

ARAŞTIRMA

Sıçan karaciğeri üzerine tiyopental sodyum ve propofolün etkileri
The effects of thiopentone sodium and propofol on rat liver

Dilek Bayram¹, Meral Öncü¹, Nurten Özçelik²,

Hacı Ramazan Yılmaz³, Efkan Uz⁴, Alpaslan Gökçimen⁵, Meltem Özgöçmen¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Isparta, Türkiye.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Isparta, Türkiye.

³Mevlana Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye.

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Isparta, Türkiye.

⁵Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Aydın, Türkiye.

Özet

Amaç: Bu çalışma sıçan karaciğeri üzerine cerrahi operasyonlarda kullanılan intravenöz anestezi ajanlarından propofol ve tiyopental sodyumun histopatolojik ve biyokimyasal etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal-Metot: Çalışmamızda deney grupları kontrol (n=9), propofol (n=9) ve tiyopental sodyum (n=9) olarak 3'e ayrılmıştır. Propofol (20 mg / kg / gün) intraperitoneal (ip) yolla ve tiyopental sodyum (60 mg / kg / gün, ip) bir gün ara ile 20 gün boyunca uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmanın sonunda, karaciğer dokuları histopatolojik ve biyokimyasal analizler için alınmıştır. Propofol verilen grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Malondialdehit (MDA) düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği görülmüştür. Biyokimyasal bulgulara paralel olarak histolojik kesitlerde de önemli yapısal değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişiklikler, hepatosit dejenerasyonu, vasküler konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve safra kanalı proliferasyonu şeklindedir. Tiyopental sodyum uygulanan grupta da MDA düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Superoksit Dismutaz (SOD) ve Katalaz (CAT) aktivite değerleri hem propofol hem de tiyopental sodyum grubunda artış göstermiştir. Dolayısıyla bu gruplarda oluşan antioksidan savunma sistemi MDA'nın yükselmesi ile lipid peroksidatif hasarı engelleyememiştir. Ayrıca, tiyopental sodyum grubunda da hepatosit dejenerasyonu, vasküler konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi histolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Tartışma: Sonuç olarak bu intravenöz anestezi ajanlarının doza bağlı olarak karaciğer dokusunda hasar meydana getirdiğini söyleyebiliriz. Bu nedenle ameliyatlarda kullanılırken dozuna ve uygulama süresine dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Propofol, Tiyopental Sodyum, Karaciğer, Oksidatif Hasar.

Abstract

Objective: This study was conducted to investigate the histopathological and biochemical effects of propofol and sodium thiopental, which are intravenous anesthetics used in surgical operations on rat liver.

Material-Method: There were three study groups each consisting of nine animals: Control (n=9), propofol (n=9) and sodium thiopental (n=9) group. Propofol (20 mg / kg / day) intraperitoneally (ip) and sodium thiopental (60 mg / kg / day, i.p) were administered with one day interval for 20 days.

Results: At the end of the study, liver tissues were collected for histological examination and biochemical analysis. There was a significant increase in MDA level in propofol exposed group was observed, when compared with the controls and this was statistically significant. We found significant damage in histological sections in parallel to biochemical findings. These histological changes were hepatocyte degeneration, vascular congestion and mononuclear cell infiltration and bile duct proliferation in propofol group. and this was statistically significant. MDA levels were significantly increased in sodium thiopental given group. Also, SOD and CAT activities were prominent in propofol and sodium thiopental. So antioxidant defense system consisting in this group with the increase of MDA could not prevent the lipid peroxidative damage. Also, more histological changes like hepatocyte degeneration, vascular congestion and mononuclear cell infiltration in different sites were observed in sodium thiopental and this was statistically significant.

Discussion: As a result, we can say that these intravenous anaesthetic agents may cause dose dependent damage in liver tissue. For this reason, we think that one must take care of the administration duration and dose levels of the anesthetics during surgical operations.

Keywords: Propofol, Thiopental sodium, liver, oxidative damage.

Giriş

Genel anestezide kullanılan inhalasyon anestezi ajanları etkilerini birkaç dakika gibi bir sürede gösterirler. Bu anestezi ajanlarının kullanımında, ameliyat odasının gazlarla kirlenmesi ve toksisite oluşumu gibi riskler mevcuttur. Bu nedenle modern farmakoloji, etkisini daha kısa sürede (10-20 sn) gösteren intravenöz anestezi ajanları üretmiştir (1).

İdeal bir anestezi ajanının, cerrahi operasyonlarda etkisini çabuk göstermesi, organ ve dokularda toksik etki oluşturmaması, güven aralığının geniş olması ve anestezi uygulaması kesilir kesilmez hızlı uyanma oluşturması istenir (2, 3). Son yıllarda intravenöz anestezi ajanlarında büyük gelişme olmasına rağmen bu ajanların bazı toksik etkileri gözlemlenmektedir. Bu etkilere ajanın kendisi veya sudaki çözültüsü neden olabilir (4, 5).

Propofol klinik pratiğe en son giren intravenöz anestezi ajanıdır. Kimyasal formülü 2,6-diizopropilfenol olan propofol, alkilfenol grubuna aittir ve ilk kez 1977 yılında klinikte kullanılmıştır (2). Lipidde çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle intravenöz barbitüratlara benzer hızda anestezi induksiyonu oluşturur fakat uyanma çok daha hızlıdır ve kümülatif etkilere neden olmaz (5). Propofol kısa prosedürlerde ve ayaktan yapılacak girişimlerde; etkisinin hızlı başlaması ve uyanmanın çabuk olması, psikomotor fonksiyonlarının tiyopental ve metoheksitala göre daha kısa sürede olması, bulantı, kusma, baş ağrısı, huzursuzluk gibi postoperatif yan etkilerinin az olması nedeniyle anestezi induksiyonu ve idamesinde tercih edilir (6).

Propofolün etkisi hızlı başlar, kısa sürede karaciğerde konjugasyonla inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olur. Eliminasyon yarılanma ömrü tiyopentalinkinden kısadır (7). Propofol konsantrasyona bağlı olarak sitokrom p-450 inhibisyonu yapar ve buna bağlı olarak metabolizması değişebilir (8, 9).

Propofolün farmakokinetiği cinsiyet, hastalık, ağırlık, yaşı ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişebilir. Kadınlarda dağılım volümü ve klerens yüksektir, fakat eliminasyon yarı ömrü erkek ve kadınlarda benzerdir. Yaşlılar azalmış klerense sahiptir. Karaciğer hastalarında santral dağılım volümü artmıştır, klerens değişmez fakat eliminasyon süresi uzar. Propofol kinetiği, böbrek hastalığı olan hastalarda değişmez (8-11). Propofol primer olarak hipnotik etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, barbitüratlar gibi GABA'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği düşünölmektedir. Klor kanallarının aktivasyonu ile GABA subüniti olan β -1 fonksiyonunu ve inhibitör sinaptik aktivasyonu arttırdığı ileri sürölmektedir. Propofolün ayrıca, fenol deriveleri ve lokal anestezi ajanları gibi sodyum kanalı bloğu yaptığı ve potasyum kanal bloğu etkisi ile vazodilatasyona neden olabileceği bildirilmektedir. Propofolle oluşan uyku süresinin; α 1 antagonistlerle kısaldığı, α 2 agonistlerle ise uzadığı belirtilmekte ve propofolle oluşan uykuda, santral sinir sisteminde nöroepinefrojenik nöronal aktivitenin sorumlu olabileceği belirtilmektedir (12-16).

Propofol anestezi induksiyonunda etkin bir intravenöz ajandır. Kan seviyesi hızlı metabolizasyonuna bağlı olarak çok hızlı düşer. İntrakraniyal basıncı düşürür. Beyin metabolizma

hızını azaltır. İstem dışı kas hareketlerine neden olabilir (17).

Tiyopental sodyum ilk kez 1935 yılında Lundy tarafından kullanıma girmiştir. İntravenöz anestezi amacıyla kullanılan barbitüratlardan klinik kullanımı en yaygın olanıdır (18). Tiyopental, kısa etki süreli bir hipnotik ilaç olan pentobarbitalin tiyo türevidir (19). Hızlı hipnotik etkisinden dolayı en sık kullanılan induksiyon ajanı olmuştur (5, 20). Çok kısa etkili başka barbitüratlar mevcut olsa da anestezi induksiyonunda inhalasyon anestezi ajanları ile birlikte en sık tiyopental kullanılmaktadır (2).

Uzun yıllar tiyopentalin etki süresinin kısa olmasının hızlı metabolizmasından kaynaklandığı düşünölmüştür. Fakat daha sonra, metabolizma hızının (%10-15/saat) çok yavaş olduğu gösterilmiştir. Tiyopentalin etkisinin kısa olmasının nedeni ilacın beyinden diğer dokulara yeniden dağılımıdır. Beyindeki konsantrasyonun düşmesi ve ilacın kas-cilt dokusu tarafından tutulması ile anestezi devreden uyanma düzeyine ulaşılmış olur. Yağ dokusu gibi az kanlanan dokulara yavaş yeniden dağılımı ise tiyopentalin postanestezi santral sinir sistemi etkilerinden kurtulmaya yardım eder. Çok kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi çabuk yıkılmalarından değil, kandan çok kısa sürede taşınmalarındandır. Tiyopentalin eliminasyon yarı ömrü 5-12 saattir. Vücuttan tümüyle atılımı karaciğer metabolizmasına bağlıdır ve atılım hızı 1.6-4.3 ml/kg/dk'dır (17). Yüksek dozlarda verildiğinde birikim olup uyanma süresi uzar. Kan pH'ı, proteine bağlanma miktarı ve metabolizma hızı; anestezinin derinliğini, süresini ve uyanmanın süresini etkiler (21).

Tiyopentalin metabolizması karaciğerde olur. Oksidasyon, N-dealkilasyon, desülfürasyon ve barbitürik asit halkasının yıkılması ile oluşan metabolitlerin çoğu inaktiftir, suda erir ve idrarla atılırlar (20). Ağır karaciğer hastalığında induksiyon dozu azaltılmalıdır; porfiride kullanılmamalıdır (22).

Barbitüratlar esas olarak retiküler aktive edici sistemi deprese ederler. GABA'nın etkisi ile açılan klor kanallarının uzun süre açık durumda kalmasına neden olarak ve kanalların içini tıkayarak (kanal blokörü gibi) etki ederler. Ayrıca nörotransmitterlerin (asetilkolin, glutamik asit) sinaptik etkilerini inhibe ederler ve yüksek dozlarda sinaptik iletimi bloke ederler (17). Yüksek (anestezi) dozlarda tiyopental, beyin oksijen tüketimini azaltır, beyin metabolizma hızını önemli derecede düşürür. Hipnoz, sedasyon ve bilinç kaybına neden olur, antikonvülzan etkilidir. Anestezi etkisine karşın analjezik etkisi yoktur (17). Doza bağlı olarak solunum frekansı ve derinliğinde azalmaya, solunum depresyonuna neden olur (23). Kalpte doza bağlı olarak doğrudan miyokard depresyonu oluşturur. Aynı zamanda koroner kan akımı, kalp hızı ve miyokardın oksijen tüketimini artırır. Tiyopental induksiyon dozlarında (3-5 mg/kg) karaciğer fonksiyonlarında önemli bir değişiklik oluşturmaz. Yüksek dozlarda karaciğer fonksiyonlarında geçici bir değişikliğe neden olabilir. Kardiyovasküler sistemi deprese etmesinden dolayı böbrek kan akımında azalmaya ve böbrek fonksiyonunun düşmesine neden olur (17).

Önceki çalışmalarda çeşitli inhalasyon ve intravenöz anestezi ajanlarının karaciğer kan akımında azalmaya (24, 25) veya karaciğer hücrelerinde intoksikasyona (26) neden olduğu bildirilmiştir.

Günümüzde pek çok öldürücü hastalığın, özellikle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla bazı kanser türlerinin ortaya çıkmasında serbest radikallerin önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (27). Serbest radikaller bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler ortaklanmamış elektronlardan dolayı oldukça reaktiftir (28). Serbest radikallerdeki çiftleşmemiş elektronlar kararlı duruma geçme eğiliminde oldukları için, kararlı halde bulunan bir bileşikten elektron alarak bu bileşiği yeni bir serbest radikal haline dönüştürürler. Bu olay bir zincir reaksiyon olarak ya da bir başka molekül üzerinde bulunan çiftleşmemiş elektronla, serbest radikal üzerindeki çiftleşmemiş elektron birleşene kadar ya da zincir reaksiyonu antioksidanlar tarafından kırılana kadar devam eder (27).

Organizmada serbest radikaller hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak, hem de iyonlaştırıcı radyasyon, ilaçlar ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisi ile oluşabilmektedir (27). Serbest radikaller; lipidler, proteinler DNA ve karbonhidratlar gibi pek çok hücrenel bileşeni etkiler. Fosfolipidler, glikolipidler, gliseritlerin ve membran proteinlerinin doymamış yağ asitleri gibi makromoleküllere karşı afiniteleri vardır (29). Enzim aktiviteyi, reseptörler, transmitterler, iyon kanalları ve geçirgenlik gibi bazı hücre fonksiyonları veya bileşenleri etkilenmektedir. Neredeyse tüm biyomoleküllerin serbest radikallerden etkilenebilmelerine karşın, lipidler bu tür saldırılara karşı çok daha hassastır (30, 31). Serbest radikaller normal metabolizmadaki basamaklarda moleküler oksijenin indirgenmesi sırasında ortaya çıkmakta (32) ve insan vücudunda sürekli olarak oluşturulmaktadır. Çoğunluğu fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Ancak aşırı üretim veya uygun olmayan şartlarda bulunmaları sonucu toksik etki gösterebilirler. Bu toksisite demir ve bakır gibi geçiş elementleri ile birlikte daha da artar (29).

Bazı intravenöz anestetik ajanların reaktif oksijen üretimini artırdığı ve bu ajanların toksik etkilerinin sonucu olarak doku hasarına yol açtığı pek çok raporda bildirilmiştir (24, 33-35).

Çalışmamızda propofol ve tiyopental sodyumun karaciğer dokusu üzerindeki histopatolojik etkilerini, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metot

Çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi deney hayvanları laboratuvarından alınan ağırlıkları 180-240 gram arasında değişen, toplam 27 adet Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı (n=27). Deney süresince sıçanlara yeteri kadar (ad libitum) su ve yem (yem kurumu standart sıçan yemi) verildi. Sıçanlar, kontrol grubu (n=9), propofol grubu (n=9) ve tiyopental sodyum grubu (n=9) olarak 3 gruba ayrıldı. Propofol (D-61346 Bad Homburg) birer gün ara ile 20 gün boyunca intraperitoneal olarak 20 mg/kg dozunda verildi (36). Tiyopental sodyum (İ.E Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş., İstanbul) birer gün ara ile 20 gün boyunca intraperitoneal olarak 60 mg/kg dozunda verildi (37). Deneysel çalışmanın sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek histopatolojik ve biyokimyasal analizler için karaciğer doku örnekleri alındı.

Histopatolojik Çalışmalar

Karaciğer doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Dokulara rutin takip prosedürü uygulandı. Parafin bloklara gömülen dokular 3-5 mikrometre kalınlığında kesilerek hematoksilen eozinle boyandı. Elde edilen preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilerek fotoğraflandı.

Biyokimyasal Çalışmalar

Derin dondurucudan çıkarılan karaciğer örnekleri fosfat tamponu (pH 7.4) içine alındı ve buz üzerinde bu numuneler homojenizatörle 16000 devir/dakika hızda 2 dakika homojenize edildi. (Ultra Turrax T25, Germany). Elde edilen homojenatlardan protein tayinleri Lowry metoduna göre yapıldı (38).

MDA (Malondialdehit) Ölçümü

MDA (Malondialdehit) ölçümü Draper ve Hadley'in metoduna göre yapıldı (39). Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA), TBA (Tiyobarbitürik asit) ile reaksiyona girerek, 532 nm'de maksimum absorbans veren renkli bir kompleks oluşturur. MDA -TBA (TBARS) kompleksinin 532nm'deki ekstinksiyon katsayısından ($1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$) yararlanarak nmol/ml cinsinden MDA değeri bulundu. Sonuçlar ıslak doku başına nanomol olarak verildi.

SOD (Total Süperoksit Dismutaz) aktivitesinin ölçümü

SOD (SOD;E.C. 1.15.1.1) aktivitesinin tayini için kullanılan deneyin prensibi Sun ve arkadaşlarının metoduna dayanmaktadır (40). Süperoksit dismutaz çeşitli yollarla ortaya çıkan süperoksit (O_2^-) radikalinin hidrojen peroksite (H_2O_2) dismutasyonu reaksiyonunu katalizler. Ksantin - ksantin oksidaz (XO) sistemi ile üretilen O_2^- radikallerinin nitroblue tetrazolumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır. Oluşan O_2^- radikalleri nitroblue tetrazolumu indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbans verir. Enzimin bulunmadığı ortamda bu indirgeme meydana gelip mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD bulunduğu ise NBT indirgenmesi olmayıp mavi-mor renk meydana gelmemekte ve enzim miktarı ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır. Bu reaksiyona dayanan optik dansitedeki azalmadan yararlanarak SOD tarafından reaksiyonun % inhibisyonu belirlendi. Sonuçlar U/mg protein olarak değerlendirildi.

Katalaz enzim aktivitesinin ölçümü

Katalaz (CAT) (CAT; E.C. 1.11.1.6) enzim aktivitesinin ölçümü Aebi'nin yöntemine göre çalışıldı (41). Hidrojen peroksit (H_2O_2) maksimum absorbansı 240 nm'de verir. H_2O_2 'in katalaz tarafından su ve oksijene parçalanması esasına dayanır ve bu da kendini UV spektrofotometrede absorbans azalması şeklinde göstermektedir. Absorbanstaki bu azalma katalaz enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır. Numune ilavesi ile absorbans azalması her 15 sn'de bir defa olmak üzere 5 dakika süre ile okundu. Hesaplama 1 dakikalık lineer absorbans azalmasının değerleri esas alındı.

İstatistiksel Analizler

Histolojik çalışmaların istatistiksel değerlendirmeleri "SPSS 10.0 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak

yapıldı. Grupların dağılımı non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılması için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Biyokimyasal çalışmaların istatistiksel değerlendirmeleri "SPSS 9.0 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların dağılımı Non-parametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov test ile değerlendirildi. Grupların normal dağılım göstermesinden dolayı grupların karşılaştırılmasında parametrik testlerden one-way ANOVA testi ve Post Hoc testlerden LSD kullanıldı. Gruplar içi korelasyon analizi için Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Histolojik Bulgular

Kontrol grubu ve deney grubuna ait karaciğer doku kesitlerinde incelenen yapısal değişiklikler Abdel – Wahhab ve arkadaşlarının (42) yapmış olduğu skorlamaya göre değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve deney gruplarında gözlenen yapısal değişiklikler ve Kruskal-Wallis Testi p değerleri

Deney grupları	Grup I (Kontrol) n=9				Grup II (Propofol) n=9				Grup III (Tiyopental sodyum) n=9				Kruskal-Wallis Testi P değerleri		
Parametreler/skor	-	+	++	+++	0	-	+	++	+++	0	-	+		++	+++
Hepatositlerde granüler dejenerasyon	6	3	0	0	0	0	2	7	+++	0	2	5	0	++	<0.001
Vasküler konjesyon	8	1	0	0	0	3	6	0	++	1	6	0	0	+	<0.001
Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu	9	0	0	0	0	1	7	1	0	+	1	6	0	0	<0.001
Nekroza giden hücre grupları	9	0	0	0	0	1	7	1	0	+	7	0	0	0	<0.001
Piknotik çekirdek	9	0	0	0	0	3	6	0	0	+	2	5	0	0	0.020
Parankimde kanşık hücre infiltrasyonu	9	0	0	0	0	2	7	0	++	7	0	0	0	0	<0.001
Portal alanda kanşık hücre infiltrasyonu	9	0	0	0	0	2	7	0	0	+	1	6	0	0	<0.001
Safra kanalı proliferasyonu	9	0	0	0	0	1	7	1	0	+	7	0	0	0	<0.001

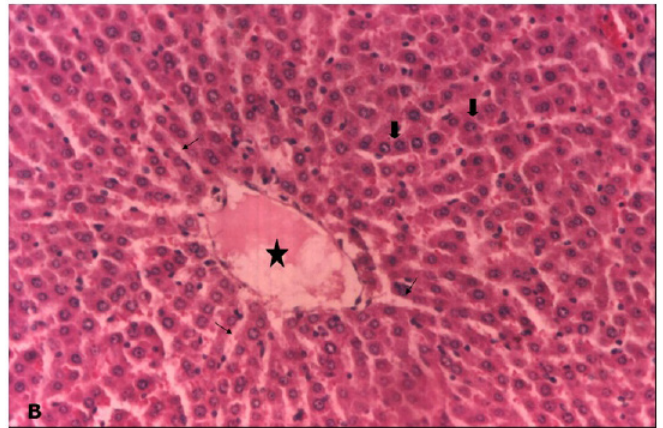
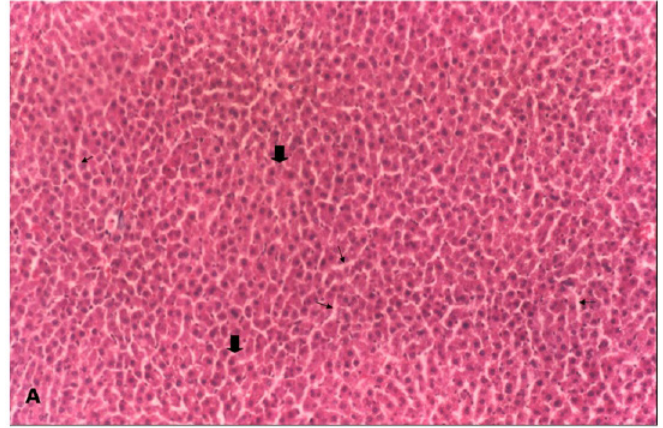
Deneysel parametrelerin histolojik (yapısal) değerlendirme skorları.

(-) skor (negatif skor): hiçbir yapısal değişikliğin olmaması,

(+) skor (1 pozitif skor): hafif derecede,

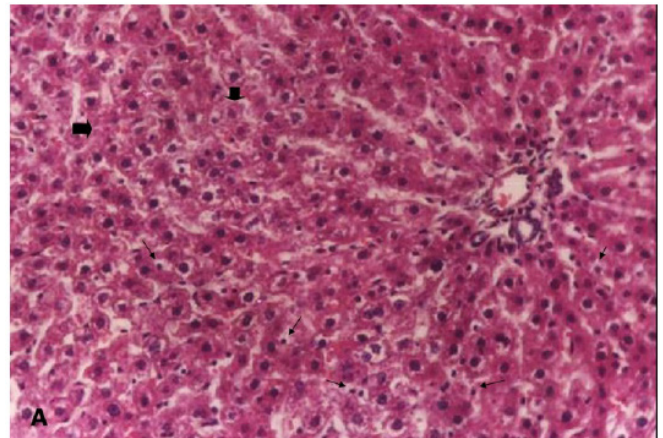
(++) skor (2 pozitif skor): orta derecede,

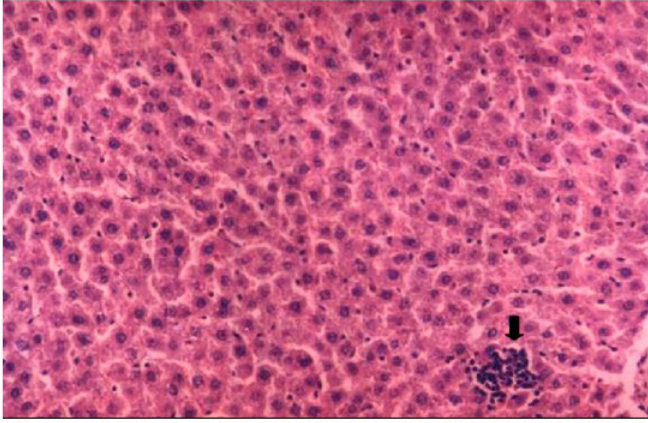
Kontrol grubu siçanlara ait karaciğer doku kesitlerinin histolojik incelenmesinde, bu organa has histolojik yapılar dışında herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Hepatositler, portal alan ve sinüzoidler normal histolojik görünümde izlendi (Resim 1A ve B). Propofol uygulanan siçanların karaciğer doku kesitlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0001$) bazı histopatolojik değişiklikler gözlemlendi (Tablo 1).



Resim 1. Kontrol grubuna ait siçan karaciğer dokusu. Hepatositler (kalın ok), sinüzoidler (ince ok) ve santral ven (yıldız) normal görünümde izlenmektedir (Hematoxilen-Eozin)(A: x120; B: x240).

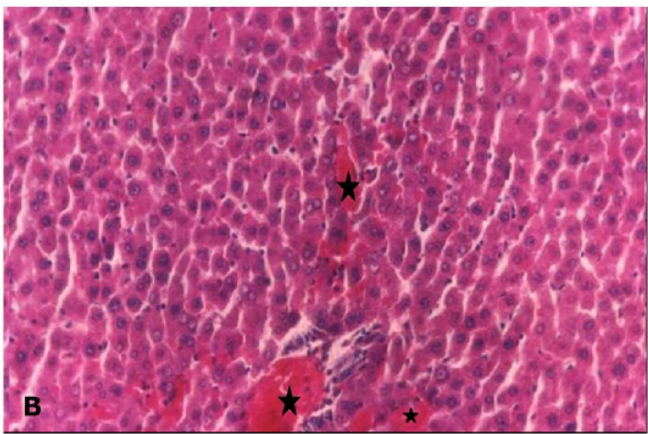
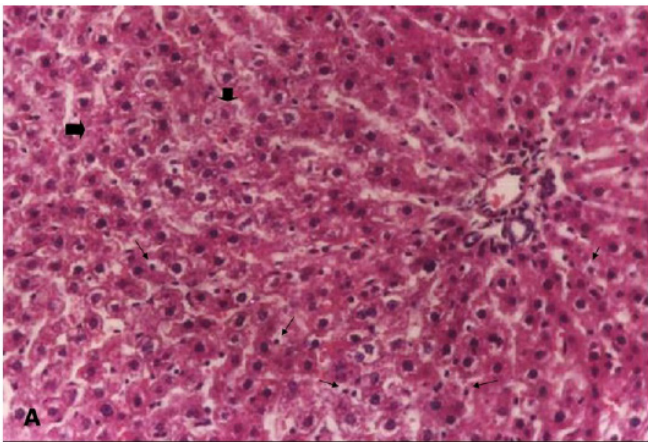
Bu değişiklikler, hepatositlerde granüler dejenerasyon, nekroza giden hücre grupları, vasküler konjesyon, hepatositlerde piknotik çekirdek, parankimde, perivasküler ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları ve safra kanalı proliferasyonu şeklinde gözlemlendi. Mononükleer hücre infiltrasyonları daha çok parankimde yerleşti (Resim 2).





Resim 2: Propofol grubuna ait sıçan karaciğer dokusu. **A:** Safra kanalı proliferasyonu (kalın ok), portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları (beyaz yıldız), hepatositlerde granüler dejenerasyon (ince ok). **B:** Parankimde mononükleer hücre infiltrasyonları (kalın ok) (Hematoksilen-Eozin)(A: x240, B: x240).

Tiyopental sodyum uygulanan sıçanların karaciğer doku kesitlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0001$) bazı histopatolojik değişiklikler görüldü. Bu değişiklikler, hepatositlerde granüler dejenerasyon, nekroza giden hücre grupları, vasküler konjesyon, hepatositlerde piknotik çekirdek, perivasküler ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları şeklindeydi (Resim 3).



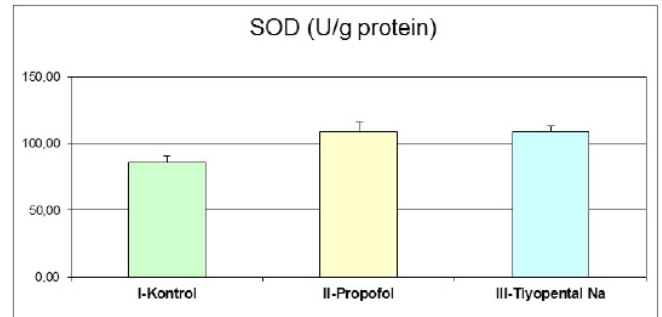
Resim 3: Tiyopental sodyum grubuna ait sıçan karaciğer dokusu. **A:** Hepatositlerde granüler dejenerasyon (kalın ok), piknotik çekirdek (ince ok). **B:** Vasküler konjesyon (yıldız) izlenmekte (Hematoksilen-Eozin)(A: x240, B: x240).

Biyokimyasal bulgular

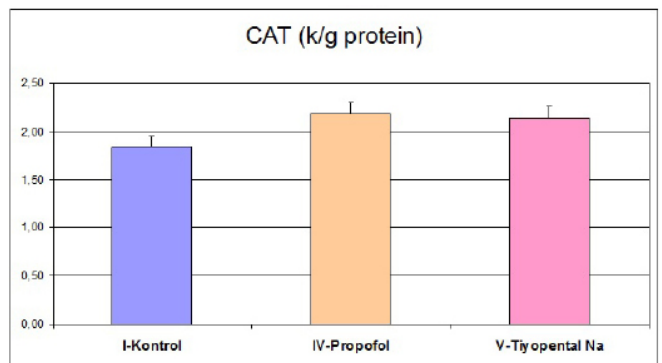
Propofol verilen grupta karaciğer dokusunda MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0001$) bir artış gözlemlendi (tablo 2 ve grafik 1). Bu grupta SOD ve CAT aktivite değerlerinde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0001$) bir artış belirlendi (Tablo 2, Grafik 2 ve 3).

Tablo 2. Karaciğer dokusunda SOD ve CAT aktivite değerleri ve MDA düzeyleri ile gruplar arası "p" değerleri

Gruplar	SOD (U/g protein)	CAT (k/g protein)	MDA (nmol/g yaş doku)
I-Kontrol (n=9)	86,01 ± 4,61	1,84 ± 0,11	10,84 ± 1,05
II-Propofol (n=9)	108,83 ± 6,14	2,18 ± 0,22	18,50 ± 1,73
III-Tiyopental Na (n=9)	108,57 ± 6,56	2,14 ± 0,16	13,09 ± 0,44
p değerleri			
I-II	0,0001	0,0001	0,0001
I-III	0,0001	0,001	0,001

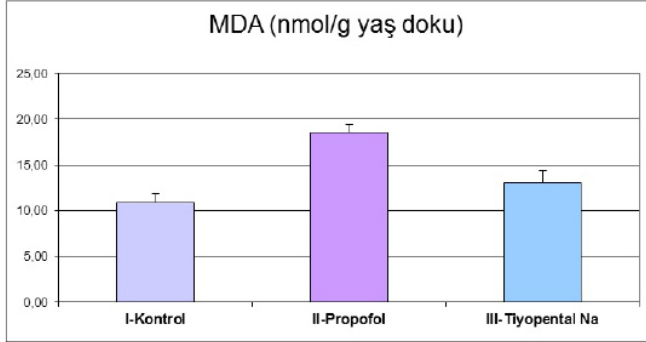


Grafik 2. Grupların karaciğer dokusunda süperoksit dismutaz (SOD) aktivite değerleri



Grafik 3. Grupların karaciğer dokusunda katalaz (CAT) aktivite değerleri

Tiyopental sodyum uygulanan grupta karaciğer dokusunda MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bir artış gözlemlendi (tablo 2 ve grafik 1).



Grafik 1. Grupların karaciğer dokusunda lipid peroksidasyon (TBARS = MDA) düzeyleri

Aynı grupta SOD ve CAT aktivite değerleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla, $p < 0.0001$ ve $p < 0.001$) bir artış gösterdi (tablo 2, grafik 2 ve 3).

Kontrol ve deney grubu sıçanlara ait karaciğer dokusu SOD ve katalaz aktivite değerleri ile MDA düzeylerinin aritmetik ortalamaları \pm standart sapma şeklinde tablo 2’te verilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Deneysel araştırmalar anestezik maddelerin çeşitli organ ve dokular üzerindeki etkileri üzerine yoğunlaşmıştır ve bunlar içinde en çok üzerinde durulan organ karaciğer olmuştur. Çünkü karaciğerin dolaşım sistemindeki konumu, metabolitlerin bir araya getirilmesi, dönüştürülmesi, biriktirilmesi ve toksik maddelerin elimine edilmesi için uygundur. Karaciğerde çeşitli ilaçlar ve maddeler oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla zararsız hale getirilir (17).

Çeşitli inhalasyon ve intravenöz anestezik maddelerin karaciğer kan akımında azalmaya ve karaciğer hücrelerinde intoksikasyona neden olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (24-26, 43).

Bazı intravenöz anestezik ajanların (Fentanyl, ketamine, thiopentone) reaktif oksijen metabolitlerinin üretimini artırdığı bu ajanların toksik belirtileri olarak doku hasarına yol açtığı pek çok çalışmada rapor edilmiştir. (24, 33-35).

Malondialdehit, reaktif oksijen türlerinin hücresel membranlarla etkileşiminden kaynaklanan bir üründür ve membran lipid peroksidasyonunun bir belirteçidir. Membran hasarına yol açarak, membran karakteristiklerinin değişimiyle hücresel homeostazisin bozulmasına yol açabilir. Membran hasarı ve disfonksiyonu, intersellüler gap junction (neksus) haberleşmesi kaybı gibi kalsiyum ve diğer iyon transport sistemlerinin de kaybına yol açar (44). Memeli hücrelerinde biyolojik membranların peroksidatif hasarına karşı en hayati savunma antioksidan enzim sistemidir. Bu

enzimlerden glutatyon peroksidaz; hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Membran fosfolipid ve hidroperoksitlerini alkollere indirger (45, 46), indirgenmiş glutatyon tarafından H_2O_2 ve lipid peroksitlerinin parçalanmasını katalize eder, böylece membran lipidlerini ve hemoglobini, peroksitlerin oksidasyonuna karşı korur (46). Katalaz hemen hemen tüm memeli hücrelerinde bulunur ve özellikle hidrojen peroksitin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda etkilidir (47). Çeşitli dokularda katalaz enzim aktiviteleri oldukça büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Katalaz enzim aktivitesinin en yüksek olduğu dokular karaciğer ve böbrek dokularıdır. Görevi, oksidaz etkisi ile oluşan hidrojen peroksitin yıkımıdır (48). Süperoksit dismutaz oksijeni katabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalinin etkilerine karşı korur, böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder (49). SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır ve doku PO_2 artışı ile artar (50). SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynar (51).

Musacchio ve arkadaşları (52) ile Erikson ve arkadaşları (53), propofolün sıçan karaciğer mitokondriyonunda ve mikrozomlarında lipid peroksidasyonunu engelleyici bir etki gösterdiğini bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise intraperitoneal olarak 50 mg/kg dozda uygulanan propofolün lipid metabolizmasını ve lipid peroksidasyonunu düşük düzeyde artırdığı bildirilmiştir (35).

Çalışmamızda tekrarlayan dozlarda (20 mg/kg, i.p) propofol uygulanan grubun karaciğer doku kesitleri histopatolojik olarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0001$) belirgin değişiklikler görüldü. Bu değişiklikler, hepatositlerde granüler dejenerasyon, vasküler konjesyon, parankimde mononükleer hücre infiltrasyonları ve safra kanalı proliferasyonu şeklinde gözlemlendi. Aynı grubun karaciğer dokusunda MDA düzeyinde anlamlı bir artış gözlenmesi, histopatolojik bulgularımızı desteklemektedir. Çünkü MDA düzeyindeki artış, ilacın karaciğerde metabolizması sırasında oluşan serbest radikaller ve serbest radikallerin lipid peroksidatif hasarının bir göstergesidir.

But ve arkadaşları (54), propofolün yaşlı bireylerde geçici olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Carmichael ve arkadaşları (55), propofolün karaciğer oksijen tüketimi üzerine etkisini araştırmışlar ve bu ajanın doza bağlı olarak karaciğer dokusunda oksijen yoğunluğunu artırdığını gözlemişlerdir.

Chen ve arkadaşları (56), propofolün uzun dönem infüzyondan sonra karaciğerde yabancı maddelerin detoksifikasyonunda görev alan faz II enzimlerden glutatyon-S-transferaz seviyesini önemli miktarda artırdığını belirlemişlerdir. Bu enzimin artması hepatosellüler hasarın bir göstergesidir. Bao ve arkadaşları (57), propofolün hepatik mikrozomlarda antioksidan etkilerini araştırmışlar ve fenol türevi olan bu ajanın belli doza kadar (100 μ mol/l) antioksidan etki gösterdiğini ancak, bu dozdan sonra geri dönüşümlü olarak hasar oluşturduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda propofol uyguladığımız sıçan grubunun karaciğer dokusunda antioksidan savunma sistemine ait enzimlerden SOD ve CAT

aktivite değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0001$) bir yükselme gözlemlendi. Bu değerlerdeki artış propofol metabolizması sırasında oluşan serbest radikallere karşı antioksidan savunma sisteminin geliştiğini gösterir. Ancak MDA düzeyinin de kontrol grubuna göre yüksek olması oluşan savunma sisteminin lipid peroksidatif Salman ve arkadaşları (58), barbitürat grubunda yer alan tiyopental sodyumun fagositik aktiviteye sahip hücrelerin aktivitesinde azalmaya neden olduğunu ve buna bağlı olarak immün sistemde zayıflama ile ameliyat sonrası hastaların enfeksiyona daha yakın olabileceğini bildirmişlerdir. Bjorkman ve Redke (59) yaptıkları çalışmada tiyopental sodyumun hepatik kan akımını etkilediğini göstermişlerdir. Novelli ve arkadaşları (60), tarafından ise tiyopental sodyumun karaciğer fonksiyonlarında değişme meydana getirdiği bildirilmiştir. Düşük ve tek doz tiyopental sodyum uygulamalarının karaciğer enzimlerine etki etmediği ancak yüksek ve devam eden dozlarda uygulandığında karaciğer enzimlerini etkilediği önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (61, 62).

Okutomi ve arkadaşları (34), yüksek doz (70 mg/kg i.p) tiyopental sodyum uygulanmasını takiben sıçan karaciğer dokusunda TBARS (tiyobarbitürik asit reaktif substans) birikiminin olduğunu ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyonu gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tekrarlayan dozlarda (60 mg/kg i.p.) tiyopental sodyum uyguladığımız grubun karaciğer dokusunda MDA düzeyine bakıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bir artış gözlemlendi. Aynı deney grubunda, SOD ve CAT aktivite değerlerine bakıldığında ise kontrol grubuna göre her iki enzimde de istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p < 0.0001$, $p < 0.001$) bir artış görüldü. Antioksidan savunma sistemine ait enzimlerdeki artış, tiyopental sodyumun metabolizması sırasında oluşabilecek serbest radikallere karşı bir savunma sisteminin geliştiğini ancak MDA değerinin de yüksek olması, gelişen savunmanın lipid-peroksidatif hasarı engelleyemediğini göstermektedir. Aynı deney grubunun histopatolojik incelemesinde de kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Hepatositlerde granüler dejenerasyon, vasküler konjesyon, nekroza giden hücre grupları, perivasküler ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları şeklinde gözlemlenen bu değişiklikler karaciğer dokusunda MDA düzeyinin artışı ile gözlemlenmiş olduğumuz lipid peroksidatif hasarı desteklemektedir. Çalışmamız, tiyopental sodyumun karaciğer dokusunda, antioksidan enzim aktivite değerlerine etkilerini, karaciğer dokusunda oluşturduğu histopatolojik değişiklikleri inceleyen ilk çalışmamızdır.

Mevcut çalışmada yüksek ve tekrarlayan dozlarda propofolün ve tiyopental sodyumun karaciğer dokusunda ciddi hasar meydana getirebildiği histolojik ve biyokimyasal parametrelerle gösterildi. Sonuç olarak, bu intravenöz anestezik ajanların ameliyatlarda kullanılırken dozuna ve uygulamaya süresine dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Reves JG, Flezzani P, Kissin I. Pharmacology of Anesthetic Induction Drugs. Cardiac Anesthesia. Kaplan SA (ed) 2nd Ed. Grune and Stratton Inc. Orlando 1987.
2. Trevor AJ, Miller RD. General Anesthetics. Basic and Clinical Pharmacology. Ed. Katzung Bg. 7th Ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1998: 409-423.
3. Aitkenhead AR, Smith G (editor). Intravenous Anesthetic Agents. Textbook of Anesthesia. 2nd Ed. Churchill Livingstone Edinburgh, 1990.
4. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Gardner, P., 1995. General Anesthetic Agents. Pharmacology. 3rd Ed. Churchill Livingstone, New York. Inc., 532-547.
5. Sear JW. Toxicity of Intravenous Anaesthetics. British Journal of Anaesthesia, 1987; 59: 24-45.
6. Marshall BE, Longnecker DE. General Anesthetics. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. In Chief: Hardman JG, Limbird LE. 9th Ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc. 1996: 307-329.
7. Song D, Chung F, Wong J, et al. The Assessment of Postural Stability after Ambulatory Anesthesia: A Comparison of Desflurane with Propofol. Anesth Analg. 2002; 94: 60-64.
8. Angelini G, Ketzler JT, Coursin DB. Use of Propofol and Other Non-Benzodiazepine Sedatives in the Intensive Care Unit. Crit Care Clin. 2000; 17: 863-880.
9. Collins VJ. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia. 3rd Ed. Pennsylvania. Lea & Febiger 1993; 651-786.
10. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. Philadelphia. JP Lippincott 1989: 227-53.
11. Dundee LW. Intravenous Anesthesia. 2nd Ed. Hong Kong Longman Group, 1988: 160-183.
12. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD. Ed. Anesthesia, 5th Ed. New York, Churchill Livingstone, 1999: 228-72.
13. Aun CST. New Intravenous Agents. Br J anaesth 1999; 83: 29-41.
14. Leuwer M, Haeseler G. Interaction of Phenol Derivatives with Ion channels. Eur J Anaesth. 2002; 19: 1-8.
15. Friederich P, Benzenberg D, Urban BW. Ketamine and Propofol Differently Inhibit Human Neuronal K⁺ Channels. Eur J Anaesth. 2002; 18: 177-183.
16. Yamazaki M, Nagakawa T, Hatakeyama N, et al. The Effects of Propofol on Neuronal and Endothelial Control of In Situ Rat Mesenteric Vascular Smooth Muscle Transmembrane Potentials. Anesth Analg. 2002; 94: 892-897.
17. Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, et al. Alpha-2 Adrenoreceptor Activity Affects Propofol- Induced Sleep Time. Anesth Analg. 2002; 201-206.

18. Işık G. İntravenöz Anestezikler. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD. Ders Notları. 2004.
19. Archer DP, Samanani N, Roth SH. Pentobarbital Induces Nocifensive Hiperreflexia, not Hiperalgia in Rats. *Can J Anesth.* 2000; 47: 687-692.
20. Ellenhom MJ. *Ellenhom's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning.* 2 nd Ed. Pennsylvania. Williams & Wilkins 1997; 1166-1233.
21. De Hert SG. Study on The Effects of Six Intravenous Anesthetic Agents on Regional Ventricular Function in Dogs (Thiopental, Etomidate, Propofol, Fentanyl, Sulfentanil, Alfentanil). *Acta Anaesth Belg.* 1991; 42: 3-39.
22. Frager RJ, Avram MJ. Barbiturates. In: Miller RD (ed). *Anesthesia.* 5 th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 207-227.
23. Beskow a, Werner O, Westrin P. Faster Recovery after Anesthesia in Infants after Intravenous Induction with Methohexital instead of Thiopental. *Anesthesiology,* 1995, 83: 976-979.
24. Tassani P, Janicke U, Ott E et al. Hemodynamic Effects of Anesthetic Induction with Eltanolole- Fentanyl Versus Thiopental-Fentanyl in Coronary Arter Bypass Patients. *Anesth Analg.* 1995; 81: 469.
25. Fassoulaki A, Andreopoulou K, Williams G, Pateras C. The Effect of Single and Repeated Doses of Thiopentone and Fentanyl on Liver Function in the Rat. *Anaesth Intensive Care,* 1986; 14(2): 145-147.
26. Atiba JO, Horai Y, White PF, Trevor AJ, Blaschke TF, Sung ML. Effect of etomidate on hepatic drug metabolism in humans. *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1995; 13(3): 364-367.
27. Hanquet M. *Function :Hepatique. Manuel d'Anesthesiologie.* 1972; 31-33.
28. Kazanç MB. Antioksidan Vitaminler. *Sendrom,* 1997; 7: 14-23.
29. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları. Konya. 1995.
30. Codogan JIG Principles of free radical chemistry. The Chemical Society. London, 1973.
31. Aruoma OI Characterization of drugs as antioxidant prophylactics. *Free Radic Biol Med.* 1996, 20: 675-705.
32. Oncu M, Gultekin F, Karaöz E, Altuntas I, Delibas N Nephrotoxicity in rats induced by chlorpyrifos-ethyl and ameliorating effects of antioxidants. *Hum Exp Toxicol.* 2002, 21: 223-230.
33. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 1994, 74:139-162.
34. Murphy PG, Bennett JR, Myers DS, Davies MJ, Jones JG. The Effect of Propofol Anesthesia on Free Radical-Induced Lipid Peroxidation in the Rat Liver. *Eur J Anaesthesiol.* 1993; 10(4): 261-266.
35. Okutomi T, Nomto K, Nakamura K, Goto F. Autogenous Production of Hydroxyl Radicals From Thiopental. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39(3): 338-342.
36. Abidova, S.S. The Effects of Propofol and Ketamine on the Lipid Metabolism and Peroxidation in Rats. *Klinicheskaya Farmakologiya,* 2002; 65(6): 48.
37. Salman H, Bergman M, Bessler H, Alexandrova S, Beilin B, Djaldetti M. Effect of Sodium Thiopentone Anesthesia on the Phagocytic Activity of Rat Peritoneal Macrophages. *Life Science,* 1998; 63(25): 2221-2226.
38. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Radall RJ. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193: 265-275.
39. Drapper HH, Hadley M. Melondialdehyde Determination as Index of Lipid Peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 421-431.
40. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem.* 1988; 34: 497-500.
41. Aebi Y. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105: 121-126.
42. Abdel-Wahhab MA, Nada SA, Arbid MS. Ochratoxicosis: Prevention of Developmental Toxicity by L-Methionine in Rats. *J Applied Toxicol.* 1999; 19: 7-12.
43. Fee JPH, McCaughey W. Clarke RSJ, Wllace WFM. Sedative Drugs. In: *Anaesthetic Physiology and Pharmacology.* Churchill Livingston, New York. 1997; 191-206.
44. Stephen B, Kyle L, Yong X, Cynthia A, Donald E, Earl F, James E. Role of Oxidative Stres in the :Mechanism of Dieldrin's Hepatotoxicity. *Annals of Clinical and Laboratory Science.* 1997; 27(3): 196-208.
45. Spallholz JE. Selenium and Glutation Peroxidase: Essential Nutritient and Antioxidant Component of the Immun System. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1990; 262: 145-158.
46. Özcan O, Karaöz E, Sarsılamz M, Ozan H, Sınay A, Oba G. Sıçanlarda Karbontetraklorür Hepatotoksisitesine Karşı E Vitamininin Etkisi. *Doğa Tr J of Medical Sci.* 1992; 16: 45-54.
47. Bleecker J, Lison D, Abeele KV, Willems J, Reuck J. Acut and Subacut Orgnophosphate Poisoning in Rat. *Neuro Toxicology.* 1994; 15(2): 341-348.
48. Bushnell PJ, Kelly KL, Ward TR. Repeated Inhibition of Cholinesterase by Chorpyrifos in Rats: Behavioral, Neurochemical and Phamacological Indices of Tolerance. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1994; 270(1): 15-25.
49. Niwa Y, Ishimato K, Kanoh T. Induction of Superoxide Dismutase in Leukocytes by Paraquat: Correlation with Age and Possible Predictor of Longevity. *Blood.* 1990; 76: 835-841.

50. Lunec J, Blake D. Oxygen Free Radicals: Their Relevance to Disease Processes. In: Cohen RD, Lewis B, Albert KGMM. The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease. Balliere Tindall, London. 1990; 189-212.
51. Kobayaski Y, Ishigame Y, Usui T. Superoxide Dismutase Activity of Human Granulocytes and Lymphocytes. The Lancet. 1977; 16: 865-866.
52. Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant Action of Propofol on Liver Microsomes, Mitochondria and Brain Synaptosomes in the Rat. Pharmacological Toxicology, 1991; 69: 75-77.
53. Eriksson O, Pollesello P, Saris NEL. The Inhibition of Lipid Peroxidation in Rat Liver Mitochondria by the General Anesthetic Propofol. Biochemical Pharmacology. 1992; 44: 391-393.
54. But AK, Durmuş M, Köroğlu A, Yücel A, Ülger H, Ersoy MÖ. Yaşlı olgularda Sevofluran ve Propofolün Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonlarına etkisi. Anestezi Dergisi, 2003; 11(2): 111-116.
55. Carmichael FJ, Crawford MW, Khayyam N, Saldivia V. Effect of Propofol Infusion on Splanchnic Hemodynamics and Liver Oxygen Consumption in the Rat. A Dose-Response Study. Anesthesiology. 1993; 79(5): 1051-1060.
56. Chen TL, Wu CH, Chen TG, Tai YT, Chang HC, Lin CJ. Effects of Propofol on Functional Activities of Hepatic and Extrahepatic Conjugation Enzyme Systems. British Journal of Anaesthesia, 2000; 84(6): 771.
57. Bao YP, Williamson G, Tew D, Plumb GW, Lambert N, Jones JG, Menon DK. Antioxidant Effects of Propofol in Human Hepatic Microsomes: Concentration Effects and Clinical Relevance. British Journal of Anaesthesia, 1998; 81(4): 584
58. Salman H, Bergman M, Bessler H, Alexandrova S, Beilin B, Djaldetti M. Effect of Sodium Thiopentone Anesthesia on the Phagocytic Activity of Rat Peritoneal Macrophages. Life Science, 1998; 63(25): 2221-2226.
59. Bjorkman S, Redke F. Clearance of Fentanyl, Alfentanil, Methohexitone, Thiopentone and Ketamine in Relation to Estimated Hepatic Blood Flow in Several Animal Species : Application to Prediction of Clearance in man. J Pharm Pharmacol. 2000; 52(12): 203-204.
60. Novelli GP, Marsili M, Lorenzi P. Influence of Liver Metabolism on the Actions of Althesin and Thiopentone. Br. J Anaesth. 1975; 47(9): 913-916.
61. Blunnie WP, Zacharias M, Dundee JW, et al. Liver Enzyme Studies with Continuous Intravenous Anaesthesia. Anaesthesia, 1981; 36(2): 152-156.
62. Fassoulaki A, Andreopoulou K, Williams G, Pateras CH. The Effect of Single and Repeated Doses of Thiopentone and Fentanyl on Liver Function in the Rat. Anaesthesiaand Intensive Care. 1986; 14(2): 145-147.