzeyi başlangıçta 13 U/l iken 48 saat içinde 224 U/l düzeyine ulaşmıştır. Propofol infüzyonunun 24 saatinde hastada taşikardi, hipotansiyon, metabolik asidoz, yeşil renkli idrar oluşumu da gözlenmeye başlamıştır. Bu vakada nadir görülen, ancak oluştuğunda ölümcül olabilen

propofol infüzyon sendromu geliştiği ve karaciğer enzim düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir.

Park, & Ha, (2021)'nın gerçekleştirdiği vaka sunumunda 59 yaşında ajitasyon bulguları olan hastanın propofol infüzyonunun 20. gününde ALT düzeyinde şiddetli (1135 U/l) artış bildirilmiştir. Diğer bulgular da dikkate alındığında propofol infüzyonuna son verilmiş ve serum ALT düzeyinde gözlenen artışın 26. günde azalmaya başladığı tespit edilmiştir.

Ypsilantis ve ark., (2007) tavşanlarda, Lopez ve ark., (2018) ile Park, & Ha, (2021) ise insanlarda propofol infüzyonu sonrasında, serum ALT düzeyinin artma eğilimi tespit edilmiştir. Bu araştırma makalelerinde olduğu gibi bizim propofol infüzyon çalışmamızda da benzer şekilde ALT düzeyinde artış tespit edildi. Belirlenen bu artışın nedeninin hastada oluşturulan uzun süreli immobilizasyon ve kullanılan propofolün vücutta en çok karaciğer tarafından metabolize edilmesi kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Özellikle propofolün uzun süreli infüzyonu yapılacak hastalarda karaciğerin enzim düzeylerinin tespit edilmesi oldukça önem arz etmektedir.

Aspartat Aminotransferaz (AST)

Tavşanlara ait AST düzeyleri incelendiğinde 0-24 saat aralığında gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi. (P=0,034) Serum AST düzeyi 0. saatinde $32,33 \pm 6,30$ ve 6. saatinde $97,50 \pm 13,75$ olarak ölçüldü. İnfüzyonun 12. saatinde serum AST düzeyinin artış göstererek $300,17 \pm 161,78$ değerine yükseldiği tespit edildi. İnfüzyon uygulamasının 24. saatinde ise $562,00 \pm 194,96$ olduğu ve infüzyon uygulaması süresince en yüksek değere ulaştığı tespit edildi. Tüm elde edilen veriler incelendiğinde AST düzeyinin 0-24 saat aralığında %1638,32 oranında artış gösterdiği tespit edildi.

Ypsilantis ve ark., (2007) propofol infüzyonu uygulanan tavşanların AST düzeyi 24. saatinde ortalama 166 U/l ve 32. saatinde ortalama 144 U/l ulaştığı, başlangıç değerine göre ALT düzeyi gibi AST düzeyinin de yükseldiği tespit edilmiştir.

Lopez ve ark., (2018)'nın paylaştığı bir vaka raporunda, AST düzeyi başlangıçta 23 U/l iken 48 saat içinde 651 U/l düzeyine ulaşmıştır.

Park, & Ha, (2021)'nin gerçekleştirdiği vaka sunumunda propofol infüzyonunun 20. gününde AST düzeyinde şiddetli (3375 U/l) artış bildirilmiştir. Benzer şekilde ALT düzeyindeki artış gibi AST düzeyinde de önemli artış tespit edilmiştir.

Propofol infüzyonu sonrasında yukarıda belirtilen üç makalede olduğu gibi, bizim çalışmamızda da serum AST düzeyinin artma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. ALT düzeyindeki artış gibi, serum AST düzeyinde de artış meydana gelmesi propofolün karaciğer enzim düzeylerini artırmasının ve uzun süreli immobilizasyon kaynaklı olarak artan kas harabiyeti sonucu kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kan Üre Nitrojen (BUN)

Tavşanlara ait BUN düzeyleri incelendiğinde 0-24 saat aralığında gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi. (P=0,034) Serum BUN düzeyi 0. Saatte $15,98 \pm 1,24$ ve infüzyonun 6. saatinde $23,33 \pm 2,77$ olarak ölçüldü. BUN düzeyi infüzyon uygulamasının 24. saatinde de ortalama $23,97 \pm 3,22$ olarak tespit edildi. BUN düzeyinin başlangıç seviyesine göre artış göstermekle birlikte, 6. saatten sonra 24 saate kadar stabil seyrettiği tespit edilmiştir.

Propofolün yoğun bakım hastalarında kullanılmasının, organlar üzerinde iyileştirici özelliği olabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte belirtilmiştir. Wang, Zhou, Chen, Zhang, & Cheng (2007), ratlarda reperfüzyon sonrasında propofolün özellikle böbrek dokusu üzerinde renal disfonksiyonu azaltıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur (Wang ve ark., 2007). Ypsilantis ve ark., (2007) yaptıkları çalışmada BUN düzeyinin 24. saatte 0. saate göre azalmış olduğunu bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da BUN değerinin. 0. saate göre bir miktar arttığı, ancak 6. saatten itibaren değişime uğramadığı gözlemlenmiş olup, Wang ve ark. (2007), ile Ypsilantis ve ark. (2007), gözlemlerine paralel bulgular elde edilmiştir.

Kreatinin (CRE)

Tavşanlara ait CRE düzeyleri incelendiğinde 0-24 saat aralığında gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. (P=0,489) Serum CRE düzeyi 0. Saatte $0,90 \pm 0,56$ olarak ölçüldü. Bu ölçülen değer infüzyon uygulamasının 6. 12. ve 24.

saatlerinde düzenli olarak artış göstererek 24. saatin sonunda $1,56 \pm 0,31$ düzeyine ulaştığı tespit edildi. CRE düzeyinde infüzyon süresinin uzamasıyla birlikte gözlenen 0-24 saatler arasındaki %73,33 artışın anlamlı olmadığı ve tavşan kreatin referans düzeyi (0,5-2,5 mg/dL) sınırları içinde olduğu tespit edildi

Campos ve ark., (2016) yaptıkları çalışmada CRE değerinin infüzyon uygulamasının 12. saatinden itibaren artmış olduğu paylaşılmıştır. Lopez ve ark., (2018)'nin paylaştığı raporda propofol infüzyon sendromundan şüphelenilen bir hastada serum CRE değerinde kayda değer değişiklik görülmediği bildirilmiştir. Babu, Rojas, Del Nogal, & Garcia-Fernandez (2023)'in paylaştığı vaka raporunda ise, serum CRE değerinde artış olduğu ve infüzyon uygulamasının durdurulmasını takip eden günlerde bu değer normal aralığına döndüğü belirtilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada ise CRE değerinin 0-24 saat aralığında değişmediği gözlemlendi. CRE düzeyindeki artış nedeninin, artmış karaciğer metabolizma artıklarının böbrekler tarafından atılmaya çalışmasıyla meydana geldiği vurgulanmıştır.

Kreatin Fosfokinaz (CPK)

Tavşanlara ait CPK düzeyleri incelendiğinde 0-24 saat aralığında gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi. ($P=0,000$) Serum CPK düzeyi 0. saatte $996 \pm 219,88$ olarak ölçüldü. İnfüzyon süresi 6. saate ulaştığında ise bu değer biyokimyasal analizi gerçekleştirilen cihazın ölçebileceği üst değer olan 2000'e kadar ulaştığı gözlemlendi. İnfüzyon süresi uzatıldıkça ise bu değerde herhangi bir düşme olmadığı, 12-24. saatlerde de 6. saatte olduğu gibi CPK düzeyinin 2000+ düzeylerde olduğu tespit edildi.

Guntani, Yoshiga, & Mii (2020)'nin paylaştığı abdominal aortik anövrizma operasyonu gerçekleştirilen hastanın bahsedildiği bir vaka raporunda propofol infüzyonunun 7. gününde CPK düzeyinde şiddetli artışla birlikte vücut sıcaklığında yükselme gözlenmiş ve propofol infüzyonu uygulaması durdurulmuştur. Serum CPK düzeyinin ise infüzyon uygulamasının durdurulmasını takip eden günlerde normal sınırlara kadar düştüğü gözlenmiştir.

Lopez ve ark., (2018)'nin paylaştığı vaka raporunda 6 yaşında epilepsi şikayetiyle getirilen bir hastada gözlenen propofol infüzyon sendromu ve bu

durumun tedavisi paylaşılmıştır. İnfüzyon uygulaması öncesinde 87 U/L olan değerlerin propofol infüzyonunun 48. saatinin sonunda 22.822 U/L düzeyine yükseldiği tespit edilmiştir. Propofol infüzyonu sona erdirildikten 18 saat sonra ise bu düzey 15.678 U/L seviyelerine düştüğü görülmüştür. Bu biyokimyasal parametrelerin yanında hastada yeşil renkli idrar çıkışının da olduğu tespit edilmiştir.

Chowdhurt ve ark., (2022)'nin paylaştığı vaka raporunda propofol infüzyon sendromu gözlenen bir hasta paylaşılmıştır. Propofol infüzyon uygulamasının 5. gününde serum CPK düzeyinin 27.467 U/L'ye yükseldiği, 7. gününde yapılan ölçümlerde ise serum CPK düzeyinin cihazın ölçebildiği üst sınır olan 29.000 U/L düzeyini aştığı gözlenmiş ve infüzyon uygulaması hızlı bir şekilde durdurulmuştur. İnfüzyon uygulamasının durdurulmasını takip eden 2 gün içerisinde ise CPK düzeyinde belirgin bir düşüş tespit edilmiştir.

Park, & Ha, (2021)'nin paylaştığı bir vaka raporunda düşük dozlarda uzun süreli propofol infüzyonu uygulanan hastanın 20. gününde serum CPK düzeyinde (18.063 U/L) şiddetli bir yükseliş gözlenmiştir. Bu değer ve elde edilen diğer bulgular nedeni olarak propofol infüzyon durdurulmuştur. Fakat infüzyon durdurulmasını takip eden 4 gün boyunca CPK düzeyinin (178.730 U/L) artmaya devam ettiği ancak 6. günden itibaren azalmaya başladığı gözlenmiştir.

Babu ve ark., (2023)'nin sunmuş olduğu vaka raporunda şiddetli solunum stresi gözlenen Covid 19 hastasında uygulanan propofol infüzyon uygulamasının 48. saatinde serum CPK düzeyinde şiddetli artış olduğu ve kahverengi idrar çıkışı tespit edilmiştir. Bu artışın infüzyonun durdurulmasını takip eden günlerde normal değerlere döndüğü belirtilmiştir.

Tavşanlara ait serum CPK düzeyindeki bu artışın belirtilen çalışmalarda olduğu gibi hastaya uygulanan propofol infüzyonu ve rhabdomyolizis sonucu olduğu düşünüldü. Özellikle uzun süreli derin sedasyon uygulanacak hastalarda CPK düzeyinde artış olabileceği öngörülmelidir. Serum CPK düzeyinin artışı hastada ciddi bir kas harabiyeti olduğunu bizlere göstermektedir. Bu kas harabiyetini takip eden süreçte ise ortaya çıkan metabolitler kaynaklı olarak

AKUT böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere birçok metabolizma bozukluklarına alt zemin hazırlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Trigliserid (TG)

Tavşanlara ait TG düzeyleri incelendiğinde 0-24 saat aralığında gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi. (P=0,000) Serum TG düzeyi 0. saatte $54,83 \pm 8,47$ olarak ölçümlendi. İnfüzyon süresinin 6-12. saatlerinde bu değerin sırasıyla $478,5 \pm 14,32$, $438,33 \pm 45,4$ düzeylerinde kadar yükseldiği ölçümlendi. İnfüzyon süresinin sona erdiği 24. saatin sonunda ise serum analiz cihazının ölçüm üst sınırı olan 500 düzeyine kadar yükseldiği gözlemlendi.

Ypsilantis ve ark., (2007)'nın gerçekleştirdiği propofol infüzyonu uygulanan deneysel tavşan çalışmasında serum TG düzeyi başlangıçta ortalama 67,3 U/L iken 24. saatin sonunda bu düzey ortalama 8128,3 U/L olarak ölçülmüştür. Tavşanlara ait serum TG düzeyinde gözlenen bu artışa propofol infüzyonu uygulanan insan vakalarında da sıklıkla karşılaşılmaktadır.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda propofol infüzyon sendromu gerçekleşen hastalarda hipertrigliseridemi oldukça sık gözlenen bir bulgudur (Parke ve ark., 1992). Hipertrigliseridemi, kısa süreli propofol infüzyonu gerçekleştirilen hastalarda da herhangi bir yan etki oluşturmada gözlenebilmektedir (Gottschling ve ark., 2005). Bu yüzden hipertrigliserideminin tek başına propofol infüzyon sendromu için erken tanıda kullanılması olası değildir. Bunun yanında serum kreatin fosfokinaz ve miyogloblin düzeyinin de incelenmesi tavsiye edilse de kesin tanının koyulmasında yeterli olup olmadığı tartışmalıdır (Coetsee, & Coetzer, 2003). Lopez ve ark., (2018)'nın paylaştığı vaka raporunda infüzyon uygulamasının 48. saatinde hastada hipertrigliserideminin belirginleştiiği paylaşılmıştır. Chowdhurt ve ark., (2022)'nin paylaştığı vaka raporunda infüzyonun 5. gününden itibaren serum TG düzeyinin şiddetli şekilde arttığı belirtilmiştir. Babu ve ark., (2023)'nin sunmuş olduğu bir vaka raporunda infüzyon uygulaması 48. saate ulaştığında serum TG düzeyinin artmış olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda gözlenen serum TG düzeyindeki artışın deneysel hayvan modellerinde ve insan vakalarında belirtildiği gibi artmış olduğu tespit edilmiştir.

Bunun nedeni ise artan karaciğer metabolizması ve propofolün kimyasal bileşiminin olduğu düşünülmektedir.

Moleküler Parametreler

Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri (AOPP)

Tavşanlara ait karaciğer, böbrek, beyin, akciğer ve kalp dokularından gerçekleştirilen AOPP düzeyi ölçümleri değerlendirildi. Elde edilen veriler sonucunda böbrek, akciğer ve kalp dokusundan gerçekleştirilen AOPP düzeyi ölçümlerinde gruplar arasında (K, G6, G12, G24) farklılıklar olmadığı gözlemlendi. Bunun yanında karaciğer ve beyin dokuları incelendiğinde ise AOPP düzeyinde istatistiksel değişiklikler olduğu gözlemlendi. Karaciğer dokusunda AOPP düzeyinin infüzyon uygulamasının başlamasıyla birlikte, infüzyon süresi uzatıldıkça sürekli olarak artış gösterdiği tespit edildi. Beyin dokusunda ise AOPP düzeyinin 6. ve 12. saatlerde artış gösterdiği, infüzyonun sonu olan 24. saatte ise 12. saatte elde edilen değerlere göre azaldığı gözlemlendi. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde tavşanlarda uzun süreli derin sedasyon uygulamasının, propofol metabolizmasının en yüksek oranda gerçekleştiği karaciğer üzerinde infüzyon süresi uzadıkça daha da şiddetlenen bir oksidatif strese neden olduğu görülmüştür. Propofolün temel olarak etkinliğini gösterdiği beyin dokusunda da karaciğer dokusunda olduğu gibi gerçekleşen etki mekanizması sonucu oluşan oksidasyon ürünleriyle birlikte oksidatif stresin indüklendiği gözlemlendi. Bu bilgiler ışığında propofolün uzun süreli infüzyon şeklinde uygulamasının en fazla karaciğer ve beyin dokusunda AOPP düzeyinde artış gösterdiği ve bu artışla birlikte gözlenebilecek oksidatif stresin hastalarda metabolik bozukluklara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İnfüzyon süresince ve infüzyon sonrası süreçte buna yönelik önlemler alınması hastanın prognozunun geliştirilmesi için önem arz etmektedir.

Katalaz Düzeyi

Tavşanlara ait karaciğer, böbrek, beyin, akciğer ve kalp dokularından gerçekleştirilen katalaz düzeyi ölçümleri değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde tüm gruplardan elde edilen karaciğer, böbrek, beyin, akciğer ve kalp dokularının katalaz düzeylerinde gruplar arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. Bu bilgi ile birlikte uzun süreli propofol uygulamasının dokularda infüzyon süresine bağlı olarak katalaz enzim düzeylerinde değişikliğe neden olmadığı tespit edildi.

Demir İyonu İndirgeyici Antioksidan Güç (FRAP)

Tavşanlara ait karaciğer, böbrek, beyin, akciğer ve kalp dokularından gerçekleştirilen FRAP düzeyi ölçümleri değerlendirildi. Elde edilen veriler sonucunda karaciğer, akciğer ve kalp dokusundan gerçekleştirilen FRAP düzeyi ölçümlerinde gruplar arasında (K, G6, G12, G24) farklılıklar olmadığı gözlemlendi. Bunun yanında böbrek ve beyin dokuları incelendiğinde ise FRAP düzeyinde değişiklikler olduğu gözlemlendi. Böbrek dokusundan elde edilen veriler değerlendirildiğinde FRAP düzeyinin 6. saatten itibaren kontrol grubuna göre artış gösterdiği görüldü. FRAP düzeyinin 6-12. saatlerde benzer olduğu, infüzyonun 24. saatinde ise en büyük artışı gösterdiği ve en yüksek düzeye ulaştığı gözlemlendi. Beyin dokusundan elde edilen veriler incelendiğinde ise doku FRAP düzeyinin kontrol ve 6 saat gruplarında benzer düzeylerde olduğu, 12. saatin sonunda ise en yüksek değere ulaştığı gözlemlendi. İnfüzyon uygulamasının 24. saatinin sonunda ise FRAP düzeyinin azalmaya başladığı görüldü. Propofolün böbrek dokusundaki etkisine ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, çalışma sonucu elde ettiğimiz bulgularımız demirin indirgeyici aktivitesinin bir göstergesi olarak tanımlanan FRAP seviyelerinin arttığını vurgulamaktadır. Bu durum, Fe^{+2} ve Cu^{+} gibi geçiş elementlerinin hidrojen peroksit varlığında azaldığını ve en reaktif serbest oksijen radikali olan hidroksil radikaline dönüştürüldüğünü ortaya koymaktadır. Böylesi bir durumda ise canlı organizmanın antioksidan ve prooksidan dengesinin bozulduğu bilinmektedir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada serum, böbrek ve beyin bulguları değerlendirildiğinde FRAP düzeylerindeki artışın hidroksil radikali oluşumu

hakkında yorumlanabileceğini göstermektedir ($p<0,05$). Bu dokularda artan FRAP değerleri, propofolün oksidatif stresin bir belirteci olan hidroksil radikalini arttırdığına bir işarettir. Bu elde edilen veriler değerlendirildiğinde özellikle böbrek ve beyin dokusunda FRAP düzeylerinde gözlenen değişim belirtilen organların oksidatif stresten etkilendiğini göstermektedir.

Glutasyon (GSH)

Tavşanlara ait karaciğer, böbrek, beyin, akciğer ve kalp dokularından gerçekleştirilen GSH düzeyi ölçümleri değerlendirildi. Elde edilen veriler sonucunda böbrek ve kalp dokusunda GSH düzeylerinde gruplarda saate bağlı bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Bunun yanında karaciğer, beyin ve akciğer dokularından gerçekleştirilen analizler sonucunda GSH düzeylerinde tüm infüzyon gruplarında kontrol grubuna göre farklılıklar olduğu gözlemlendi. Bu artışın farklılık görülen infüzyon gruplarında özellikle 6. saat sonunda pik düzeye ulaştığı daha sonraki süreçte ise karaciğer ve beyin dokusunda azalma eğiliminde olduğu görüldü. Akciğer dokusunda ise bu değer 12. saatte azalıp minimum noktasına indiği, 24. saatin sonunda ise tekrardan yükseldiği gözlemlendi. Bu bilgiler değerlendirildiğinde organlardaki glutasyon düzeylerinin özellikle infüzyonun ilk saatlerinde oluşan oksidasyon ürünlerinin baskılanmasını sağlamak amacıyla yükseldiği daha sonraki süreçte ise infüzyon süresi uzadıkça artan oksidan maddelerin artışına yanıt veremeyip çoğu dokuda azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi. Hao, Zhang, Tong, & Huang (2021)'ın yapmış olduğu çalışmada propofolün GSH konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu da belirtildi.

Malondialdehit (MDA)

Tavşanlara ait karaciğer, böbrek, beyin, akciğer ve kalp dokularından gerçekleştirilen MDA düzeyi ölçümleri değerlendirildi. Elde edilen veriler sonucunda karaciğer, böbrek ve kalp dokusunda tüm gruplarda infüzyon süresine bağlı olarak farklılık olmadığı gözlemlendi. Bunun yanında beyin ve akciğer dokusunda gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi. Beyin dokusunda MDA düzeyinin 12. saate kadar sürekli artıp pik noktasına ulaştığı, 24. saat sonunda ise önceki gruplara göre azalmış durumda olduğu gözlemlendi. Akciğer dokusunda da

MDA düzeyi 6. saatte pik noktasına ulaşır, daha sonraki süreçte kontrol grubundan elde edilen değerlere döndüğü görüldü. Bu gözlenen değişimlerin oldukça sitotoksik olan ve lipid peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan MDA'ya karşı metabolik yanıtın hızlı bir şekilde verilmeye çalışıldığı ve dokularda gerçekleşen birikime göre de farklı saatlerde kontrol altına alınabildiği gözlemlendi. Propofol anestezisinin sonucu olarak plazma örneklerinde antioksidan kapasitenin artmış olduğunu gösteren çalışmalar paylaşılmıştır (Hans ve ark., 1997). Benzer şekilde iskemi reperfüzyonu sırasında artan MDA ve nitrik oksit düzeylerinin propofol infüzyonu uygulamasıyla düzenlendiği ve oksidatif stresin azaldığı bildirilmiştir (Xu ve ark., 2016). Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında serum MDA düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemesi belirtilen çalışmalara benzerlik göstermekle birlikte, belirtilen düzeylerde düşüş olmadığını da bizlere göstermektedir ($p<0.05$).

Propofolün etkileri hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalar aracılığıyla araştırılmıştır. Ancak çalışmalar, propofolün hem oksidatif stresi azalttığına hem de serbest radikal oluşumunu ve apoptosisi indüklediğine dair çeşitli bulgular olduğunu göstermektedir. (Liang ve ark., 2018; Wang ve ark., 2020; Xu ve ark., 2016; Yu, & Li, 2019; Zhao ve ark., 2015;)

Jia ve ark. (2017) iskemi reperfüzyonu gözlenen hastalarda uygulanan propofolün oksidatif stres ve inflamatuvar reaksiyonu etkili bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Elde edilen verilere göre TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin seviyeleri ve MDA aktivitesi azalırken süperoksitdismutaz (SOD) aktivitesi artmıştır (Jia ve ark., 2017). Propofol uygulaması yapılan ROS üretiminin propofol ile indüklendiği *in vitro* bir çalışmada, MDA-MB-468 negatif meme kanseri hücre hatlarında ciddi hasarlar bulundu (Wang ve ark., 2020). Daha önceden gerçekleştirilen çalışmalarda, nörotoksisitenin insan beyni mikrovasküler endotel hücrelerinde propofol uygulamasıyla indüklenebileceği belirtilmiştir (HBMVEC). Buna ek olarak, propofol uygulamasının HBMVEC'de MDA ve mitokondriyal ROS seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı belirlenmiştir (Huang ve ark., 2021). Gut tedavisinde kullanılan bir anti-gut ajanı olan febuksostatin terapötik etkilerini değerlendiren bir çalışmada, propofolün ROS seviyelerini yükselttiği görülmüştür (Hao ve ark., 2021). bEnd.3 beyin endotel

hücrelerinde febuksostat (10,20 µM) varlığında veya yokluğunda toksisite % 2 propofol ile indüklenebilmiştir. Propofol uygulaması sonucunda oksidatif stres belirteçleri olan 2,4-dinitrofenol (DNP) ve 4-hidroksinonenalin'nin (HNE) zamana bağlı olarak arttığı da gözlenmiştir. Nöronlar sırasıyla 2, 4, 6 ve 12 saat boyunca 20 µM propofol ile tedavi edildi ve propofolün gelişen nöronlar üzerinde apoptoz oranını da arttırdığı görüldü (Liang ve ark., 2018).

Propofolün sıçan beyin dokularındaki etkilerini belirlemek için oksidatif stres molekülleri NADPH oksidaz (NOX2), MDA, Ten-eleven translokasyon-2 (TET2), Peroksiredoksin 6 (PRDX6) ve HSP70 ekspresyonları analiz edildi (Su, Fan, Qin, & Zheng 2019). Propofol uygulaması ile birlikte NOX2 ve MDA mRNA ekspresyonunun arttığı gözlemlendi (Su ve ark., 2019). Propofol uygulamasının genç obez sıçanların hipokampusünde, antioksidan faktörler olan hidroksil radikali ve SOD1'in ekspresyonunu azaltarak oksidatif stresin artmasına ve nihayetinde bilişsel bozulmaya neden olabileceği öne sürülmüştür (Hui, 2020). Propofolün erkek Sprague-Dawley sıçanlarında yağ asidi oksidasyonunu (FFA) inhibe ettiği ve propofol infüzyon sendromunda rol oynayan olası bir mekanizma olan mitokondriyal yetersizliği indüklediği gösterilmiştir (Moriyama ve ark., 2018). Plazmadaki FFA konsantrasyonlarının propofol uygulamasının bir sonucu olarak arttığı bildirilmiştir. Ayrıca propofol, glikoz konsantrasyonlarındaki alanin, glutamin, valin, lösin ve izölösün amino asit konsantrasyonlarındaki düşüşlerle de ilişkilendirilmiştir (Moriyama ve ark., 2018). Ayrıca propofol grubunda yer alan sıçanlarda intrahepatik trigliserit düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Moriyama ve ark., 2018). Sürekli intravenöz propofol infüzyonu uygulamasının 10 mg/kg/sa dozda bile lipid, karbonhidrat ve protein profillerinde değişikliklere neden olduğu gözlemlendi (Moriyama ve ark., 2018). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, ilk saatte 40-50 mg/kg/sa, daha sonraki saatlerde ise azalan dozlarda propofol uygulamasının serum, karaciğer ve beyin dokusundaki protein profilini değiştirerek oksidasyonu indüklediği görülmüştür (p<0,05). Buna ek olarak beyinde lipid peroksidasyonunun arttığı da belirlendi. Gerçekleştirilen in vivo çalışmalar çoğunlukla ROS miktarına ve oksidatif stres moleküllerinin ekspresyonuna odaklanmıştır.

Propofol İnfüzyonu Uygulamasının Karşılaştırılması

Zhang ve ark., (2022)'nin gerçekleştirmiş olduğu bir araştırmada, propofol ve remimazolam'ın prosedürel derin sedasyon ve genel anestezi uygulamalarında etkinliğinin karşılaştırılması yapılmıştır. Toplamda 1813 hastada gerçekleştirilen incelemede, remimazolam uygulanan hastalarda daha düşük oranda hipoksi, hipotansiyon ve enjeksiyon yerinde ağrı gözlenirse de propofole göre sedasyon ve genel anestezi uygulamalarında daha düşük başarı oranı olduğu tespit edilmiştir.

Dixon ve ark., (2019)'nin gerçekleştirdiği bir çalışmada, 49 genç diş hastasında (ortalama 14,67 yaş) propofolün prosedürel sedasyonunun etkinliği araştırılmıştır. Çalışma boyunca tüm hastalarda oksijen satürasyonunun ölçülmesi gerçekleştirilmiştir. Yalnızca bir adet hastada prosedür esnasında gözlenen hiperventilasyon kaynaklı olarak SpO₂ değerinde %83'e kadar düşüş gözlenmiştir. SpO₂ değerinde gözlenen bu düşüş hastanın sedasyon derinliği artırılmasını takiben 30 saniye içerisinde tekrardan %100 düzeyine yükseltilebilmiştir. Hastalarda ortalama 31,8 dakika süren prosedür süreci boyunca ortalama SpO₂ değerleri kabul edilebilir bir değer olan %98,12 olarak kaydedilmiştir. Tüm hastalarda reanimasyon (ortalama 35,2 dakika) sorunsuz gerçekleşmiştir. Hastalarda gözlenen en büyük yan etki ise (%40,8) uyuşukluk hissi olmuştur. Sonuç olarak ise propofol sedasyonunun anksiyetik hastalarda belirtilen cerrahi girişimlerde oldukça başarılı ve kabul edilebilir sonuç verdiği bulunmuştur. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada Dixon ve ark. (2019)'nin gerçekleştirmiş olduğu çalışmada olduğu gibi oksijen satürasyonu değerleri tüm infüzyon süresince kabul edilebilir düzeylerde gözlenmiştir. Bunun yanında tavşanlarda uygulama süresince sadece yatış yönü değiştirmesi ve elle idrar kesesi manipülasyonları yapıp ekstradan ağrı verici uygulama yapılmasa da reanimasyon gözlenmemiş ve istenilen düzeyde sedasyon derinliği güvenli bir şekilde sağlanabilmiştir.

Medina-Prado ve ark., (2021)'nin gerçekleştirdiği bir çalışmada toplamda 562 hasta 'American Society of Anesthesiologists Classification' (ASA)'a göre gerçekleştirilen (Mayhew, Mendonca, & Murthy 2019) sınıflandırma kullanılarak grup I (ASA III) ve grup II (ASA I-II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalarda

propofol indüksiyonu sonrası idame, perfüzyon pompası aracılığıyla sağlandı. Hastalarda en yüksek yan etki oranı (%23,8) grup I'de gözlemlendi. Hiçbir hastada süreç boyunca entübasyona ihtiyaç duyulmadı. Grup I'de yer alan hastaların %1'inde hipotansiyon, %3,8'inde bradikardi, %13,8'inde hafif desaturasyon ($SpO_2 < \%90$), %8,8'inde ise şiddetli desaturasyon ($SpO_2 < \%80$) gözlemlendi. Gözlenen tüm yan etkiler endoskopi ekibi tarafından çözümlendi. Ekstradan invaziv bir uygulamaya veya yoğun bakım ünitesine sevk gerekmedi. Gözlenen yan etkilerinin çoğunun hafif şiddetli ve solunum sistemine yönelik etkiler olduğu gözlemlendi ve prosedürün güvenilirliğini tehlikeye atmadığı tespit edilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada hiçbir tavşanda bradikardi veya desaturasyon gibi bir olumsuz etki infüzyon süresince gözlenmedi. Bunun bir nedeni olarak çalışmada tamamen sağlıklı tavşanların kullanılması ve uygulanan dozların hastalara manipülatif bir işlem uygulanmadığı için olabilecek en düşük miktarda ayarlanması olduğu düşünülebilir. Aynı çalışma ASA kriterlerine göre II ve daha üstü olarak sınıflandırılacak hayvanlarda uygulandığında benzer sonuçlar alınabileceği için uygulama süresince monitörizasyonun eksiksiz yapılması önem arz etmektedir.

Nishizawa, & Suzuki, (2018)'nin gerçekleştirdiği bir çalışmada propofolün gastrointestinal endoskopi uygulamalarında kullanımı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda propofolün farmakokinetik özelliklerinin onun iyi bir sedatif ajan olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Uygulanan hastada çok iyi amnesi oluşturması, hızlı etki göstermesi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle kullanımı sıklıkla tercih edilmektedir. Bunlara ek olarak post operatif hasta memnuniyeti oranı da oldukça yüksektir. Endoskopist aracılığıyla da uygulanabilip monitörize edilebilmesi hem pratiklik hem de ekonomiklik kazandırmaktadır. Fakat propofol uygulamasının bilinç ve kardiyopulmoner sistem üzerine hızlı etki etmesi kaynaklı olarak olumsuz etkilerin görülebilmesi nedeniyle uygulamanın monitörizasyonu dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Rex ve ark., (2009)'nın gerçekleştirmiş olduğu retrospektif araştırmada endoskopist kaynaklı propofol sedasyonunun dünya çapında güvenilirliği araştırılmıştır. Araştırmada toplamda 646080 vaka (223656 yayınlanmış ve 422424 yayınlanmamış) incelenmiştir. Tüm vakalardan sadece 11 tanesinde

entübasyon uygulanmasına gerek duyulmuş ve sadece 4 tane hasta ölmüştür. Ölen 4 hastaya ait veriler incelendiğinde ise tüm hastaların yüksek ASA kriterlerine sahip olduğu görüldü. Bununla birlikte endoskopist kaynaklı propofol uygulamasının hasta ölüm oranının 161515'te 1 olduğu tespit edildi. Benzer şekilde anestezi olmadan endoskopist kaynaklı opioid ve benzodiazepin uygulamasının ölüm oranının ise 1000'de 1'den 11000'de 1'e kadar değiştiği paylaşılmıştır (Arrowsmith, Gerstman, Fleischer, & Benjamin 1991; Daneshmend, Bell, & Logan 1991; Quine ve ark., 1995; Thompson ve ark., 2004). Çalışmada sunulan veriler incelendiğinde propofolün kısa süreli girişimler için anestezi kontrolüne ihtiyaç duyulmadan birçok sedatif ajana göre çok daha güvenli bir şekilde kullanılabildiği görülmüştür.

Jimenez ve ark., (2020)'nin gerçekleştirmiş olduğu çalışmada propofol sedasyonu altında perkütan karaciğer biyopsisi uygulamasının güvenirliliği ve etkinliği araştırılmıştır. Toplamda 97 vaka not edilmiştir. Hastaların %44,3'ü ASA I, %46,4'ü ASA II, %9,3'ü ise ASA III sınıflandırmasında yer almaktadır. Uygulama sonrası hastaların tamamı 24 saat içerisinde taburcu edilmiştir. Hastaların %24,7'si hızlı, %74,2'si beklenen sürelerde, %1'i ise yavaş reanimasyon göstermiştir. Yan etkiler incelendiğinde hastaların %6,2'sinde desaturasyon gözlenmiş olup baş manevrası veya propofol infüzyonunun kesilmesiyle birlikte bu durum ortadan kalmış medikal uygulamaya ihtiyaç duyulmamıştır. Hastaların %11,3'ünde hipotansiyon görülmüş olup bu vakaların sadece %2,06'sına sıvı takviyesi ile müdahale edilmiş diğer vakalarda ise hipotansiyon spontane olarak istenen değerlere dönmüştür. Bu belirtilen patolojilerin dışında hayati olabilecek herhangi bir olumsuz durum gözlenmemiştir.

Van de Ven ve ark., (2019)'ları entübasyon gerçekleştirilmeden propofol sedasyonu altında gerçekleştirdikleri operatif girişimin güvenilirliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada amaç bu uygulamanın genel anestezi yerine kullanılabilinecek yöntemin ne kadar güvenli ve uygulanabilir olduğunu incelemektir. Toplamda 87 vaka bu çalışmaya katılmıştır ve vakaların %11,5'i ASA I, %51,7'si ASA II, %36,8'i ASA III kriterinde yer almaktadır. Hastaların birinde hipotansiyon ve desaturasyon, diğerinde öksürük olmak üzere sadece 2

hastada anestezi bağlantılı komplikasyon görülmüştür. Anestezi prosedürü sonlandırıldıktan sonra da bir hastada bulantı, bir diğer hastada ise atriyal fibrilasyon gözlenmiştir. Çalışmada elde edilen veriler ışığında propofolün infüzyon şeklinde uygulanmasının her ne kadar hastalar yüksek ASA kriterlerine sahip olsalar da bizim gerçekleştirdiğimiz çalışmada görüldüğü gibi güvenle gerçekleştirilebileceği bildirilmiştir.

Secor, Safadi, & Gunderson (2022) bir araştırmada propofol infüzyonunun neden olabileceği toksisite ile ilgili çalışma düzenlemiştir. Özellikle görülebilecek olan yan etkilerin uygulama dozu ve uygulama süresi (>48 saat ve >4 mg/kg/sa) bağımlı olarak gerçekleştiğini paylaşmışlardır. Bunun yanında risk faktörleri olarak sepsis, serebral yaralanmalar, solunum sistemi problemleri ve zayıf oksijen perfüzyonundan bahsetmişlerdir (Mirrakhimov ve ark., 2015). Propofol infüzyon sendromunun insidansı %1,1 olarak gözlenmiş olup PRIS gözlenen hastalarda ise ölüm oranı %18-32'dir. PRIS gözlenen hastalardan elde edilen iskelet kası örneklerinde yapısı bozulmuş, nekroza uğramış miyofibril ve sarkomer yapısı görülmüştür. Bu ise kas nekrozu ve rhabdomyolizin sinyalleri olarak belirlenebilmektedir. Böbrekler de akut tubuler nekrozla birlikte miyogloblin silindirleri gözlenmektedir. Kardiyak histopatolojide akut inflamasyonla birlikte miyofibril dejenerasyonu belirgin olarak tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak fokal karaciğer hücre nekrozları, intersitisyel pnemoni, pulmoner ödemde gözlenebilmektedir. Klinik bulgu olarak organ disfonksiyonlarına ait tablolar, rhabdomyoliz kaynaklı koyu renkli idrar çıkışı gözlenebilir. Bunun yanında erken teşhis için laboratuvar testleri oldukça önem arz etmektedir. Özellikle kan bulgularından metabolik asidoz, lipemi, artmış serum kreatinin kinaz, üre, potasyum ve karaciğer enzimlerinin erken teşhis için yakın takip edilmesi gerektiği önerilmiştir. Kardiyak anormalliklere (aritmi, bradikardi vs.) yönelik hasta monitörizasyonunun tam ve eksiksiz yapılmasının erken aşamada patolojinin teşhis edilmesi için oldukça önemli olduğuna da vurgu yapılmıştır. Tavşanlarda gerçekleştirilen çalışmamızda kan bulgularında PRIS'ye benzer şekilde ALT, AST, TG, CPK düzeylerinde artış gözlenirse de hasta başı monitör aracılığıyla yapılan kardiyo pulmoner sisteme yönelik monitörizasyon da bu durumu destekleyen bir patoloji saptanmamıştır.

Lee ve ark., (2020) yaptıkları çalışmada propofolün sürekli infüzyon şeklinde ve bolus şeklinde tekrarlı uygulamasını karşılaştırmışlardır. Toplamda 240 hasta, infüzyon (n=117) ve bolus (n=123) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmada uygulama yöntemlerinin olası yan etkileri araştırılmıştır. Bununla birlikte uygulamayı gerçekleştiren endoskopistin ve hemşirenin memnuniyetleri de skorlanmıştır. Hiçbir hastada entübasyona ihtiyaç duyulmamıştır. Yalnızca her gruptan iki hastada maske ile ventilasyon ihtiyacı duyulmuştur. Bununla birlikte infüzyon grubunda sadece bir hastada hipotansiyon gözlenmiştir. Gözlenen komplikasyonların analizleri gerçekleştirildiğinde ise komplikasyon görülme miktarının iki grup arasında önemsiz olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular dışında operatör ve monitörizasyon hemşiresinin memnuniyetleri değerlendirildiğinde infüzyon grubunun bolus grubuna göre belirgin şekilde üstün olduğu paylaşılmıştır. Bu çalışma göz önünde bulundurulduğunda propofolün tekrarlı dozlarının hem pratik olmadığı hem de sürekli infüzyon uygulamasına göre daha güvenilir olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz gibi 24 saate kadar propofol sedasyonu sağlanacak hastalarda kısa aralıklarla propofolün bolus şeklinde uygulanmasının zorlu ve yorucu bir işlem olacağı tarafımızca tercih edilmemiştir. Bunun yerine güvenlik açısından fark gözlenmeyen ve daha pratik bir uygulama olan propofolün sürekli infüzyon şeklinde uygulamasının tercih edilmesi vakalar için çok daha uygun bir yaklaşım olmuştur. Lee ve ark., (2020) propofolü endoskopi gibi daha kısa süreli prosedür için memnuniyet verici olduğunu vurguladıkları gibi, bizim çalışmamızda da tavşanlara daha uzun süreli propofol infüzyonu uygulanmasına rağmen, derin sedasyon derecesini iyi korudukları ve uyanma belirtileri göstermeden, monitörizasyon cihazının proplarını çıkartmadan tüm süreyi stabil geçirdikleri tespit edilmiştir.

Sonuç olarak propofol infüzyonu uyguladığımız tüm tavşanlarda infüzyon işlemi süresince elde edilen tüm veriler değerlendirildiğinde, propofol uygulamasının 24 saate kadar tavşanlarda güvenle uygulanabileceği tarafımızca düşünülmüştür.

Tavşanlara uygulanan 24 saate varan propofol infüzyonu sürecinde G12'de 2, G24'de 2 olmak üzere sadece 4 tavşanda spontan solunum farklı sürelerde durmuş olup mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulmuştur. Tüm infüzyon sürecinde tavşanlara ait fizyolojik parametreler değerlendirildiğinde, her ne kadar kalp atım sayısı, solunum sayısı gibi kardiyopulmoner parametrelerde anlamlı bir azalış görülse de bu bradikardi veya bradipne olarak sayılabilecek değerlere hiç düşmemiştir.

Biyokimyasal ve moleküler parametreler incelendiğinde ise verilerde ki değişimlerin birçoğu paylaşılan diğer insan hekimliğini ve veteriner hekimliğini kapsayan çalışmalara benzerlik göstermiştir. Elde edilen veriler ise infüzyon uygulamasının güvenilirliğini desteklemektedir.

Tavşanların hiçbirinde infüzyon işlemi süresince uyanma belirtileri gözlenmemiş olup kolaylıkla istenen sedasyon derinliğinin idamesi gerçekleştirilebilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen veriler de değerlendirilerek uzun süreli derin sedasyonun klinik olarak kullanımına ait prosedür elde etmek amacıyla farklı hayvan türlerinde çalışmaların gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Aguiar, A.J., Luna, S.P., Oliva, V.N., Eugênio, F.R., & Castro, G.B. (2001). Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 28(4), 220-224. doi: 10.1046/j.1467-2987.2001.00048.x
- Anderson, B., & Bagshaw, O. (2019). Practicalities of total intravenous anesthesia and target-controlled infusion in children. *Anesthesiology*, 131(1), 164-185. doi:10.1097/ALN.0000000000002657
- Arrowsmith, J.B., Gerstman, B.B., Fleischer, D.E., & Benjamin, S.B. (1991). Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. food and drug administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 37(4), 421-427. doi: 10.1016/s0016-5107(91)70773-6
- Babu, V.K., Rojas, P., Del Nogal, G.P., & Garcia-Fernandez, A. (2023). Unusual case of propofol-related infusion syndrome complicating severe COVID-19 ARDS. *BMJ Case Reports*, 16(2): e249456. doi: 10.1136/bcr-2022-249456
- Baumgartner, C.M., Koenighaus, H., Ebner, J.K., Henke, J., Schuster, T., & Erhardt, W.D. (2009). Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on hemodynamic function in rabbits. *American Journal of Veterinary Research*, 70(11), 1407-1415. doi:10.2460/ajvr.70.11.1407
- Benzie, I.F., & Strain, J.J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1),70-76. doi: 10.1006/abio.1996.0292
- Beutler, E., Duron, O., & Kelly, B.M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 61, 882-888.
- Bhatt, M., Singh, S., Kaul, A., & Singh, J. (2014). An update on clinical concepts of propofol. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 3(70), 14985-14992. doi: 10.14260/jemds/2014/4014
- Bienert, A., Płotek, W., Zawadzka, I., Ratajczak, N., Szczesny, D., Wiczling, P., Kokot, Z.J., Matysiak, J., & Grześkowiak, E (2011). Influence of time of day on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits. *Chronobiology International*, 28(4), 318-329. doi:10.3109/07420528.2011.560317
- Bodenham, A., Culank, L.S., Park, & G.R (1987). Propofol infusion and green urine. *Lancet*, 2(8561), 740. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91097-x
- Buege, J.A., & Aust, S.D. (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 52, 302-310. doi: 10.1016/s0076-6879(78)52032-6
- Shelly, C. Lu (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830(5), 3143-3153. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008
- Cagnotti, G., Ferrini, S., Muro, G.D., Borriello, G., Corona, C., Manassero, L., Avilii, E., Bellino, C., & D'Angelo, A. (2022). Constant rate infusion of diazepam or propofol for the management of canine cluster seizures or status epilepticus. *Frontiers in Veterinary Science*, 17(9), 1005948. doi: 10.3389/fvets.2022.1005948.

- Campos, S., Moneiro, J., Valenzuela, B., Gonçalves H., Pinho, P.G., Fresco, P., Felix, L., & Antunes, L. (2016). Evidence of different propofol pharmacokinetics under short and prolonged infusion times in rabbits. *Basic & Clinical Pharmacology Toxicology*, 118(6), 421-431. doi: 10.1111/bcpt.12521
- Chidambaran, V., Costandi, A., & D'Mello, A. (2015). Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs*, 29(7), 543-563. doi: 10.1007/s40263-015-0259-6
- Chowdhurt, T., Thapa, A., Kadakia, N., Khadka, N., & Gousy, N. (2022). Propofol infusion syndrome: a rare complication from a common medication. *Cureus*, 14(11):e31940. doi: 10.7759/cureus.31940
- Coetzer, J.F., & Coetzer, M. (2003). Propofol in paediatric anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 16(3), 285-290.
- Daneshmend, T.K., Bell, G.D., & Logan, R.F. (1991). Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. *Gut*, 32(1), 12-15. doi: 10.1136/gut.32.1.12
- Dixon, C., Aspinall, A., Rolfe, S., & Stevens, C. (2019). Acceptability of intravenous propofol sedation for adolescent dental care. *European Academy of Paediatric Dentistry*, 21(3), 295-302. doi: 10.1007/s40368-019-00482-0
- Eken, A. (2016). *Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri*, Deneysel Hayvanı Rat, Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık, s.160-169.
- Flecknell, P.A., Roughan, J.V., & Hedenqvist, P. (1999). Induction of anaesthesia with sevoflurane and isoflurane in the rabbit. *Laboratory Animals*, 33(1), 41-46. doi: 10.1258/002367799780578516
- Forman, S.A. (2013). The expanding genetic toolkit for exploring mechanisms of general anesthesia. *Anesthesiology*, 118(4), 769-771. doi: 10.1097/ALN.0b013e318287b7e4
- Furuya, A., Matsukawa, T., Ozaki, M., Nishiyama, T., Kume, M., & Kumazawa, T. (2001). Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol. *European Journal of Anaesthesiology*, 18(2), 88-92. doi: 10.1046/j.0265-0215.2000.00784.x
- Gil, A.G., Silván, G., Villa, A., & Illera, J.C. (2012). Heart and respiratory rates and adrenal response to propofol or alfaxalone in rabbits. *Veterinary Record*, 170(17), 444. doi: 10.1136/vr.100573
- Gottschling, S., Meyer, S., Krenn, T., Kleinschmidt, S., Reinhard, H., Graf, N., & Shamdeen, G.M. (2005). Effects of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and triglyceride levels in children. *Anaesthesia*, 60(7), 660-663. doi: 10.1111/j.1365-2044.2005.04231.x
- Gryszczyńska, B., Formanowicz, D., Budzyń, M., Wanic-Kossowska, M., Pawliczak, E., Formanowicz, P., Majewski, W., Strzyżewski, K.W., Kasprzak, M.P., & Iskra, M. (2017). Advanced oxidation protein products and carbonylated proteins as biomarkers of oxidative stress in selected atherosclerosis-mediated diseases. *BioMed Research International*, 2017:4975264, doi: 10.1155/2017/4975264
- Guntani, A., Yoshiga, Ri, & Mii, Si. (2020). A case of suspected propofol infusion syndrome after abdominal aortic aneurysm surgery. *Surgical Case Reports*, 6(1), 188. doi: 10.1186/s40792-020-00946-2

- Hanasand, M., Omdal, R., Norheim, K.B., Gøransson, L.G., Brede, C., & Jonsson, G. (2012). Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica Chimica Acta*, 413(9-10), 901-906. doi: 10.1016/j.cca.2012.01.038.
- Hans, P., Deby-Dupont, G., Deby, C., Pieron, F., Verbesselt, R., Franssen, C., & Lamy, M. (1997). Increase in antioxidant capacity of plasma during propofol anesthesia. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 9(3), 234-236. doi: 10.1097/00008506-199707000-00006
- Hao, J., Zhang, W., Tong, R., & Huang, Z. (2021). Febuxostat prevents the cytotoxicity of propofol in brain endothelial cells. *ACS Omega*, 6(8), 5471-5478. doi: 10.1021/acsomega.0c05708
- Herr, D.L., Kelly, K., Hall, J.B., Ulatowski, J., Fulda, G.J., Cason, B., Hickey, R., Nejman, A.M., Zaloga, G.P., & Teres, D. (2000). Safety and efficacy of propofol with EDTA when used for sedation of surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Medicine*, 26(4), 452-462. doi: 10.1007/pl00003789
- Huang, Z., Huang, B., Wei, Q., Su, X., Li, X., Qin, S., & Huang, W. (2021). The protective effects of benzbromarone against propofol-induced inflammation and injury in human brain microvascular endothelial cells (HBMVECs). *Neurotoxicity Research*, 39(5), 1449-1458. doi: 10.1007/s12640-021-00387-1
- Hui, L. (2020). Mechanisms of propofol-caused cognitive impairment in young obese rats. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 12, 686-690.
- Jia, L., Wang, F., Gu, X., Weng, Y., Sheng, M., Wang, G., & Yu, W. (2017). Propofol postconditioning attenuates hippocampus ischemia-reperfusion injury via modulating JAK2/STAT3 pathway in rats after autogenous orthotopic liver transplantation. *Brain Research*, 1657, 202-207. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.015
- Jiménez, S.J., Serrano, D.L., Gallego, P.B., Marín Bernabé, C.M., García Belmonte, D., Gómez Lozano, M., Gajowni Ú., & Martínez Crespo, J.J. (2020). Percutaneous hepatic biopsy under propofol sedation. A safe and effective procedure. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 112(12), 903-908. doi: 10.17235/reed.2020.6942/2020
- Kam, P. C. A., & Cardone, D. (2007). Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*, 62(7), 690-701. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05055.x
- Krasowski, M.D., Hong, X., Hopfinger, A.J., & Harrison, N.L. (2002). 4D-QSAR analysis of a set of propofol analogues: mapping binding sites for an anesthetic phenol on the GABA(A) receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(15), 3210-3221. doi: 10.1021/jm010461a
- Lee, J.G., Yoo, K.S., & Byun, Y.J. (2020). Continuous infusion versus intermittent bolus injection of propofol during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Korean Journal of Internal Medicine*, 35(6), 1338-1345. doi: 10.3904/kjim.2018.233
- Liang, C., Du, F., Cang, J., & Xue, Z. (2018). Pink1 attenuates propofol-induced apoptosis and oxidative stress in developing neurons. *Journal of anesthesia*, 32(1), 62-69. doi: 10.1007/s00540-017-2431-2
- López, N., Correa, A., Ammann, R., Diettes, A., Riveros, R., & Torres, F. (2018). Propofol infusion syndrome in a refractory epileptic status case. *Revista Chilena de Pediatría*, 89(3), 384-390. doi: 10.4067/S0370-41062018005000502

- Mallard, J.M., Rieser, T.M., & Peterson, N.W. (2018). Propofol infusion-like syndrome in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 59(11), 1216-1222.
- Marik, P.E. (2004). Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Current Pharmaceutical Design*, 10(29), 3639-3649. doi:10.2174/1381612043382846
- Martinez, M. (2009). Anaesthetising rabbits safely. *Vet Times*, Erişim Adresi: <https://www.vettimes.co.uk/app/uploads/wp-post-to-pdf-enhanced-cache/1/anaesthetising-rabbits-safely.pdf>
- Martinez, M.A., Murison, P.J., & Love, E. (2009). Induction of anaesthesia with either midazolam or propofol in rabbits premedicated with fentanyl/fluanisone. *Veterinary Record*, 164(26), 803-806. doi: 10.1136/vr.164.26.803
- Mayhew, D., Mendonca, V., & Murthy, B.V.S. (2019). A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*, 74(3), 373-379. doi: 10.1111/anae.14569
- Medina-Prado, L., Martínez Sempere, J., Bozhychko, M., Mangas-Sanjuán, C., Compañy Català, L., Ruiz Gómez, F., Aparicio Tormo, J.R., & Casellas Valde, J.A. (2021). Safety of endoscopist-administered deep sedation with propofol in ASA III patients. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*, 114(8), 468-473. doi: 10.17235/reed.2021.8289/2021
- Miller, T.E., & Gan, T.J. (2015). Total intravenous anesthesia and anesthetic outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1, 11-15. doi: 10.1053/j.jvca.2015.01.022
- Mirrakhimov, A.E., Voore, P., Halytskyy, O., Khan, M., & Ali, A.M. (2015). Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Critical Care Research and Practice*, 2015:260385. doi: 10.1155/2015/260385
- Moriyama, T., Kiyonaga, N., Ushikai, M., Kawaguchi, H., Horiuchi, M., & Kanmura, Y. (2018). Effects of L-carnitine on propofol-induced inhibition of free fatty acid metabolism in fasted rats and in vitro. *Open Journal of Anesthesiology*, 8(5), 147. doi: 10.4236/ojanes.2018.85016
- Nishizawa, T., & Suzuki, H. (2018). Propofol for gastrointestinal endoscopy. *United European Gastroenterology Journal*, 6(6), 801-805. doi:10.1177/2050640618767594
- Park, N., & Ha, T.S. (2021). Successful treatment of propofol-related infusion syndrome in critically ill patient receiving low-dose propofol infusion. *Acute and Critical Care*, 38(1), 144-148. doi: 10.4266/acc.2021.00829
- Parke, T.J., Stevens, J.E., Rice, A.S., Greenaway, C.L., Bray, R.J., Smith, P.J., Waldmann, C.S., & Verghese, C. (1992). Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *British Medical Journal*, 305(6854), 613-616. doi: 10.1136/bmj.305.6854.613
- Pertzov, B., Krasulya, B., Azem, K., Shostak, Y., Izhakian, S., Rosengarten, D., Kharchenko, S., & Kramer, M.R. (2022). Dexmedetomidine versus propofol sedation in flexible bronchoscopy: a randomized controlled trial. *BMC Pulmonary Medicine*, 22(1), 87. doi: 10.1186/s12890-022-01880-9
- Quine, M.A., Bell, G.D., McCloy, R.F., Charlton, J.E., Devlin, H.B., & Hopkins, A. (1995). Prospective audit of upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England: safety, staffing, and sedation methods. *Gut*, 36(3), 462-467. doi: 10.1136/gut.36.3.462

- Rex, D.K., Deenadayalu, V.P., Eid, E., Imperiale, T.F., Walker, J.A., Sandhu, K., ... Meah, N. (2009) Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. *Gastroenterology*, 137(4), 1229-1237; quiz 1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.042
- Sahinovic, M.M., Struys, M.M.R.F., & Absalom, A.R. (2018). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(12), 1539-1558. doi: 10.1007/s40262-018-0672-3
- Secor, T., Safadi, A.O., & Gunderson, S. (2022). *Propofol Toxicity*. In: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Seyhan, T.Ö. (2006). Yoğun bakımda kullanılan sedatif ve analjezik ajanlar. *Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 4(11), 45-49.
- Su, Y. Q., Fan, X. Y., Qin, Y., & Zheng, Z. L. (2019). Effects of panax notoginseng saponins on apoptosis, inflammation and oxidative stress in rats with propofol-induced cognitive impairment. *Journal of Hainan Medical University*, 25(10), 19-22.
- Tezcan, A.H., Önek, D.H., Yavuz, N., Ünal, H., Postacı, A.N., Terzi, H.Ö., Baydar, M. & Özlü, O. (2017). The comparison of propofol and ketofol side effects during sedation with spinal anesthesia. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 7(3), 236-242. doi: 10.5505/kjms.2017.72324
- Thiagarajan, B. (2014). *Total intravenous anaesthesia*. Stanley Medical College.
- Thompson, A.M., Wright, D.J., Murray, W., Ritchie, G.L., Burton, H.D., & Stonebridge, P.A. (2004). Analysis of 153 deaths after upper gastrointestinal endoscopy: room for improvement? *Surgical Endoscopy*, 18(1), 22-5. doi: 10.1007/s00464-003-9069-x
- Thurmon, J.C., Ko, J.C., Benson, G.J., Tranquilli, W.J., & Olson, W.A. (1994). Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 55(3), 363-367.
- Topal, A. (2010). *Veteriner Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- Trapani, G., Altomare, C., Liso, G., Sanna, E., & Biggio, G. (2000). Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Current Medicinal Chemistry*, 7(2), 249-271. doi: 10.2174/0929867003375335
- Van de Ven, S., Leliveld, L., Klimek, M., Hilke-meijer, T., Bruno, M.J., & Koch, A.D. (2019). Propofol sedation without endotracheal intubation is safe for endoscopic submucosal dissection in the esophagus and stomach. *United European Gastroenterology Journal*, 7(3), 405-411. doi: 10.1177/2050640619831126
- Wang, H., Zhao, L., Wu, J., Hong, J., & Wang, S. (2020). Propofol induces ROS-mediated intrinsic apoptosis and migration in triple-negative breast cancer cells. *Oncology Letters*, 20(1), 810-816. doi: 10.3892/ol.2020.11608
- Wang, H.H., Zhou, H.Y., Chen, C.C., Zhang, X.L., & Cheng, G. (2007). Propofol attenuation of renal ischemia/reperfusion injury involves heme oxygenase-1. *Acta Pharmacologica Sinica*, 28(8), 1175-1180. doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00566.x
- Xu, Z., Yu, J., Wu, J., Qi, F., Wang, H., Wang, Z., & Wang, Z. (2016). The effects of two anesthetics, propofol and sevoflurane, on liver ischemia/reperfusion

- injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38(4), 1631-1642. doi: 10.1159/000443103
- Ypsilantis, P., Politou, M., Mikroulis, D., Pitiakoudis, M., Lambropoulou, M., Tsigalou, C., Didilis, V., Bougioukas, G., Papadopoulos, N., Manolas, C., & Simopoulos, C. (2007). Organ toxicity and mortality in propofol-sedated rabbits under prolonged mechanical ventilation. *Anesthesia & Analgesia*, 105(1), 155-166. doi: 10.1213/01.ane.0000265544.44948.0b
- Yu, X., & Li, C. (2019). Protective effects of propofol on experimental neonatal acute lung injury. *Molecular Medicine Reports*, 19(5), 4507-4513. doi: 10.3892/mmr.2019.10113.
- Zaccheo, M.M., & Bucher, D.H. (2008). Propofol infusion syndrome: a rare complication with potentially fatal results. *Critical Care Nurse*, 28(3), 18-26.
- Zeeland, Y., & Schoemaker, N. (2014). Current anaesthetic considerations and techniques in rabbits. *European Journal of Companion Animal Practice*, 24(4), 19-30.
- Zhang, J., Cairen, Z., Shi, L., Pang, S., Shao, Y., Wang, Y., & Lu, Z. (2022). Remimazolam versus propofol for procedural sedation and anesthesia: a systemic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiologica*, 88(12), 1035-1042. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16817-3
- Zhao, D., Li, Q., Huang, Q., Li, X., Yin, M., Wang, Z., & Hong, J. (2015). Cardioprotective effect of propofol against oxygen glucose deprivation and reperfusion injury in H9c2 cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015:184938, doi: 10.1155/2015/184938

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

- ± : Artı-eksi işareti
+ : Artı işareti
- : Eksik işareti
> : Büyüktür
< : Küçüktür
%: Yüzde işareti
& : Ve işareti
α : Alfa
β : Beta
γ : Gama
/ : Taksim

KISALTMALAR

- ALT** : Alanin Aminotransferaz
AOPP : Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri
AST : Aspartat Aminotransferaz
bEnd.3: Fare beyin hücre dizisi
BUN : Kan Üre Nitrojen
CPK : Kreatin Fosfokinaz
CRE : Kreatinin
EtCO₂ : EndTidal Karbondioksit Değeri
FRAP : Ferrik İyon İndirgeyici Antioksidan Güç
G12 : 12 Saatlik İnfüzyon Grubu
G24 : 24 Saatlik İnfüzyon Grubu
G6 : 6 Saatlik İnfüzyon Grubu
GK : Kontrol Grubu
GSH : Glutasyon
HR : Dakikadaki Kalp Atım Sayısı
kg : Kilogram
MDA : Malondialdehit
mg : Miligram
NSAI : Non-Steroid Antienflamatuar
Ort : Ortalama
PRIS : Propofol İnfüzyon Sendromu
RR : Dakikadaki Solunum Sayısı
ROS : Serbest Radikaller
S.H : Standart Hata
sa : Saat
SpO₂ : Oksijen Saturasyonu
T : Vücut Sıcaklığı
TG : Trigliserid
TIVA : Total İntravenöz Anestezi

8. EKLER


T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/64
Konu: Araştırma Projeniz

05.05.2020

Sayın Prof. Dr. Ayşe TOPAL

Yürütücüsü olduğunuz "*Tavşanlarda uzun süreli derin sedasyon için propofol'un farklı sürelerde uygulanmasının fiziki ve biyokimyasal değerler üzerine etkilerinin karşılaştırılması*" isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 05.05.2020 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
HADYEK Başkanı

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Tavşanlarda uzun süreli derin sedasyon için propofol'ün farklı sürelerde uygulanmasının fiziki ve biyokimyasal değerler üzerine etkilerinin karşılaştırılması
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Ayşe TOPAL BUÜ Veteriner Fakültesi Cerrahi AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Prof. Dr. Nihal Y. GÜL SATAR Dok. Öğr. E. Melih UÇKAN
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	E. Melih UÇKAN'ın Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01.06.2020 – 01.08.2020
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	24 Adet Erkek Tavşan

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	06.03.2020

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2020 - 05 / 05	Tarih : 05.05.2020
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deneysel hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Gökhan GOKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Dr. Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye	Veteriner-Fizyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootečni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Asiye İşit SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

9. TEŞEKKÜR

Doktora ve tez sürecimde benden desteğini esirgemeyen değerli yönlendirmeleri ile bana yön veren yaptığım mesleği bana sevdiren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe TOPAL'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez izleme komitemde yer alan ve tez çalışmam boyunca bana yardımcı olan Prof. Dr. Nihal Yaşar GÜL SATAR'a ve Doç. Dr. Hüseyin CİHAN'a teşekkür ederim.

Aynı zamanda tezimde yer alan moleküler analizlerde bana yardımcı olan Kocaeli Üniversitesi Biyoloji Bölümü Asistanı Zülbiye DEMİRTÜRK'e teşekkür ederim.

Doktora ve tez sürecimde maddi ve manevi olarak hem beni hem de tez çalışmamı destekleyen YÖK'e ve YÖK 100/2000 projesine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında bana maddi ve manevi destek olan, sevgilerini benden esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Ayrıca projem süresince tez çalışmama maddi destek olan Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine çok teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

İlkokulu ve ortaokulu Balıkesir’de, lise eğitimini ise Kocaeli’nde tamamladı. Üniversite eğitimine 2012 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde başladı ve 2017 bahar yarıyılında mezun oldu. Mezuniyet sonrasında 2018 yılında doktora eğitimine Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı’nda başlamıştır.