



Mekanik Ventilatördeki Tavşanlarda Propofol İnfüzyonu İle Oluşan Metabolik ve Biokimyasal Değişikliklerde L-Karnitin Tedavisinin Etkileri

Effects of L-Carnitine Therapy On Metabolic and Biochemical Changes Caused By Propofol Infusion in Rabbits Undergoing Mechanical Ventilation

Savaş Yılbaş, Banu Ayhan, Burcu Akbay, Bayram Karataş, Seda B. Akıncı, Fatma Sarıcaoğlu, Ülkü Aypar
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Uzun süreli propofol infüzyonuna bağlı, vücutta artan lipid yükünün karnitin eksikliğine neden olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda; tavşanlarda yüksek doz propofol infüzyonu sırasında karnitin verilmesinin etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Etik komite iznini takiben; 20 adet, 2500-3500 g, 3-4 aylık, erkek, Yeni Zelanda cinsi tavşan çalışmaya dahil edildi. Ksilazin ve atropinle premedikasyon yapılan tavşanlara; ketaminle anestezi indüksiyonu sonrası trakeostomi açıldı ve ventilatöre bağlandı. Grup P (n:5)'e 20 mg/kg/saat dozunda, %2'lik propofol infüzyonu; Grup PK (n:5)'ya 20 mg/kg/saat dozunda, %2'lik propofol ve eş zamanlı olarak 100 mg/kg L-karnitin infüzyonu, Grup S (n:5)'ye 4 lt/dk %100 oksijen içerisinde, %1,5'lik sevofluran, Grup SK (n:5)'ya ise sevofluranla birlikte 100 mg/kg L-karnitin infüzyonu uygulandı. Sedasyon seviyeleri 30 dk'da bir değerlendirildi. Tüm vital bulgular 15 dk'da bir takip edildi. Arteriyel kan gazı analizi 2 saat arayla, diğer tüm serum biyokimya testleri için ise 12 saat arayla kan alındı. Gruplara uygulanan anestezi yöntemine hayvanlar ölene kadar veya 24 saat süresince devam edildi. 24 saat sonunda ölmeyen tavşanlara; yüksek doz ketaminle (60 mg/kg) ötenazi yapıldı.

Bulgular: Tüm gruplar ağırlık, vital parametreler, arteriyel kan gazı ile bakılan tüm parametreler, yaşam süreleri, karaciğer enzimleri, laktat dehidrogenaz, serum elektrolitleri, kreatin kinaz, böbrek fonksiyon testleri açısından benzerdi (p>0,05). Bununla birlikte ölüm veya ötenazi öncesinde amilaz değerlerinin; Grup PK'da; Grup P'ye göre daha düşük; miyoglobin ve CK-MB değerlerinin

SUMMARY

Objective: Increased lipid mass in the body secondary to long term and high doses of propofol infusion may cause carnitine deficiency. In this study; we aimed to investigate the effects of carnitine, given for treatment purposes and have not been analyzed before, during high doses of propofol infusion in rabbits.

Materials and Methods: Following ethical committee approval; 2500-3500 grams weight, 3-4 months-old, healthy, male, white 20 New Zealand rabbits were included in the study. The rabbits were premedicated with xsilazine and atropine. After the preparation period including tracheostomy, monitorization, catheterization of the ear arteries and veins and urinary vesical; basal blood samples for biochemical and metabolic parameters included in the study were taken and rabbits were divided into 4 groups, 5 rabbits in each, randomly (Group P, Group PC, Group S, Group SC). For sedation 20 mg/kg/h propofol infusion was given to Group P, 20 mg/kg/h propofol and 100 mg/kg L-carnitine infusions were given simultaneously to Group PC, sevoflurane for sedation was given to Group S, sevoflurane and L-carnitine infusion were given simultaneously to Group SC. Their sedation levels were evaluated every 30 minutes and their vital signs were reported every 15 minutes. Every 2 hours arterial blood gases analysis and every 12 hours electrolytes and metabolic parameters were repeated. Euthanasia with high doses (60 mg/kg) of ketamin is performed for rabbits that were alive at the end of 24 hours.

Results: All groups were similar in weight, vital parameters, all parameters searched in arterial blood gases, life time, liver enzymes,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Banu Ayhan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 12 07 E-posta: banu.ayhan@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 03.01.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.05.2011

Grup P'de diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptandı. Grup P ve Grup PK'nın kolesterol değerlerinin 12. saat ve ölüm öncesinde diğer gruplara göre daha yüksek olduğu; 12. saatte LDL değerlerinin Grup S ve Grup SK'da diğerlerine göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda karnitin, propofol tarafından lipid yükü bozulan lipid profiline ve amilaz düzeylerine olumlu etkisi gösterilmiştir. İnsanlarda propofol infüzyonu ile oluşan karnitin eksikliğinin; karnitin düzeyi ve metabolitlerinin incelenerek saptanması durumunda, karnitin replasmanı yapılması ile ilgili ileri çalışmalar yapılmalıdır. (Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2011; 9: 38-47)

Anahtar Kelimeler: Propofol, propofol infüzyon sendromu L-karnitin

lactate dehydrogenase, serum electrolytes, creatine kinase and renal function tests ($p>0.05$). However; amylase levels before death or euthanasia were lower in Group PC compared to other groups; myoglobin and CK-MB levels in Group P were higher compared to other groups; cholesterol levels at 12th hour, before death or euthanasia were higher in Group P and Group PC compared to other groups; low density lipoprotein levels at 12th hour were higher in Group S and Group SC compared to other groups ($p<0.05$).

Conclusion: In the light of the results of our study; we think that further research investigating carnitine and its metabolites during increased lipid mass in the body secondary to long term and high doses of propofol infusion or its suspicion in humans and carnitine replacement in the case of carnitine deficiency. (Journal of the Turkish Society Intensive Care 2011; 9:38-47)

Key Words: Propofol, propofol infusion syndrome, L-carnitine.

Giriş

Propofolün en sık kullanım alanları; anestezi indüksiyonu ve idamesi, cerrahi girişimler sırasında ve yoğun bakımlarda mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyonudur.

Propofol infüzyon sendromu; ciddi metabolik asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve kardiyak yetersizlik ile karakterize nadir fakat ölümcül olabilen ve tedavisi tam olarak bilinmeyen bir sendromdur (1-4). İlk olarak 48 saatten uzun süreli ve 4 mg/kg/saat'ten yüksek dozda propofol tedavisi uygulanan kritik olarak hasta çocuklarda tanımlanmasına rağmen propofolün geniş çapta kullanıma girmesi ile erişkinlerde de ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (1-3).

Propofol infüzyon sendromuna neden olan faktörler tam olarak bilinmese de son dönemdeki araştırmalar propofolün mitokondriyal solunum zinciri üzerindeki etkilerine yoğunlaşmıştır. Propofol uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye girişine aracılık eden karnitin palmitoil transferaz I (CPT-1) enzimini inhibe eder bunun yanında mitokondriyal elektron transport zincirindeki kompleks II'yi inhibe ederek beta-oksidasyonu bozar (2). Sonuç olarak serbest yağ asitleri mitokondri membranını geçemez ve düşük enerji üretimi kritik hastadaki yüksek enerji düzeyini karşılayamaz (2,5). Karnitin diyet yoluyla alınabilen; ayrıca vücutta esansiyel amino asitlerden olan lizin ve metioninden sentez edilebilen düşük moleküler ağırlıklı bir bileşiktir. L-karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin karnitin palmitoiltransferaz sistemi ile mitokondriyal membranı geçmesi için gerekli bir kofaktördür (6-8). Karnitin eksikliği propofolün lipid yüküyle (çoğunlukla uzun zincirli yağ asitlerinden oluşan 0.1 mg/mL lipid) birleştiğinde yağ asidi oksidasyonu bozulabilir (9). Primer ve sekonder karnitin defektlerinde karnitin kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (6,10). Karnitin tedavisi kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde tipik olarak egzersiz kapasitesini ve maksimum oksijen tüketimini arttırmak, halsizliği azaltmak ve kas fonksiyonlarını iyileştirmek gibi yararlarından dolayı kullanılmaktadır (6,11). İskemik kalp hastalığı olan hastalara karnitin tedavisi uygulanması hala tartışmalıdır,

fakat karnitin bu hastalarda etki mekanizması tam olarak bilinmese de miyokardı koruduğu gösterilmiştir (6,11,12). Karnitin tedavisinin ayrıca periferik vasküler hastalıklar, konjestif kalp yetersizliği, anjina, kardiyak aritmiler ve antrasikline bağlı kardiyotoksiste tedavisinde yararlı olduğu düşünülmektedir (6,12,13).

Sevofluran; havayollarını irrite etmemesi, düşük kan-gaz partiyon katsayısı nedeniyle hızlı anestezi indüksiyon ve uyanma dönemi sağlaması, kardiyovasküler stabilite üzerine olumsuz etkisi bulunmaması gibi nedenlerle gününbirlik pediatrik girişimler ve erişkinlerde en uygun anestetik ajanlardan birisidir (14). Sevofluran, isofluran, halotan ve enfluran ile yapılan bir çalışmada; sevofluran solunum sayısını etkilememiş, öksürük refleksini uyarmamış, tidal volüm üzerine en az etkiyi yapmış, respiratuvar parametrelerde en az değişiklik oluşturmuştur (15). Ayrıca immünomodülasyon yoluyla antiinflamatuvar etkisinin olabileceğini ve ayrıca propofol ile karşılaştırıldığında postoperatif dönemde yan etki insidansının belirgin olarak daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (16). Kalp hızı üzerine etkilerinin minimal olduğu da saptanmıştır (14). Pediatrik vakalarda ise, sevofluran, halotana göre daha az bradikardi yapar. Hepatik, renal, serebral kan akımına etkisi isoflurana benzerdir. Bu nedenle, kontrol grubundaki hayvanların mekanik ventilatörde izlenebilmesi için inhalasyon ajanı olarak sevofluran tercih edildi.

Bu çalışmada; propofolün uzun süre ve yüksek dozda infüzyonuna bağlı vücutta artan lipid yükünün karnitin eksikliğine neden olabileceği ve erken dönemde uygulanan karnitin tedavisinin; propofolün bu metabolik ve biyokimyasal etkilerini önleyebileceği veya geciktirebileceği hipotezinden yola çıkarak; karnitin verilmesinin etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Biyokimya AD, Deney Hayvanları Laboratuvarı ve Cerrahi Araştırmalar Ünitesi işbirliği ile düzenlenmiştir.

Deney Hayvanlarının Bakımı

Bu çalışmada 2500-3500 g ağırlığında, 3-4 aylık, sağlıklı, erkek, beyaz 20 adet Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. Hayvanlar deney öncesinde; 12 saat gece-12 saat gündüz düzenli sirkadyen ritmi olan, 21 °C±1 sıcaklık altındaki hayvan barınaklarında tek tek, tel kafeslerde tutuldu ve tüm hayvanlara standart bir beslenme düzeni uygulandı.

Hayvanların Hazırlanması

Gece boyunca açlığın ardından, hayvanlar ksilazin (5mg/kg, im) ve atropin (0,05 mg/kg, im) karışımı ile premedikasyon yapıldı ve 20 dk sonra ketamin hidroklorür (50 mg/kg, im) ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonunun ardından hayvanlara trakeostomi açıldı. Hayvanlar iç çapı 3,5 mm olan endotrakeal tüpler yardımıyla hayvanlar için tasarlanmış ventilatör ile trakeostomiden ventile edilmeye başlandı. Ventilatörün başlangıç ayarları; solunum sayısı 30/dk, 10/ml/kg tidal volüm ve 4 lt/dk %100 oksijen olacak şekilde ayarlandı.

Hayvanlar 5 elektrotlu EKG, invaziv arteriyel kan basıncı, satürasyon probu, ısı probu ve bispektral indeks (BIS) ile monitorize edildi. Uygun saha temizliğinin ardından, hayvanların kulak arter ve venleri 22 gauge polietilen kateterler ile kateterize edildi. Vücut ısı değerleri rektal ısı probu kullanılarak ölçüldü. Mesane kateterizasyonu 10 CH foley kateter ile yapıldı. Hayvanlar vücut sıcaklığının korunması amacıyla ısıtma düzenekli masalara yerleştirildi ve izotermik örtü ile örtüldü. Her 2 saatte bir vücut pozisyonları değiştirildi. Her hayvana 100 İÜ enoksiparin tromboz profilaksisi için subkutan olarak 12 saatte bir uygulandı.

Çalışma Grupları:

Hayvanlar; hazırlık aşamasından ve çalışmadaki biyokimyasal ve metabolik parametreler için bazal kanlar alındıktan sonra her grupta 5 adet tavşan olacak şekilde randomize olarak 4 gruba ayrıldı.

Grup P (Propofol + serum fizyolojik, n:5): Bu gruptaki hayvanlara 20 mg/kg/saat dozunda %2'lik propofolün yağdaki (soya fasulyesi yağı, gliserol, yumurta lesitini) enjekte edilebilir çözeltisinin perfüzör ile infüzyonuna başlandı. Ayrıca bu gruptaki hayvanlara propofol infüzyonu ile eş zamanlı başlayacak şekilde L-karnitin volümü kadar %0,9'luk sodyum klorür (NaCl) solüsyonunun iv yoldan 30 dakikada perfüzör ile infüzyonu uygulandı.

Grup PK (Propofol + karnitin, n:5): Bu gruptaki hayvanlara, 20 mg/kg/saat dozunda %2'lik propofolün perfüzör ile infüzyonuna başlandı ve eş zamanlı olarak, 100 mg/kg L-karnitin iv yoldan 30 dakikada perfüzör ile infüzyonu uygulandı.

Grup S (Sevofluran + serum fizyolojik n:5): Bu gruptaki hayvanlara 4 lt/dk %100 oksijen içinde %1,5 oranında sevofluran ile inhalasyon anestezisi başlandı ve eş zamanlı olarak grup 2 ve 4'deki hayvanlara uygulanan L-karnitin volümü kadar serum fizyolojik solüsyonunun iv yoldan 30 dakikada perfüzör ile infüzyonu uygulandı.

Grup SK (Sevofluran + karnitin, n:5): Bu gruptaki hayvanlara 4 lt/dk %100 oksijen içinde %1,5 oranında sevofluran ile inhalasyon anestezisine başlandı ve eş zamanlı olarak 100 mg/kg L-karnitin iv yoldan 30 dakikada perfüzör ile infüzyonu uygulandı.

Tüm gruptaki hayvanlarda kullanılan anestezi yöntemine hayvanlar ölene kadar veya 24 saat süresince devam edildi.

Deneyin Yapılış Protokolü

Tüm hayvanların sedasyon seviyesi her 30 dakikada bir refleks cevaba bağlı olarak değerlendirildi (17); BIS değerleri 40-60 arasında tutuldu (18). Hayvanın istenen sedasyon seviyesinde tutabilmesi amacıyla propofol yüzdesi 5 mg/kg/saat sevofluranın yüzdesi ise %1'lik basamaklarla arttırıp azaltıldı.

Deney süresince her saat başı; hayvanların kaybettiği sıvı miktarı hesaplandı (idrar volümü + kan örneği için alınan kan volümü); kan kayıpları izotonik sodyum klorür solüsyonunda %6 hidroksietil nişasta (HES 130/0,4) ile, diğer sıvı kayıpları ise %0,9'luk sodyum klorür solüsyonu ile karşılandı. Sıvı tedavisi düzenlenirken hayvanlara verilen total ilaç volümü göz önünde bulunduruldu ve saatlik olarak verilmesi gereken total sıvıdan düşüldü. Glukoz düzeyi normal sınırların (75-140 mg/dl) altında olduğu zaman sıvı tedavisi için %0,9'luk sodyum klorür yerine %5 dekstroz solüsyonu kullanıldı. Kan şekeri 140 mg/dl üzerinde olduğunda kan şekeri insülin enjeksiyonları ile kontrol altına alındı. Başlangıç ayarlarından sonra arteriyel kan gazı değerlerine göre; pH 7,35-7,45, parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) 30-40 mmHg, satürasyon değeri (SpO₂) %95'in üzerinde veya parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 90 mmHg'in üzerinde olacak şekilde ventilatör ayarları değiştirildi. Metabolik asidoz oluştuğunda (pH<7,25 ve bikarbonat <15 mEq/L) sodyum bikarbonat enjeksiyonları yapılarak pH 7,35-7,45 aralığında sabit tutuldu. Elektrolit seviyeleri gerektiğinde düzeltildi. 24 saat sonunda hala yaşayan hayvanlara; yüksek doz (60 mg/kg) ketamin hidroklorür ile ötenazi yapıldı.

Veri Toplama

Tüm hayvanların; kalp hızı, sistolik-diyastolik ve ortalama arter basınçları, SpO₂, vücut ısı, BIS değerleri ve idrar çıkışları 15 dk'da bir takip edildi. Tüm hayvanlardan kulak arterlerinin kanülasyonu yapıldıktan hemen sonra; arteriyel kan gazı analizi (pH, PaCO₂, PaO₂, bikarbonat oksijen [O₂] satürasyonu, potasyum, sodyum, kalsiyum, glukoz, baz açığı, hemoglobulin hematokrit, laktat) için heparinli enjektörlere; elektrolit değerleri, metabolik parametreler (Sodyum, potasyum, klor, fosfor, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gamaglutamin transferaz, laktat dehidrogenaz, total protein, albümin, globulin, total bilirubin, direk bilirubin, indirek bilirubin, kolesterol, trigiserid, amilaz, C-reaktif protein, kreatin kinaz, CK-MB, kardiyak troponin T, miyoglobin) için uygun tüplere kan alındı ve bu değerler bazal değerler olarak kabul edildi. Tüm

hayvanlarda arteriyel kan gazı analizi 2 saat arayla diğer tüm testler ise 12 saat arayla tekrar edildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler SPSS programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan sayısal değişkenlerde dört grup tek yönlü varyans analizi ile ikili grup karşılaştırılmaları t-testi ile analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal veriler dört grup Kruskal-Wallis, iki grup arasında karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile incelendi. Grup içinde tekrarlayan ölçümlerde bazal değer ile diğer zamanların karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan parametrik veriler ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SD) ve normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Deneyde kullanılan hayvanların ağırlıkları tüm gruplarda benzerdi ($p > 0,05$). Deney süresince hayvanların zaman ile nabız, arteriyel oksijen satürasyonu, kan basıncı, vücut sıcaklığı, hematokrit kan glukoz, serum iyonize kalsiyum değerlerindeki değişim, uygulanan toplam sıvı volümü ve hayvanların toplam idrar volümleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Zaman ile kan laktat (mmol/L) değerlerinin değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak

anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ancak gruplar kendi içlerinde zaman ile laktat değerlerinin değişimi açısından karşılaştırıldığında; bazal değerlere göre Grup P'de 4. saatte ($p = 0,043$), Grup PK'de ise 6. saat ($p = 0,043$), 8. saat ($p = 0,043$), 10. saat ($p = 0,043$), 12. saat ($p = 0,043$) laktat değerlerinin bazal değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. On ikinci saatten sonra gruplarda yaşayan hayvan sayıları eşit olmadığı için gruplar içi ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Propofol infüzyonu uygulanan Grup P ve Grup PK'de zaman ile propofolün infüzyon hızının değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; 16. saatte Grup PK'de propofol infüzyon hızının Grup P'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p = 0,039$). On altıncı saatten sonra gruplarda yaşayan hayvan sayıları eşit olmadığı için gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 2). Grup P ve Grup PK deney sonunda uygulanan total propofol dozu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Uygulanan total propofol dozunun Grup P'de 2020 ± 509 mg, Grup PK'de ise 1824 ± 639 mg olduğu tespit edildi.

Amilaz değerlerinin zaman ile değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup P'de ölüm veya ötenazi öncesi alınan kan örneklerindeki amilaz değerlerinin Grup S ($p = 0,040$) ve Grup SK'ne ($p = 0,019$) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Laktat dehidrogenaz değerlerinin zaman ile değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Amilaz ve laktat dehidrogenaz değerlerinin değişimi Ort \pm SD olarak Tablo 3'de verilmektedir.

Tablo 1. Zaman (saat) ile kan laktat (mmol/L) değerlerindeki değişimin gruplar arasında karşılaştırılması (ortalama \pm SD)

ZAMAN (SAAT)	GRUP S	GRUP SK	GRUP P	GRUP PK	*P
0	2 \pm 0,9	3 \pm 0,8	2 \pm 0,6	1,6 \pm 0,7	0,197
2	5 \pm 2,5	4,1 \pm 2,3	3,3 \pm 1,5	2 \pm 0,8	0,153
4	3,8 \pm 1	5,4 \pm 2,5	4,1 \pm 2,3#	2,3 \pm 1,4	0,121
6	4,5 \pm 1	4,4 \pm 1	3,7 \pm 2,3	3,3 \pm 1,8#	0,593
8	4,5 \pm 1,5	4,4 \pm 1	4,3 \pm 2,8	4,5 \pm 2,4#	0,996
10	5 \pm 1,8	4,3 \pm 0,8	4 \pm 2,2	5,5 \pm 3,2#	0,890
12	5 \pm 2,3	5 \pm 1,8	4,3 \pm 2,3	5,9 \pm 4#	0,970
14	6 \pm 5	4,2 \pm 0,5	3,8 \pm 1,6	7 \pm 5,4	0,716
16	4 \pm 0,6	4,2 \pm 0,5	4,2 \pm 1,2	2,6 \pm 0,5	0,153
18	3,8 \pm 1,3	4 \pm 1,8	4,9 \pm 2	2,7 \pm 0,4	0,247
20	3,6 \pm 1,7	3,5 \pm 1,5	4,5 \pm 1,5	2,1**	0,659
22	1,9**	2,6**	5**	3,4**	0,392
24	2,5**	4,8**	7,6**		0,368

*p $>$ 0,05 (Gruplar arası karşılaştırma)

#p $<$ 0,05 (Grup içi karşılaştırma)

**n: 1 tavşan

Tablo 2. Zaman ile grup P ve grup PK'de propofol infüzyon hızının (mg/kg/saat) değişiminin karşılaştırılması (ortalama \pm SD)

ZAMAN (SAAT)	GRUP P	GRUP PK	*P
0	17 \pm 5	19 \pm 3	0,446
2	22 \pm 3	20 \pm 2	0,214
4	33 \pm 6#	27 \pm 4#	0,112
6	37 \pm 12#	33 \pm 5#	0,522
8	39 \pm 5#	36 \pm 2#	0,222
10	38 \pm 5#	36 \pm 3#	0,492
12	37 \pm 5#	38 \pm 6#	0,815
14	39 \pm 6#	39 \pm 6#	0,953
16	40 \pm 5#	49 \pm 2#	0,039*
18	36 \pm 8	49 \pm 2	0,160
20	36 \pm 10	47***	0,438
22	43***	47***	0,435
24	43***		

*p $<$ 0,05 (Gruplar arası karşılaştırıldığında)

#p $<$ 0,05 (Grup içinde bazal değerler ile karşılaştırıldığında)

*** n: 1 tavşan

Gruplar arasında zaman ile kreatin kinaz değerlerinin değişimi karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak zaman ile serum kreatin kinaz değerlerinin değişimi grupların kendi içinde karşılaştırıldığında; Grup S'de 12. saatte ($p=0,025$) ve Grup P'de 12. saatte ($p=0,032$) bazal değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Kreatin kinaz değerlerinin değişimi Ort±SD olarak Tablo 4'de verilmektedir.

Zaman ile miyogloblin değerlerinin değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; hayvanlar ölmeden veya ötenazi uygulanmadan hemen önce alınan kan örneklerinde Grup P'ün miyogloblin değerlerinin Grup S, Grup SK ve Grup PK'den istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Zaman ile miyogloblin değerlerindeki değişim grupların kendisi içinde karşılaştırıldığında; Grup P'de ölüm veya ötenazi öncesi alınan kan örnek-

Tablo 3. Zaman (saat) ile çalışma gruplarında amilaz (U/L) ve LDH (U/L) değerlerinin değişimi (ortalama ± SD)

ZAMAN (SAAT)	GRUP S	GRUP SK	GRUP P	GRUP PK	**P
LDH 0	694±162	873±647	675±254	709±322	0,845
LDH 12	1791±751β	1375±937	1165±582	824±674	0,251
LDH 24*	1932±131	751±282	2183±1072	774±1071	0,101
AMİLAZ 0	264±49	254±27	251±33	279±56	0,735
AMİLAZ 12	1017±1305	386±154	1576±2141	1018±962	0,591
AMİLAZ 24*	465±197	415±14	1000±76#	641±132	0,016**

24* Ölüm ve ötenazi öncesi alınan kan örneklerinde
 ** $p<0,05$ (Gruplar arası karşılaştırıldığında)
 # $p<0,05$ (Grup P ile Grup S ve Grup SK ile karşılaştırıldığında)
 β $p<0,05$ (Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında)

Tablo 4. Zaman ile serum kreatin kinaz değerlerindeki değişim (ortalama±SD)

ZAMAN (SAAT)	GRUP S	GRUP SK	GRUP P	GRUP PK	**P
CK 0	2644±899	2971±1156	2396±1086	2244±1567	0,798
CK 12	7681±2933#	10328±8862	8365±4557#	12749±15330	0,848
CK 24*	6186±6565	8010±5205	6392±2572	4833***	0,929

24* Ölüm veya ötenazi öncesi alınan kan örneklerindeki değer
 ** $p>0,05$ (Gruplar arası karşılaştırma)
 # $p<0,05$ (Grup içinde bazal değerler ile karşılaştırıldığında)
 *** n: 1 tavşan

Tablo 5. Zaman ile kardiyak parametrelerin değişiminin gruplar arasında karşılaştırılması (ortalama±SD)

ZAMAN (SAAT)	GRUP S	GRUP SK	GRUP P	GRUP PK	**P
CKMB 0	0,25±0,41	0,2±0,21	0,64±0,37	0,51±0,16	0,130
CKMB 12	0,36±0,6	0,3±0,25	0,8±0,5#	0,7±0,5	0,242
CKMB 24*	0,17±0,24	0,4±0,08	0,75±0,7	0,45±0,32	0,502
MİYOG 0	28±16	22±4	24±8	20	0,610
MİYOG 12	59±79	90±154	87±110	302±583	0,587
MİYOG 24*	87±77	30±20	397±53#β	145±177	0,0**
TROPT 0	0,01	0,01	0,011±0,02	0,01	0,418
TROPT 12	0,07±0,06	0,04±0,05	0,74±1,54	0,1±0,15	0,440
TROPT 24*	0,29±0,24	0,06±0,09	2,23±3,52	0,01	0,436

24* Ölüm veya ötenazi öncesi alınan kan örneklerindeki değerler
 ** $p<0,05$ (Gruplar arası karşılaştırılma yapıldığında)
 # $p<0,05$ (Grup içinde bazal değerler ile karşılaştırıldığında)
 β $p<0,05$ (Grup P; Grup PK, SK ve S ile karşılaştırıldığında)

lerindeki miyogloblin değerlerinin ($p=0,001$) bazal değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Zaman ile troponin T değerlerinin değişimi gruplar arasında ve grupların kendisinin içinde karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Zaman ile CK-MB değerlerinin değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak zaman ile CK-MB değerlerinin değişimi grupların kendisi içinde karşılaştırıldığında; Grup P'de 12. saatte ($p=0,023$) bazal değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Zaman ile kardiyak enzimlerin değişimi Ort±SD olarak Tablo 5'de verilmektedir.

Zaman ile kolesterol değerlerinin değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; 12. saatte ve ölüm veya ötenazi öncesi alınan kan örneklerinde Grup S ve Grup SK'nin kolesterol değerlerinin Grup P ve Grup PK'nin kolesterol değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Zaman ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerlerinin değişimi gruplar arasında

da karşılaştırıldığında; 12. saatte alınan kan örneklerinde LDL değerlerinin Grup S ve Grup SK'de Grup P ve Grup PK'ne göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Zaman ile trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) değerlerinin değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Zaman ile kolesterol ve trigliserid değerlerinin değişiminin gruplar arasında karşılaştırılması ile elde edilen veriler Tablo 6; zaman ile HDL, LDL ve VLDL değerlerinin değişiminin gruplar arasında karşılaştırılması ile elde edilen veriler Tablo 7'de Ort±SD olarak verilmektedir.

Tartışma

Tavşanlara uygulanan sevofluran ve propofol sedasyonu sırasında karnitinin etkisini araştırdığımız bu çalışmada hemodinamik parametreleri, arteriyel kan gazı analizlerini, elektrolit ve organ fonksiyon parametrelerini, sağkalım sürelerini çalıştık.

Tablo 6. Zaman ile kolesterol ve trigliserid değerlerinin değişiminin gruplar arasında karşılaştırılması (ortalama±SD)

ZAMAN (SAAT)	GRUP S	GRUP SK	GRUP P	GRUP PK	**p
KLST 0	48±30	54±18	49±35	54±31	0,981
KLST 12	43±23β	63±10β	138±52#	144±79	0,009**
KLST 24*	79±58β	85±32β	208±54#	200±132	0,043**
TRİG 0	76±22	124±35	90±26	101±31	0,102
TRİG 12	197±75#	412±184#	2171±1975	1821±2362	0,145
TRİG24*	631±590	809±570	4344±4538	1115±157	0,248

24* Ölüm veya ötenazi öncesi alınan kan örneklerindeki değerler

** $p<0,05$ (Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında)

$p<0,05$ (Grup içinde bazal değerler ile karşılaştırıldığında)

β $p<0,05$ (Grup PK ve Grup P ile karşılaştırıldığında)

Tablo 7. Zaman ile HDL, LDL ve VLDL değerlerinin değişiminin gruplar arasında karşılaştırılması (ortalama±SD)

ZAMAN (SAAT)	GRUP S	GRUP SK	GRUP P	GRUP PK	**p
HDL 0	23±12	23±7	21±8	25±11	0,929
HDL 12	13±9	10±4#	12±7#	16±14	0,784
HDL 24*	8±5	7±2#	11±16	8±3#	0,917
LDL 0	19±19	22±18	21±30	20±20	0,996
LDL 12	8±5 β	10±10#β	0±1	0±0	0,023**
LDL 24*	3±5	4±7	0±0	0±0	0,675
VLDL 0	15±4	25±7	18±5	20±6	0,101
VLDL 12	39±15#	89±33#	444±416	364±472	0,152
VLDL 24*	126±118	162±114	685±956	223±31	0,517

24* Ölüm veya ötenazi öncesi alınan kan örneklerindeki değerler

** $p<0,05$ (Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında)

$p<0,05$ (Grup içinde bazal değerler ile karşılaştırıldığında)

β $p<0,05$ (Grup SK ve Grup S; Grup S, Grup P ve Grup PK ile karşılaştırıldığında)

Dört grup (sevofluran, sevofluran + karnitin, propofol, propofol + karnitin) nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, arteriyel oksijen satürasyonu, vücut sıcaklığı değerlerinin zaman ile değişimi, total idrar miktarı ve uygulanan toplam sıvı volümleri açısından karşılaştırıldıklarında sonuçlar benzerdi. Sevofluran ve propofol sedasyonu sırasında karnitin eklenen ve eklenmeyen gruplarda benzer hemodinamik seyir saptadık.

Ypsilantis ve ark. (17) tavşanlarda yaptığı bir çalışmada; propofol grubunda infüzyona başladıktan ortalama 21 saat sonra SpO₂ ve PaO₂ değerlerinde düşme tespit edilmiş ve hayvanlar öksmeden önce idrar çıkışının azalması, düşük arteriyel oksijen basıncı, kalp hızının 200 atım/dakika üzerine çıkması gibi düşük kardiyak debi bulguları ortaya çıkmıştır. Yine aynı çalışmada sevofluran uygulanan grupta inhalasyona başladıktan 12 saat sonra kalp atım hızında artma (200 atım/dakika) dışında tüm vital parametrelerin deney süresince stabil seyrettiği bildirilmiştir.

Gruplar arasında zaman ile laktat değerlerinin değişimi karşılaştırıldığında sonuçlar benzerdi. Grup P ve Grup PK'da laktat değerlerinin bazal değerlere göre zamanla yükseldiği gözlemlendi, fakat gruplar içindeki bu farklılıklar gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Laktat değerlerindeki yükselmenin propofol infüzyonuna bağlı olduğu ve Grup PK'da gözlenen zaman ile laktat değerlerindeki yükselmenin karnitin laktat değerlerindeki yükselmeyi engelleyemediğini düşündürdü. Grup PK'da laktatin yükselmeye başladığı saatlerde propofol infüzyon hızının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Propofol CPT-1 enzimini inhibe ederek uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye girişini engeller, ayrıca beta oksidasyonu ve mitokondriyal solunumsal zincirin eşleşmesini kompleks-2'de bozarak düşük enerji üretimine, sonuçta enerji ihtiyacının fazla olduğu kardiyak ve periferik kas hücrelerinde hücresel düzeyde önce doku hipoksisine, daha sonra ise nekroza neden olur (2,5). Ypsilantis ve ark. (17) tavşanlarda yaptığı çalışmada; bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzer olarak, yüksek doz propofol infüzyonunun laktat seviyelerinde artmaya ve metabolik asidoza neden olduğunu göstermişlerdir. Yayımlanan vaka raporlarında (19-22) insanlarda propofol infüzyonuna başladıktan sonra diğer biyokimyasal belirtilerin yokluğunda erken dönemde gelişen laktat artışına bağlı metabolik asidozun PRIS'nun habercisi olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca kritik olarak hasta olmayan ve kısa süreli fakat yüksek doz propofol infüzyonu yapılan hastalarda erken dönemde ve beklenmeyen metabolik asidoz geliştiğine dair çok sayıda vaka raporu mevcuttur (23-27).

Grup S ve Grup SK; istenilen sedasyon seviyesinin sağlanabilmesi için uygulanması gereken sevofluranın yüzdesinin zaman ile değişimi açısından karşılaştırıldığında benzerdi. Ancak gruplar kendi içlerinde değerlendirildiklerinde; Grup S'de 8.-12. saat, Grup SK'de ise 6.-12. saatler arasında sevofluranın uygulanma yüzdesinin bazal değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit

edildi. Ypsilantis ve arkadaşlarının yaptığı ve uzamış sevofluran inhalasyonu ve propofol infüzyonlarının tavşanlar üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada da (17,29) bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak deney sırasında istenilen sedasyon seviyelerine ulaşabilmek için hayvanlara uygulanan sevofluran yüzdesinin artırılması (%1'den %4'e) gerektiği tespit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda istenilen sedasyon seviyesi ve BIS değerlerine ulaşabilmek için daha yüksek sevofluran yüzdesine ihtiyaç duyulduğu dikkati çekmiştir. Yazarlar uzamış sevofluran uygulanmasından sonra sevoflurana karşı gelişen toleransı bildiren herhangi başka bir çalışma olmadığını, inhalasyon ajanlarına karşı gelişen toleransın hala araştırıldığını ve bir inhalasyon ajanı olan isoflurana karşı gelişen toleransta gabaaminobütirik asit sistemi ve merkezi benzodiazepin reseptörlerinin rol aldığını düşünülüğünü belirtmişlerdir (10,28).

Grup P ve Grup PK zaman ile istenilen sedasyon seviyesinin sağlanabilmesi için gereken propofol infüzyon hızının değişimi açısından karşılaştırıldığında; Grup PK'da 16. saatte Grup P'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde propofol infüzyon hızının daha yüksek olduğu; fakat bu iki grup deney sonunda uygulanan total propofol dozu açısından karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu tespit edildi. Grup PK'da 16. saatte propofol infüzyon hızının Grup P'ye göre daha yüksek olması, karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizmasını etkileyerek propofol klirensini hızlandırmasına bağlı olabilir, fakat bu etkinin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Zaman ile istenilen sedasyon seviyesine ulaşmak için gereken propofol infüzyon hızlarının değişimi açısından gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında; zaman ile propofol infüzyon hızlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde bazal değerlere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Ypsilantis ve ark. yaptığı çalışmadan (17) farklı olarak hedeflenen sedasyon seviyesine ulaşmak için gerekli olan saatlik propofol dozlarının bizim çalışmamızda daha düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak tavşanlarda propofolün sedatif etkisine karşı gelişen toleransın incelendiği bir çalışmada (29); istenilen sedasyon seviyesine ulaşabilmek için gerekli propofol infüzyon hızının zaman ile arttığı belirtilmiştir. Yazarlar gruplardaki tüm hayvanlarda propofolün sedatif etkisine infüzyona başladıktan sonraki 1-2 saat içinde tolerans gelişerek sistemik klirens hızının arttığını ve istenilen sedasyon seviyesinin sağlanabilmesi için uzun süre yüksek infüzyon hızlarına ihtiyaç olduğunu fakat daha sonra muhtemelen ilacın yağ dokusunda birikimine ve karaciğer metabolik etkinliğinin aşılmasına bağlı olarak ihtiyaç duyulan propofol dozlarının kademeli olarak azaldığını belirtmişlerdir. İnsanlarda yapılan klinik çalışmalar ile (30,31,32) insanlarda da propofolün sedatif etkisine tolerans geliştiği gösterilmiştir. Propofole karşı gelişen tolerans mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızda istenilen sedasyon seviyesini sağlamak için gereken propofol infüzyon hızının azalmaması deney süre-

sinin 24 saat ile sınırlandırılmış olmasına bağlandı. Ypsilantis ve ark.'nın yaptığı çalışmadan (17) farklı olarak deneyimiz süresince istenilen sedasyon düzeyinin sağlanması için gereken propofol infüzyon hızının daha düşük olması bizim çalışmamızda BIS kullanılmasına bağlanmıştır.

Zaman ile CK-MB değerlerinin değişimi gruplar arasında benzerdi. Ancak gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde; Grup P'de 12. saatte alınan kan örneklerinde bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi. Propofol grubunda kardiyak hasarı gösteren bu parametrelerin daha yüksek olması sevofluran ve karnitin koruyucu etkisine bağlı olduğu düşünüldü. Hayvan modellerinde; propofolün kalp hücrelerinde oksidatif fosforilasyonun eşleşmesini ve mitokondride enerji üretimini bozduğu (2,32,33), oksijen yararlanımını zayıflattığı ve mitokondriyal elektron transport zincirindeki elektron akışını inhibe ettiği (2,34), ventriküler performans düşürdüğü (2,26) gösterilmiştir. Propofol infüzyon sendromu tanısı alan çocuk ve yetişkinlerde plazma CK, troponin I ve miyogloblin değerlerinin çok yükseldiğinin gösterilmesi propofolün periferik ve kalp kas hücrelerindeki direk nekrotizan etkisinin kanıtı olduğu düşünülmektedir (2,35-40). Sevofluran anestezisinin kardiyak hasar belirteçleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (41); sevofluran uygulanmasından sonra kardiyak troponin I, CK-MB ve miyogloblin değerlerinin artmadığı bulunmuş ve sevofluran uygulamasının miyokard hasarı ve toksisitesini gösteren belirteçler üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Karnitin kalp yetersizliği olan hastalarda egzersiz kapasitesini ve maksimum oksijen tüketimini arttırmak, halsizliği azaltmak, kas fonksiyonlarını iyileştirmek gibi yararları vardır (6,42,43). İlave olarak karnitin kronik hemodiyaliz hastalarında miyokard yağ asidi metabolizmasını ve buna bağlı bozulmuş kardiyak fonksiyonları, kardiyak aritmileri düzelttiği gösterilmiştir (6,44-46).

Zaman ile miyogloblin değerlerinin değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; ötenazi veya ölüm öncesi alınan kan örneklerinde Grup P'nin miyogloblin değerlerinin Grup S, Grup SK ve PK'e göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Grup içi yapılan değerlendirmede ise Grup P'de ölüm veya ötenazi öncesinde bazal değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Zaman ile CK değerlerinin değişimi gruplar arasında benzer iken grupların kendi içinde yapılan değerlendirmede Grup S ve Grup P'de 12. saatte bazal değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Ölüm veya ötenazi öncesi tüm gruplarda bazal değerlere göre CK yüksekliği dikkati çekse de; muhtemelen hayvan sayısının yetersiz oluşuna bağlı olarak bu durum istatistiksel anlam kazanmadı. Referans olarak aldığımız Ypsilantis ve ark.'nın (17) çalışmasında; hem propofol hem de sevofluran grubunda CK değerleri zaman ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış ve bu artışın propofol grubunda daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir. LDH değerlerinin zaman ile değişimi gruplar arasında ve grupların kendi içinde değerlendirildiğinde Grup S'de 12. saatte

bazal değerlere göre anlamlı şekilde yüksek olmasının dışında sonuçların benzer olduğu bulundu. Ancak ölüm veya ötenazi öncesi alınan kan örneklerinde karnitin tedavisi uygulanan gruplarda uygulanmayan gruplara göre LDH değerlerinin daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Ypsilantis ve ark.'nın yaptığı çalışmada (17,29) ise propofol grubunda LDH değerleri 12. ve 24. saatte bazal değerlere göre anlamlı olarak yükselmiş iken sevofluran grubunda bu artış görülmemiştir. Çalışmamızda miyogloblin değerlerinin Grup PK'de Grup P'e göre daha düşük olması ve LDH değerlerinin karnitin uygulanan gruplarda uygulanmayan gruplara göre daha düşük olması; karnitin daha önce bahsettiğimiz yağ asidi metabolizması dolayısıyla kalp ve iskelet kası hücrelerindeki enerji metabolizması üzerine olan etkilerine bağlı ortaya çıkmış olabilir.

Sevofluran veya propofol sedasyonu ile mekanik ventilatörde izlenen tavşanlarda zaman ile amilaz değerlerinin değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; ölüm veya ötenazi öncesi Grup P'de amilaz değerlerinin Grup S ve Grup SK'ne göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak anlam kazanmasa da; Grup PK'de ölüm veya ötenazi öncesi amilaz değerlerinin Grup P'ye göre daha düşük olduğu dikkati çekti. Propofol uygulanan gruplarda amilaz değerlerinin yüksekliği propofol infüzyonuna bağlanmıştır. Grup PK'de Grup P'e göre daha düşük değerler tespit edilmesi ise karnitin muhtemel koruyucu etkisine (örneğin propofolün lipid yükünü azaltıcı etkisi) bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Propofol uygulanmasına bağlı olarak pankreatit gelişebileceği bildirilmiştir (17). Propofol ve pankreatit arasındaki ilişki henüz kanıtlanamamıştır ve konu ile ilgili az sayıda çalışma ve vaka raporu mevcuttur. Propofole bağlı pankreatit patogenezi için; propofolün formülasyonuna bağlı olarak hipertrigliseridemiye yol açabileceği ve trigliseridlerin pankreasta hidrolizine bağlı olarak ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin asiner hücre ve kapillerlerde hasara neden olabileceği ayrıca pankreatik kapillerlerin şilomikronlarla tıkanarak iskemiye neden olabileceği görüşü ortaya atılmıştır (47). Asidotik durum ve yüksek serbest yağ asidi seviyelerinin kombinasyonu tripsinojeni aktive eder ve akut pankreatiti başlatabilir (47). Genel olarak hiperlipideminin pankreatite yol açabilmesi için trigliserid seviyelerinin uzun süre 1000-2000 mg/dL'nin üzerinde seyretmesi gerektiğine inanılmakta; propofolün yol açtığı geçici ve ılımlı trigliserid yükselmesinin pankreatite yol açıp açmayacağı konusu ise hala tartışılmaktadır (48,49). Tavşanlarda yaptığımız çalışmamızda da trigliserid seviyelerinin 2000 mg/dL'nin üzerine çıkması propofol grubunda diğer üç gruba göre amilaz değerlerinin daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir. Karnitin uygulanan propofol infüzyon grubunda lipidlerdeki olumlu değişiklik amilaz seviyelerinde olumlu değişikliklere neden olmuş olabilir. Sıçanlarda asetil-L-karnitin akut pankreatit gelişimini önleyebildiği gösterilmiştir. Mekanizması oksidan/antioksidan denge, nitrik oksit salınımının modülasyonu, miyeloperoksidaz aktivitesi ve akut pankreatitteki inflamatuvar olayların düzenlenmesi olduğu öne sürülmüştür (50). Çalışmamızda zaman ile lipid

profilinin değişimi gruplar arasında karşılaştırıldığında; 12. saat ve ölüm veya ötenazi öncesinde Grup P ve Grup PK'nın kolesterol değerlerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu fakat LDL değerlerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Diğer parametreler açısından tüm gruplar istatistiksel olarak benzerdi. Fakat istatistiksel olarak anlam kazanmamasına rağmen; Grup P ve Grup PK'de 12. saatte ve ölüm öncesi veya ötenazi öncesi trigliserid ve VLDL değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Yine istatistiksel olarak anlam kazanmasa da 12. saat ve ölüm veya ötenazi öncesi Grup PK'nın trigliserid ve VLDL değerlerinin Grup P'e göre daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Gruplar arasındaki bu farklılıklar propofolün lipid yüküne ve karnitin muhtemelen propofolün lipid yükünü azaltıcı etkisine bağlanmıştır. Karnitin uygulaması propofole bağlı oluşan hiperlipidemide faydalı olabilir.

Çalışmamızda sevofluran ve propofol sedasyonu alan tavşanlarda karnitin propofolün lipid yükünün bozduğu lipid profiline ve amilaz düzeylerine olumlu etkisini gösterdik. İnsanlarda propofolün gerek lipid profiline olumsuz etkisi gerekse PRIS geliştiğinde karnitin ve metabolitlerinin profilinin çalışıldığı veya karnitin replasmanının denendiği klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

İnsanlarda propofol infüzyon sendromu geliştiğinde veya başlangıcından şüphelendiğinde karnitin ve metabolitlerinin incelenmesi ve karnitin eksikliği düşünülürse karnitin replasmanı yapılması ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılarak bu konunun tartışılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Místraletti G, Donatelli F, Carli F. Metabolic and endocrine effects of sedative agents. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:312-7.
2. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: A simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-25.
3. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:291-306.
4. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-9.
5. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:404-10.
6. Hoppel C. The role of carnitine in normal ve altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003;41:4-12.
7. Evangeliou A, Vlassopoulos D. Carnitine Metabolism and Deficit – When Supplementation is Necessary? *Curr Pharm Biotechnol* 2003;4:211-9.
8. Apaydin T, Karamanlioğlu B, Pamukçu Z. Elektif sezaryen ameliyatlarında sevofluran, isofluran ve halotanin maternal ve neonatal etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1999;27:556-63.
9. Uezono S, Hotta Y, Takakuwa Y, Ozaki M. Acquired carnitine deficiency: A clinical model for propofol infusion syndrome? *Anesthesiology* 2005;103:909.
10. Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995;10:8-24.
11. Famularo G, Matricardi F, Nucera E, Santini G, De Simone C. Carnitine deficiency: Primary and secondary syndromes. *Carnitine Today*. Editörler: De Simone C, Famularo G, Landes Bioscience, Austin, TX 1997;119-61.
12. Goa KL, Brogden RN. L-Carnitine: A preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischaemic cardiac disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism. *Drugs* 1987;34:1-24.
13. Pepine CJ. The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Ther* 1991;13:2-21.
14. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Ankara: MN Medikal&Nobel Tıp Kitabevi, 2010;181-8.
15. Doi M, Takahashi T, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical stimulation. *J Clin Anesth* 1994;6:1-4.
16. De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, Zalunardo MP, Weder W, Schneider D, et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology* 2009;110:1316-26.
17. Ypsilantis P, Politou M, Mikroulis D, Pitiakoudis M, Lambropoulou M, Tsigalou C, et al. Organ toxicity and mortality in propofol-sedated rabbits under prolonged mechanical ventilation. *Anesth Analg* 2007;105:155-66.
18. Martín-Cancho MF, Lima JR, Luis L, Crisóstomo V, Carrasco-Jiménez MS, Usón-Gargallo J. Relationship of bispectral index values, haemodynamic changes and recovery times during sevoflurane or propofol anaesthesia in rabbits. *Lab Anim* 2006;40:28-42.
19. Fodale V, La Monaca E. Propofol infusion syndrome: An overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 2008;31:293-303.
20. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001;357:606-7.
21. Koch M, De Backer D, Vincent JL. Lactic acidosis: An early marker of propofol infusion syndrome? *Intensive Care Med* 2004;30:522.
22. Kill C, Leonhardt A, Wulf H. Lactic acidosis after short-term infusion of propofol for anaesthesia in a child with osteogenesis imperfecta. *Paediatr Anaesth* 2003;13:823-6.
23. Casserly B, O'Mahony E, Timm EG, Haqqie S, Eisele G, Urizar R. Propofol Infusion Syndrome: An unusual cause of renal failure. *Am J Kidney Dis* 2004;44:98-101.
24. Salengros JC, Velghe-Lenelle CE, Bollens R, Engelman E, Barvals L. Lactic acidosis during propofol–remifentanyl anaesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004;101:241-3.
25. Liolios A, Guerit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hanston P. Propofol infusion syndrome with short-term large-dose infusion during surgical anaesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005;100:1804-6.
26. Machata AM, Gonano C, Birsan T, Zimpfer M, Spiss CK. Rare but dangerous adverse effects of propofol and thiopental in intensive care. *J Trauma* 2005;58:643-5.
27. Burow BK, Johnson ME, Packer DL. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors. *Anesthesiology* 2004;101:239-41.
28. Flaishon R, Weinbroum AA, Veenman L, Leschiner S, Rudick V, Gavish M. Flumazenil attenuates development of the tolerance to diazepam after chronic treatment of mice with either isoflurane or diazepam. *Anesth Analg* 2003;97:1046-52.
29. Ypsilantis P, Mikroulis D, Politou M, Tsoukali H, Pitiakoudis M, Didilis V, et al. Tolerance to propofol's sedative effect in mechanically ventilated rabbits. *Anesth Analg* 2006;103:359-65.
30. Buckley PM. Propofol in patients needing long-term sedation in intensive care: An assessment of the development of tolerance; a pilot study. *Intensive Care Med* 1997;23:969-74.
31. Albrecht S, Ihmsen H, Suchodolski K, Frenkel C, Schüttler J. Analgo-sedation in intensive care: A quantitative, EEG-based trial with propofol 1% and 2%. *Anaesthesist* 1999;48:794-801.
32. Cohen Y, Feldinger E, Ogorek D, Weinbroum AA. Increased propofol requirement during succeeding administrations for electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth* 2004;16:282-5.

33. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: Update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anestesiol* 2009;75:339-44. Branca D, Roberti MS, Lorenzin P, Vincenti E, Scutari G. Influence of the anaesthetic 2,6-Diisopropylphenol on the oxidative phosphorylation of isolated rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1991;42:87-90.
34. Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 2000;28:172-7.
35. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five reports. *BMJ* 1992;305:613-6.
36. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: Chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 2000;46:577-81.
37. Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071-4.
38. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-8.
39. Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998;50:301-3.
40. van Straaten EA, Hendriks JJ, Ramsey G, Vos GD. Rhabdomyolysis and pulmonary hypertension in a child, possibly due to long-term high-dose propofol infusion. *Intensive Care Med* 1996;22:997.
41. Landoni G, Fochi O, Tritapepe L, Guarracino F, Belloni I, Bignami E, et al. Cardiac protection by volatile anesthetics. A review. *Minerva Anestesiol* 2009;75:269-73.
42. Famularo G, Matricardi F, Nucera E, Santini G, De Simone C. Carnitine deficiency: Primary and secondary syndromes. *Carnitine Today*. Editörler DeSimone C ve Famularo G. Landes Bioscience, Austin, TX 1997, 119-61.
43. Goa KL, Brogden RN. L-Carnitine: A preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischaemic cardiac disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism. *Drugs* 1987;34:1-24.
44. Sakurabayashi T, Takaesu Y, Haginoshita S, Takeda T, Aoike I, Miyazaki S, et al. Improvement of myocardial fatty acid metabolism through L-carnitine administration to chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999;19:480-4.
45. Suzuki Y, Narita M, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn Heart J* 1982;23:349-59.
46. Ahmad S. L-Carnitine in dialysis patients. *Semin Dial* 2001;14:209-17.
47. Türe H, Mercan A, Koner O, Aykac B, Türe U. The effects of propofol infusion on hepatic and pancreatic function and acid-base status in children undergoing craniotomy and receiving phenytoin. *Anesth Analg* 2009;109:366-71.
48. Gottschling S, Meyer S, Krenn T, Kleinschmidt S, Reinhard H, Graf N, et al. Effects of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and triglyceride levels in children. *Anaesthesia* 2005;60:660-3.
49. Jawaid Q, Presti ME, Neuschwander-tetri BA, Burton FR. Acute pancreatitis after single-dose exposure to propofol. *Dig Dis Sci* 2002;47:614-8.
50. Arafa HM, Hemeida RA, Hassan MI, Abdel-Wahab MH, Badary OA, Hamada FM. Acetyl-L-Carnitine ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;105:30-6.