

Propofol

Orhan Yılmaz

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Özet: Bu makalede, son yıllarda kısa etkili intravenöz anestetik olarak yaygın bir şekilde kullanılan propofolun özellikleri, farmakokinetiği, etkileri ve yapılan son klinik çalışmalar hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Propofol, Anestezi induksiyonu.

Propofol

Abstract: In this article on propofol, its properties, pharmacokinetics, effects, adverse reactions and recent data obtained from clinical trials were reviewed.

Key Words: Propofol, Induction of anaesthesia.

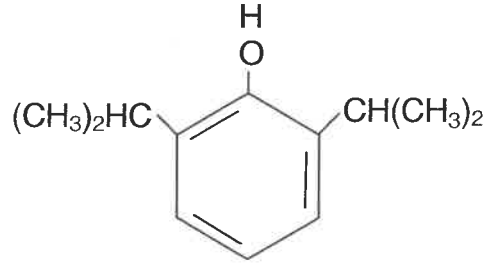
Giriş

Sağaltım indeksleri dar ilaçları içeren anestetikler, değişik özellikleri nedeniyle ve yapılacak cerrahi girişimin türüne göre biri, diğerine tercih edilir. Bu nedenle değişik özelliğe sahip yeni ilaçlar kullanıma sunulmaktadır. Bu makalede son yıllarda beşeri hekimlikte yaygın olarak kullanılan ve veteriner anestezi uygulamalarında yeni yeni kullanımına başlanan propofol hakkında, toplu bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Özellikleri

Kimyasal yönden barbitürlara benzemeyen, steroid, imidazol veya eugenol olan ve yapısal formülü Şekil 1' de verilen propofolun kimyasal ismi 2, 6-diisopropyl phenol' dür. Molekül ağırlığı 178 olan ilaç, renksiz veya saman sarısı renkte olup, suda az çözünür ve sudaki pKa değeri 11' dir (1).

İlk dönemlerde cremophor EL ile hazırlanan solüsyonu histamin salınımına neden olduğundan, bugün kullanılmamaktadır. Köpeklerde yapılan bir çalışmada (2) cremophor El formülasyonu bir hafta içinde ikinci kez verildiğinde, tüm köpeklerde anaflaktik reaksiyonlara yol açmış ve plazma histamin konsantrasyonlarında önemli artışlara neden olmuştur. Bu nedenle, günümüzde hazırlanan sulu emülsiyonu % 1 propofol, % 10 soya yağı, % 2.25 gliserid ve % 1.2 yumurta fosfatı içermektedir (1, 2).



Şekil 1. Propofol'un yapısal formülü.

Farmakokinetik

Sadece intravenöz yolla uygulanan propofol, beyni de içine alan santral kompartmana çok hızlı yayılan lipofilik bir ilaçtır. Hızlı yayılımı, ilacın kısa etkili induksiyon anesteziği olarak değerlendirilmesini sağlar. Propofol, iv uygulamayı takiben 20-40 saniye (sn) içinde hızlı bilinç kaybına neden olur. Tek doz uygulamasından sonra plazma konsantrasyonları, beyin ve diğer iyi perfüze olan organlardan, daha az perfüze olan organlara doğru tekrar yayıldığından hızla azalır. Bu yeniden dağılım tiyopentale benzerse de, propofolun metabolizma hızı tiyopentale göre 10 kat daha fazla olduğundan uyanma daha çabuk olur (3). Ortalama kan-beyin dengesi yarı ömrü, sadece 2.9 dakika (dk) olarak hesaplanmıştır (4). En yüksek kan propofol konsantrasyonu induksiyondan sonraki 2-15 dk'da maksimale (8-30 µg equiv/ml) ulaşır (5).

Propofol karaciğerde glukuronid veya sülfat metabolitlerine konjuge olur ve bunlar idrarla atılır. Rat

ve köpeklerde safra ile atılım biraz enterohepatik siklus ve sonra sülfat konjugasyonu ile meydana gelse de, bu herhangi bir klinik etkiye yol açmaz (3). İlaç klerensi ve metabolitlerin profilleri türlere göre farklılık gösterir. At ve tavşanlarda konjugasyonun yanısıra isopropyl grubun hidrosilasyonu da şekillenir (3,5). ¹⁴C-propofolun subaneztezis dozunun (0.47 mg/kg) uygulamasını takiben, verilen dozun sadece % 0.3' ü değişmemiş ilaç olarak idrarda bulunur. Radyoaktif dozun yaklaşık % 60' ı, 2,6-diisopropyl 1,4-quinol'un 1- ve 4-glukuronid ve 4-sülfat konjugatları olarak idrara ekskrate edilir ve geri kalanlar, propofol glukuronidlerinden oluşur (4). Kloramfenikol uygulamasından 30 dk sonra 10 mg/kg dozda iv bolus şeklinde propofol uygulanan veya 2 saat süreli 0.4 mg/kg.dk⁻¹ dozda infüzyon yapılan tazılarda, kloramfenikolün belirgin etkileri arasında yarılanma ömrünün uzaması (% 20), azalan klerens (% 45) ve uyanma indilerinin uzaması (% 768-946) olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, tazılarda propofol anestezisinden uyanma ve klerensinde sitokrom P-450 metabolik yolunun büyük öneme sahip olduğunu göstermiştir (6).

Keçilerde propofolun ortalama eliminasyon süresi kısadır (15.5 dk); kararlı durumda yayılma hacmi 2.56 L/kg ve klerens hızı 275 ml/dk.kg olarak belirlenmiştir (7). Propofolun klerensi tüm türlerde hızlıdır; rat, köpek ve domuzlarda her dakika için yaklaşık 30-80 ml/kg arasında değişirken, tavşanlarda yaklaşık 340 ml/kg' dır (8). Morgan ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada, 9 saatten fazla süren sürekli propofol infüzyonu uygulanmış 7 hastada ilacın eliminasyon yarı ömrünün değerlerinin 13.1- 44.7 saat, sistemik klerens değerlerinin 1.02-1.63 L/saat⁻¹ ve yayılma hacminin 1390-3940 L arasında değiştiği belirlenmiştir. Cambell ve arkadaşlarının (10) 3 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada ise, 42 saati aşan örnekleme periyoduyla hesaplanan eliminasyon yarı ömrünün 55.6 saat, yayılma hacminin 1370 L ve sistemik kan klerensinin 1020 ml/dk⁻¹ olduğu saptanmış ve bu sonuçların kısa süreli kan örnekleme çalışmalardan (8-12 saat) elde edilen sonuçlardan farklı olduğu ileri sürülmüştür.

Propofolun plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek olup (% 97-99), yaşlı ve gençlerde aynıdır. Çoğu türde ilaç kanım şekilli elementlerine bağlanır (4,8). Farklı olarak 65-80 yaş arası 12 hastada yapılan çalışmada (11), ortalama kan propofol konsantrasyonu gençlere göre yaşlı hastalarda daha yüksek bulunmuş, fakat bu fark anestezinin indüksiyonundan sonraki ikinci dakikada çok belirgin hale gelmiştir. Propofolun klerensi yaşlılarda 1.44 L/dk⁻¹, gençlerde 1.79 L/dk⁻¹; santral kompartman hacmi yaşlılarda 19.6 L, gençlerde ise 26.3 L olarak hesaplanmıştır. Reid ve Nolan (12) yaptıkları araştırmanın sonuçlarına göre, genel anestezi propofol ile sürdürülecekse, yaşlı köpeklerde daha düşük dozların tercih edilmesi gerektiğini ileri

sürmektedirler. Yayılma hacmi, klerens ve yarılanma ömürleri yönünden, dişi ve erkekler arasında da önemli bir fark bulunamamıştır (4).

Propofolun plasentaya geçtiği, fakat sağlıklı yeni doğanlar üzerinde önemsenmeyecek düzeyde etkisi olduğu bildirilmiştir. Sezaryen operasyonları için gerçekleştirilen genel anestezi propofolun, fötüs üzerinde sağlık açısından riskinin bulunup bulunmadığını belirlemek için daha çok çalışmaya gerek olduğu belirtilmiştir (13).

Etkileri ve anestezi değeri

İnsanlarda gerçekleştirilen propofol anesteziinde, 20-40 sn' de bilinç kaybolmaktadır. Bayhan ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada premedikasyonsuz olarak 2 mg/kg propofol uygulamasını takiben artroskopi, laparoskopi ve probe küretaj olguları gibi küçük cerrahi işlemler uygulanmış (n=20) ve propofol ile indüksiyon süresinin 7 dk olduğu belirlenmiştir. Olguların hiçbirinde aritmi ve diğer EKG değişikliklerine rastlanmamıştır. Aynı araştırmacıların etomidatla karşılaştırmalı olarak yaptığı diğer bir çalışmada (15), propofol ile indüksiyonun daha hızlı ve sakin olduğu, anestezi uyanmanın daha çabuk ve yan etkilerinin çok daha az olduğu, sistolik ve diastolik basınçta anlamlı düşmelere rastlandığı, kalp hızında değişiklik olmadığı belirtilmiştir. 0.5 mg atropin ve 10 mg diazepamla premedike edilmiş ve kısa süreli cerrahi işlem yapılan 20 hastada, propofolun anestezi indüksiyonu ve idamesindeki değerinin araştırıldığı çalışmada (16), 1.83 mg/kg dozda propofol ile ortalama anestezi süresi 19 dk olarak belirlenmiştir. Kalp atım hızında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Propofolun, tiyopentalin aksine antikonvülzan etkileri bulunmamaktadır. 2 mg/kg doz ile insanların sistolik kan basınçlarında % 30 azalma meydana gelmekte; ilaç, sağlıklı bireylerde serebral kan akımının % 26-51 oranında azalmasına ve serebrovasküler direncin ise % 51-55 oranında artmasına neden olmaktadır (17). Propofol arterial kan basıncını azaltır; neden olduğu vazodilatasyon, doza bağlı olarak miyokardiyal kontraktilitenin depresyonu gibi sistemik vasküler direncin düşmesine önderlik eder. Negatif inotrop ve vazodilatatör etkiler gözlenir ve uzmanlar, ilacın aşırı sıvı kaybı olan hastalarda kullanımını önermezler. Bazı hastalarda bradikardi de gözlenir ve bu durum, aynı anda kullanılan vagomimetik ilaçlar tarafından daha da belirginleştirilir (3). Geriatrik hastalar üzerinde isofluran, alfentanil-metohexitan ve propofol ile karşılaştırmalı yapılan özafagoskopik cerrahi işlemlerde, yalnızca propofolun arterial kan basıncı ve kalp hızında şekillenen geçici artışları önlediği bildirilmiştir (18). 25 insanda yapılan bir çalışmada (19), 2.5 mg/kg doz da uygulanan propofolun ortalama arter basıncında % 17 ve kalp atım hızında % 55 oranında düşüşler meydana getirdiği belirlenmiş;

olguların % 84' ünde ağrılı uyarana karşı reaksiyon bakımından propofolun yeterli bir sedasyon ve analjezi sağlamadığı bildirilmiştir.

Cerrahi işlemlerde entübasyonun yol açtığı uyarıcı etki, her zaman göziçi basıncını artıran önemli bir faktördür. Göziçi basıncının yüksek olduğu ve yükselme eğilimi bulunan hastalarda propofol ve vekuronyum kombinasyonunun uygun olduğu sonucuna varılan çalışmada (20), propofolun göziçi basıncında % 30' lara varan düşme sağladığı, tiyopental grubunda ise bu oranın % 12' de kaldığı saptanmıştır. Benzer bir çalışma (21), propofol ile yapılan indüksiyonda göziçi basıncı ve kan basıncının tiyopentale oranla daha fazla düşme gösterdiği, entübasyondan sonra aynı parametrelerdeki artışın propofol grubunda daha az olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlara göre enjeksiyonun ağrılı olması dışında, propofolun tiyopentale göre oftalmik cerrahide daha iyi bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır.

Klinik pratikte plazma kortizol konsantrasyonları, anestezi uygulanmış cerrahi hastalarda düşer. Tek doz propofol (2.5 mg/kg), ACTH veya cerrahi strese karşı kortizol ve aldosteronun salgılanmasını engellemez. Fakat aynı doz indüksiyonu takiben 4.4 mg/kg⁻¹/saat⁻¹ oranında infüzyon yapıldığında, anestezinin indüksiyonundan 30 dk sonra plazma konsantrasyonunda geçici bir azalma meydana gelse de, klinik pratikte sorun olmadığı görülür (17). Propofol, kobay adrenal hücre kültüründe in vitro olarak ACTH' un neden olduğu kortizol üretimini inhibe etmede, etomidattan yaklaşık 1000 kat daha az güçlüdür. İzole sıgır adrenokortikal hücreler kullanılarak yapılan in vitro çalışmalarda ise propofol, kortizol üretimini etkilememiştir (17,22).

Propofolun koagülasyona etkisinin bulunduğunu, yapılan çalışmalar belirleyememiştir. Ayrıca, kreatinin ve BUN testlerinin sonuçlarına göre, propofolun böbrek fonksiyonları üzerinde istenmeyen etkileri bulunmamaktadır. Propofol ve nitroz oksit ile genel anestezi sonrası 15 gün kadar AST, ALT veya alkalin fosfataz gibi karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik görülmemiştir (3,17).

Değişik hayvan türlerinde propofol ile yapılmış çalışmalar da bulunmakta ve veteriner hekimliğinde yeni bir seçenek olarak tercih edilmektedir. 290 köpek ve 207 kedi üzerinde yapılan bir çalışmada (23), premedikasyon yapılmaksızın propofolun indüksiyon dozları ortalama 6.55 mg/kg ve 8.03 mg/kg olarak belirlenmiştir. Bir trunkilazanla premedikasyonu takiben bu dozlar sırasıyla, 4.5 mg/kg ve 5.97 mg/kg' a düşmüş ve anestezi metoduna göre uyanma sırasıyla 23-40 dk 27-38 dk arasında olmuştur. Weaver ve Raptopoulos' un (24) 89 köpek ve 13 kedide yaptığı bir araştırmada asepromazin, papaverin, diazepam gibi değişik ilaçlarla premedikasyondan sonra, indüksiyon propofol ile gerçekleştirilmiş ve anestezi halotan,

isofluran gibi değişik uçucu anesteziklerle sürdürülmüştür. Propofolun köpeklerdeki ortalama indüksiyon dozları premedikasyon yapılmış ve yapılmamışlarda sırasıyla 3.6 mg/kg ve 5.2 mg/kg; kedilerde ise 5 mg/kg ve 5.3 mg/kg olarak belirlenmiştir. Premedikasyonun uyanma zamanını etkilemediği, yan etki oranının çok düşük olduğu ve birlikte kullanılan ilaçlar arasında bir geçimsizlik gözlenmediği bildirilmiştir. Ksilazin (05 mg/kg) ve ketamin (10 mg/kg) ile premedikasyondan sonra, 6 mg/kg dozda propofol uygulanmış kedilerde görülen kardiyovasküler değişiklikler arasında, santral venöz basınçta ve kalp hızında artış saptanmıştır. Anestezinin indüksiyonundan sonra solunum hızında azalma, uyanma döneminde ise artma belirlenmiştir. Anestezi 47 dk sürmüş ve uyanma periyodu 10 dk' da gerçekleşmiştir (25). 39 köpek ve 30 kedide propofol ile yapılan anestezide köpek ve kedilerin % 11.6' sı geçici heyecan fenomeni (nistagmus, opistotonus, ayakların oynaması, fokal kas seğirmesi) göstermişler; yapılan premedikasyon, ortaya çıkan bu belirtilerin insidansını azaltma eğiliminde olmuştur. Ayrıca ortaya çıkan belirtiler, derhal uygulanan inhalasyon anesteziklerle ortadan kaldırılmıştır (3). Elazığ' da köpeklerle yapılan bir çalışmada (26), premedikasyon yapılmaksızın propofolun indüksiyon dozu 6.8 mg/kg ve anestezi süresi 12 dk; atropin ve ksilazin ile premedikasyonu takiben propofolun indüksiyon dozu ise 4.6 mg/kg ve anestezi süresi 32 dk olarak bulunmuştur. Beagle ırkı köpeklerde atropin, medetomidin ve propofol infüzyonu yapılmış ve bu uygulamada propofolden sonra apne görülmemiştir. Analjezi 60 dk' lık infüzyon boyunca güçlü ve kalıcı olmuş; bu kombinasyonun Beagle ırkı köpeklerde güvenli bir anestezi sağladığı sonucuna varılmıştır (27). Aynı araştırmacıların Beagle ırkı köpeklerle yaptığı bir başka çalışmada (28), 2-4 mg/kg arasındaki dozlarda propofolun endotrakeal intübasyon için yeterli olmadığı ve intübasyon için medetomidinle güvenli ve etkili bir kombinasyon yapılması gerektiği bildirilmiştir. Köpeklerde ketamin, propofol veya fentanil anestezisinde premedikan olarak medetomidinin etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada (29), hemodinamiklerde değişmeler ve uyanma kalitesi göz önüne alındığında, medetomidinin diğerlerine oranla propofol ile daha kaliteli bir anestezi sağladığı belirlenmiştir. Premedikasyon yapılmış 6 tazi ile 7 adet değişik ırk köpekler propofol ile anestezi edilerek ve 0.4 mg/kg/dk oranında infüzyonla 60 dk anestezi sürdürüldüğünde, tazıların infüzyonun kesilmesinden 63 dk sonra, diğer köpeklerin ise bu sürenin yarısı sürede ayağa kalktıkları; propofolun tazı için de güvenli bir indüksiyon anestezisi olduğu ileri sürülmüştür (3). 5 mg/kg giriş dozundan sonra 0.4 mg/kg/dk oranda propofol uygulanan köpeklerde hafif bir anestezi gerçekleşmiş; isoflurana oranla propofol ile anestezide alınan köpeklerin daha yüksek sistemik vasküler dirence bağlı olarak, sistemik arter

basınçlarının yükseldiği bildirilmiştir. Propofol ile anestezi induksiyonu boyunca, apne ve siyanoz gelişmiş; anestezinin sonunda ekstübasyon süresi ortalama 13.5 dk olarak belirlenmiştir. Sonuçta propofol infüzyonu boyunca ventilasyon desteğinin sağlanması önerilmiştir (30). Propofol ile induksiyondan sonra isofluranla sürdürülen anestezi altında 141 köpeğe sezaryen operasyonunun uygulandığı çalışmada (31), propofol-isofluran verilen köpeklerin yavrularındaki yaşama oranı, epidural anesteziyle sezaryen yapılanlara benzer; fakat tiyopentalle induksiyon yapılanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle propofol-isofluran anestezi seçeneğinin, köpeklerin sezaryen operasyonlarında çok uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Koyunlarda yapılan bir çalışmada (32), propofolun ortalama induksiyon dozu 6.63 mg/kg ve idame dozu 0.49 mg/kg⁻¹/dk⁻¹, anestezi süresi 45 dk olarak belirlenmiş ve ayağa kalkma 14.5 dk' da gerçekleşmiştir. Diğer grupta propofolun 3 mg/kg bolus enjeksiyonu ile induksiyon sağlanarak halotanla anestezi sürdürülmüştür. Propofol ile anestezi edilen koyunlar yüksek kalp hızı, diastolik kan basıncı ve venöz oksijen basıncına; özellikle 30. dk' da ise düşük CO₂ basıncına sahiptirler. Bu çalışmada, propofolun koyunlarda etkili bir anestetik olduğu sonucuna varılmıştır. Propofol ile koyunlarda yapılan anestezi çalışmasında kalp vurumları % 5 oranında azalmış, fakat ortalama kan basıncı % 4 artmıştır. Karaciğer kan akımı % 15, total vücut oksijen tüketimi % 40 azalmış; böbrek kan akımı değişmeden kalmıştır (33). Gaynor ve arkadaşlarının (34) isofluranla karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmada, gebeliklerinin 115. gününde 5 koyuna bir saat boyunca propofol infüzyonu yapılmış; anesteziye alınmış koyunların tümünde isofluran grubuna göre daha yüksek kalp hızı, yüksek arterial basınç ve yüksek kardiyak indekse sahip oldukları belirlenmiştir. Uterus arterial kan akımında, umbilikal venöz akımda ve diğer ölçülebilir değerlerde herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu nedenle isofluranla anesteziye göre propofol infüzyonlarının, belirgin bir şekilde daha yüksek düzeyde maternal hemodinamikleri devam ettirdiği sonucuna varılmıştır.

Genel anestezi amacıyla 2, 4 ve 8 mg/kg dozlarda propofol verilen atlarda (n=6), her üç dozda da paddling limb hareketleri görülmüş; göğüs üzerine yatış süreleri dozla ilişkili olup, 2 mg/kg dozda 15 dk, 4 mg/kg dozda 31 dk ve 8 mg/kg dozda 47 dk olarak belirlenmiştir. Yatma sırasında kalp hızının arttığı ve solunum hızının azaldığı görülmüştür. Premedikasyon yapılmaksızın, propofolun tek anestetik olarak atlarda rutin kullanımı önerilmemiştir (35). 3-10 günlük 6 tayınlı ksilazinle premedikasyonundan sonra 2.4 mg/kg dozda propofol ile induksiyonun yapıldığı ve anestezinin 0.3 mg/kg/dk doz ile sürdürüldüğü bir çalışmada (36), anestezi süresi ortalama 79 dk, induksiyon zamanı 34

sn olarak belirlenmiştir. Kas gevşemesinin anestezi süresince iyi olduğu, bunun yanında kan basıncında artış ve 45. dk' ya kadar hafif bir solunum asidozu gözlenmiştir. Uyanma 27 dk' da gerçekleşmiş ve taylar 10 dk içinde emmeye başlamışlardır. Midilli atlarda yapılan bir çalışmada (37) propofolun tek başına kullanıldığı zaman ortaya çıkan solunum depresyonu ve arterial hipotansiyondan kaçınmak için ketamin ile birlikte uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Propofolun, hızla yayılan ve hızla dokulardan uzaklaştırılan bir ajan olduğu için, atlarda da anestetik olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (38).

Lamalara propofol ile induksiyondan sonra bir saat süreyle 0.2 mg/kg dk ve 0.4 mg/kg/dk dozlarda infüzyon yapılmış; ilk dozun derin anestezi için çok düşük olduğu belirlenmiştir. İkinci doz ise hafif bir kardiyovasküler depresyon dışında, yan etki görülmeyen yeterli bir anestezi sağlamıştır. Her iki dozdan sonraki 3-60 dk arasında PaCO₂ ve kalp vurumu artmış, arterial pH ve PaO₂ azalmıştır. Ayağa kalkma ilk grupta 11 dk' da, ikinci grupta ise 22 dk' da gerçekleşmiştir (39).

Tavuklarda 4.5 ve 9.7 mg/kg dozlarda propofol ile yapılan bir çalışmada (40), aritmiler 14 tavuğun 13' ünde görülmüş; induksiyon ve anestezinin sürdürülmesi sırasında belirgin bir hipoksemi ile solunum ve kardiyovasküler depresyon ortaya çıkmıştır. İndüksiyon dozunun üç katının öldürücü olması nedeniyle, kanatlılarda propofolun dar bir terapötik indekse sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Anabilim Dalımızda yapılan bir yüksek lisans tezi çalışmasında (41), premedikasyon yapılmaksızın 4 mg/kg dozda propofol ile tavuklarda anestezi süresi ortalama 8.5 dk olarak belirlenmiş; anestezi sırasında apne görülmemiş ve anesteziye uyanmanın sorunsuz olduğu gözlenmiştir.

Yabani hindilerde anestezinin induksiyonu ve idamesi için propofolun etkili bir ilaç olduğunun belirlendiği bir çalışmada (42), 10 adet yabani hindiye 5 mg/kg dozda propofol uygulamasından 20 sn sonra, 30 dk süreyle 0.5 mg/kg⁻¹/dk⁻¹ oranında infüzyon yapılmış; uygulamanın 10-30 sn' lerinde apne şekillenmiş ve 4. dk' da solunum hızı belirgin oranda düşmüştür. Ortalama arterial basınç, anestezinin 15. dk' sından sonra % 30 azalmış; induksiyondan sonraki 5. dk' da biri ve 15. dk' da diğeri olmak üzere iki hindide geçici hipoksemi gelişmiştir. Anesteziye uyanma, tüm hindilerde sorunsuz olmuş ve ayağa kalkma, infüzyonun durdurulmasını takiben 11. dk' da gerçekleşmiştir.

Bir peçeli baykuşun kısa süreli operasyonu için 4 mg/kg dozda propofol ile induksiyonu takiben 0.5 mg/kg/dk oranında infüzyonla anestezi sürdürülmüş; anestezi sırasında ortalama kan basıncı 148 mmHg'dan 130 mmHg' ya düşmüş; kan gazları normal düzeylerde kalmış, komplikasyona rastlanmamış ve uyanma tam ve sorunsuz gerçekleşmiştir (43).

Propofol, domuzlarda arterial basınçta tiyopentalin oluşturduğuna benzer bir azalma meydana getirir. Bronkomotor tonda ve gastrointestinal motilitede, herhangi bir etkiye sahip olduğu belirlenmemiştir (17).

Propofol ile anesteziye alınan laboratuvar hayvanlarından tavşanda anestezi süresi 5 dk, ratta ise 8 dk olarak bildirilmiştir (5).

İstenmeyen etkiler

Propofol ile anestezide en sık ortaya çıkan istenmeyen etkiler enjeksiyon sırasında ağrı ve indüksiyon sırasında görülen apnedir. Enjeksiyon sırasında ağrıdan kaçınmak için, ilaç daha büyük damarlara uygulanmalıdır. Anestezinin indüksiyonu sırasında görülen apne genelde 60 sn'den daha az sürer ve vakaların yaklaşık % 14'ünde ise eksitator etkiler gözlenmiştir (22). Apnenin süresi ve diğer etkiler, yapılan çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. Atropin-diazepam premedikasyonundan sonra 2 mg/kg dozda 15 dk süren propofol anestezisi çalışmasında (44), hastaların % 35'inde 30 sn süren apne gözlemlendiği bildirilirken, aynı maddelerle premedikasyondan sonra 1.83 mg/kg dozda propofol ile insanlarda yapılan başka bir çalışmada (16), hastaların tümünde 72 sn süren apne görülmüştür. Tiyopental ile karşılaştırmalı olarak 50 çocukta yapılan propofol anestezisi araştırmasında (45), propofol verilen çocukların % 68'inde apne (tiyopental grubunda % 60), % 16'ında enjeksiyon yerinde ağrı (tiyopental grubunda % 40), % 32'inde çabuk sonlanan kasılmalar şeklinde istemsiz hareketler (tiyopental grubunda % 14) görülmüş; her iki ilacın da sistemik arter basıncında düşmelere neden olduğu bildirilmiştir. Yine insanlarda anestezi sonrası dönemde % 35 oranında ağız-boğaz kuruluğu gözlemlendiği belirtilmiştir (14).

Köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada (46), propofol 6.5 mg/kg dozda ve 20 mg/sn hızda verilmiş, daha sonra üç gün arayla ve dozlar 2.5 mg/kg artırılarak uygulama tekrarlanmıştır. Apne tüm köpeklerde ciddi bir yan etki olarak ortaya çıkmış; apnenin süresi köpekler arasında değişkenlik göstermiş, fakat apnenin ortaya çıkma sıklığı 14 mg/kg'dan yüksek dozlarda doza bağlı olarak artmıştır. Bu çalışmada, özellikle propofolun hızlı verildiğinde potansiyel bir yan etki olarak solunum depresyonu ve apnenin, beklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. On iki köpek üzerinde yapılan başka bir çalışmada (47) ise propofol ile indüksiyon sırasında apne görülmediği bildirilmiştir.

13

Sonuç

Klinik çalışmaların sonuçlarının desteği altında, veteriner cerrahi pratiğinde yeni bir seçenek olarak yerini almaya başlayan propofol hakkındaki bu bilgiler, araştırmacılara ve hekimlere yararlı olacaktır kanısıyla özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sear JW: Continuous of hypnotic agents for maintenance of anaesthesia. Ed. B Kay : Total Intravenous Anaesthesia. 21th ed. (Elsevier, Ireland), p.40, (1991).
2. Glen JB, Hunter SC: Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35868, Br J Anaesth 56: 617-625, (1984).
3. Duke T: A new intravenous anesthetic agent: propofol, Can Vet J 36: 181-183, (1995).
4. Kanto J, Gepts E: Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol, Clin Pharmacokinet 17: 308-326, (1989).
5. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, et al : Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol, Xenobiotica 21: 1243-1256, (1991).
6. Mandsager RE, Clarke CR, Shawley RV, Hague CM: Effects of chloramfenicol on infusion pharmacokinetics of propofol in greyhounds, Am J Vet Res 56: 95-99, (1995).
7. Reid J Nolan AM, Welsh E: Propofol as an induction agent in the goat: a pharmacokinetic study, J Vet Pharmacol Therap 16: 488-493, (1993).
8. Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ: The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals, Xenobiotica 22: 369-375, (1993).
9. Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP: Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion, Br J Clin Pharmac 30: 144-148, (1990).
10. Campbell GA, Morgan DJ, Kumar K, Crankshaw DP: Extended blood collection period required to define distribution and elimination kinetics of propofol, Br J Clin Pharmac 26: 187-190, (1988).
11. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimma WS: Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients, Br J Anaesth 60: 146-150, (1988).
12. Reid J, Nolan AM: Pharmacokinetics of propofol as an induction agent in geriatric dogs, Res Vet Sci 61: 169-171, (1988).
13. Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, et al: Intravenous propofol during cesarean section : placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study, Anesthesiology 71: 827-834, (1989).
14. Bayhan N, Güzeldemir ME, Önder S: Küçük cerrahi girişimlerde anestezi indüksiyonunda ve idamesinde propofol, Türk Anest Reanim Cem Mec 17(S1): 202-205, (1989).
15. Bayhan N, Güzeldemir ME, Önder S, Dağlı G: Küçük cerrahi girişimlerde anestezi indüksiyonu ve idamesinde propofol ve etomidatın karşılaştırmalı olarak incelenmesi, Türk Anest Reanim Cem Mec 18: 91-94, (1990).
16. Şentürk Y, Tanrıverdi B, Tomatır E, Bağcılar İ: Propofol ile kısa süreli anestezinin indüksiyonu ve idamesi, Türk Anest Reanim Cem Mec 17(S1): 206-210, (1989).
17. Sebel PS, Lowdon JD: Propofol: a new intravenous anesthetic, Anesthesiology 71: 260-277, (1989).
18. Oikkonen M: Anaesthesia for geriatric oesophagoscopy: isoflurane vs, alfentanil-methohexitone vs, propofol, Acta Anaesthesiol Scand 36: 195-200, (1992).
19. Sun S, Köse Y, Özkoca S, ve ark : Propofol ile indüksiyon, Türk Anest Reanim Cem Mec 17(S1): 199-201, (1989).
20. Keçik Y, Tüzüner F, Bulucu P, Yörükoğlu D: İndüksiyonda tiyopental ve propofolün göziçi basıncına etkileri, Türk Anest Reanim Cem Mec 17(S1): 241-243, (1989).
21. Ramazanoğlu A, Ertok E, Yücel İ, ve ark: Propofolün göziçi basıncı ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin

- tiyopenton ile karşılaştırılması, Türk Anest Rean Cem Mec 17(S1): 236-240, (1989).
22. Langley MS, Heel RC: Propofol : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic, Drugs 35: 334-372, (1988).
 23. Morgan DWT, Legge K: Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic in cats and dogs, Vet Rec 14: 31-33, (1989).
 24. Weaver BMQ, Raptopoulos D: Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol, Vet Rec 23: 617-620, (1990).
 25. Portella LV, Natalini CC, Toledo EC, et al: Cardiovascular and respiratory effects of anaesthesia with propofol in cats previously treated with xylazine/ketamine. Ciencia Rural 26: 223-227 (Vet Bull 1998; 68 : Abstr No 561), (1996).
 26. Canpolat İ, Karabulut E, Günay C: Köpeklerde propofol ile anestezi, F Ü Sağl Bil Derg 11: 333-336, (1997).
 27. Thurman C, Ko JCH, Benson GJ, et al : Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs, Am Vet Res 55: 363-367, (1994).
 28. Thurman C, Tranquilli WJ, Ko JCH, et al : Clinical appraisal of propofol as an anesthetic in dogs premedicated with medetomidine, Canine Pract 20: 21-25, (1995).
 29. Hellebrekers LJ, Sap R: Medetomidine as a premedicant for ketamine, propofol or fentanyl anaesthesia in dogs, Vet Rec 140: 545-548, (1997).
 30. Keegan RD, Green SA: Cardiovascular effects of continuous two-hour propofol infusion in dogs comparison with isoflurane anaesthesia, Vet Surgery 22: 537-543, (1993).
 31. Funkquist PME, Nyman GC, Löfgren AMJ, et al: Use of propofol-isoflurane as an anesthetic regimen for cesarean section in dogs. JAVMA 211: 313-317, (1997).
 32. Lin HC, Purohit RC, Powe TA: Anaesthesia in sheep with propofol or with xylazine-ketamine followed by halothane, Vet Surgery 26: 247-252, (1997).
 33. Mather LE, Selby DG, Runciman WB: Pharmacology of propofol, Anaest Intens Care 15: 112-113, (1987).
 34. Gaynor JS, Wertz EM, Alvis M, Turner AS: A comparison of the haemodynamic effects of propofol and isoflurane in pregnant ewes, J Vet Pharmacol Therap 21: 69-73, (1998).
 35. Mama KR, Steffey EP, Pascoe PJ: Evaluation of propofol as a general anaesthetic for horses, Vet Surgery 24: 188-194, (1995).
 36. Matthews NS, Chaffin MK, Erickson SW, Overhulse WA: Propofol anaesthesia for non-surgical procedures of neonatal foals, Equine Pract 17: 15-20, (1995).
 37. Flaherty D, Reid J, Welsh E, et al: A pharmacodynamic study of propofol or ketamine infusions in ponies undergoing surgery, Res Vet Sci 62: 179-184, (1997).
 38. Lüders C, Ahumada F, Baroni E, et al: Pharmacokinetic study of propofol in horses, Vet Bull 68: 1442, Abstr No 8998, (1998).
 39. Duke T, Egger CM, Ferguson JG, Frketic MM: Cardiopulmonary effects of propofol infusions in llamas, Am J Vet Res 58: 153-156, (1997).
 40. Lukasik VM, Gentz EJ, Erb HN, et al: Cardiopulmonary effects of propofol anaesthesia in chickens (Gallus gallus domesticus), J Avian Med Surgery 11: 93-97, (1997).
 41. Ceren G : Tavuklarda Propofol Anestezisi, (Yüksek Lisans Tezi), YYÜ Sağl Bil Enst (savunulmamış tez sonuçları).
 42. Schumacher J, Citino SB, Hernandez K, et al: Cardiopulmonary and anesthetic effects of propofol in wild turkeys, Am J Vet Res 58: 1014-1017, (1997).
 43. Mama KR, Phillips LG, Pascoe P: Use of propofol for induction and maintenance of anaesthesia in a barn owl (Tyto alba) undergoing tracheal resection, J Zoo Wildlife Med 27: 397-401, (1996).
 44. Tüzüner F, Keçik Y, Bilgin S, Özdemir Ş: Anestezi induksiyonu ve devamlılığında propofol, Türk Anest Rean Cem Mec 17(S1): 211-213, (1989).
 45. Altan A, Yaşar F, Gürpınar İ: Çocuklarda propofol ve tiyopentonun induksiyon ajanı olarak karşılaştırılması, Türk Anest Rean Cem Mec 17(S1): 222-225, (1989).
 46. Muir WW, Gadawski JE: Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs, Am J Vet Res 59: 157-161, (1998).
 47. Bufalari A, Miller SM, Giannoni C, Short CE: The use of propofol as an induction agent for halothane and isoflurane anaesthesia in dogs, J Am Anim Hosp Assoc 34: 84-91, (1998).

Yazışma Adresi:

Orhan Yılmaz
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
VAN-TÜRKİYE