



T.C.

SAęLIK BAKANLIęI

SAęLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET EğİTİM VE ARAşTIRMA

HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİğİ

**PROPOFOLÜN KARDİYAK VE SOLUNUM DEPRESAN
ETKİLERİNİ ÖNLEMEDE İNTRAVENÖZ LİPİD EMÜLSİYON
TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

DR. FATİH DOğANAY

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIřMANLARI :

DOę. DR. ÖZGE ECMEL ONUR

İSTANBUL-2017



T.C.

SAęLIK BAKANLIęI

SAęLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET EğİTİM VE ARAşTIRMA

HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİğİ

**PROPOFOLÜN KARDİYAK VE SOLUNUM DEPRESAN
ETKİLERİNİ ÖNLEMEDE İNTRAVENÖZ LİPİD EMÜLSİYON
TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

DR. FATİH DOğANAY

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIřMANLARI :

DOę. DR. ÖZGE ECMEL ONUR

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini cömertçe bizlerle paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Özge Ecmel Onur'a,

4 yıllık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Uzm. Dr. Hasan Demir'e, Uzm. Dr. Tevfik Patan'a, Uzm. Dr. Oktay Öcal'a, Uzm. Dr. Yılmaz Aydın'a, Uzm. Dr. Rasim Yorulmaz'a, Uzm. Dr. Mehmet Akçimen'e, Uzm. Dr. Onur Yeşil'e, Uzm. Dr. Ebru Akoğlu'na ve Uzm. Dr. Tuba Cimilli Öztürk'e,

Tez yazım aşamasında yardımcı olan Uzm. Dr. Rohat Ak'a ve Uzm. Dr. Burcu Azapoğlu Kaymak'a, biyoistatistik için yardımcı olan Serdar Abut'a,

Beraber çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm FSM EAH acil servis çalışanlarına,

Saygılarımla

Dr. Fatih Doğanay

ÖZET

AMAÇ : Propofol sedasyon için yaygın kullanılan sedatif bir ilaçtır. İlaç çoğunlukla güvenli ama antidotu olmayan bir ilaçtır. İlacın kardiyovasküler depresyon ve hipotansiyon yan etkileri istenmeyen bir durumdur. En sık görülen kardiyovasküler yan etkileri, sistemik vasküler direnci, kardiyak kontraktileti ve kardiyak ön yükü azaltıp hipotansiyon yapmasıdır. İntravenöz lipid emulsiyon (ILE) tedavisi öncelikle lokal anesteziklerin ve lipofilik ilaçların toksik etkileri için kullanılmaya başlanan, sonraları kardiyak pozitif inotropik etkisi nedeniyle beta bloker gibi kardiyak ilaç zehirlenmelerinde kullanılan ve henüz araştırmaları devam eden bir ilaçtır.

Bu çalışmadaki amacımız, propofol uygulanan ratlarda oluşabilecek kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi üzerine olan depresan etkinin ILE tedavisi ile önlenip önlenemeyeceğini gözlemlemektir.

YÖNTEM : Çalışma, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvarı'nda Mayıs 2016'da gerçekleştirildi. Çalışma için 200-300 g ağırlığında 28 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin sıçan rastgele 4 gruba ayrıldı. Birinci grup, kontrol grubu olarak belirlenip sadece normal salin tedavisi aldı. İkinci grup propofol, üçüncü grup intralipid ve dördüncü grup ise intralipid tedavisi ile propofol aldı. 60 dakika takip edilen deneklerin bu süre içerisinde tansiyon, nabız ve solunum parametreleri ve mortaliteleri kaydedildi.

BULGULAR : Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde özellikle sadece propofol alan grupta hemen başlayan bir tansiyon düşüşü gözlemlenmiştir. Tek başına propofol alan grupta nabız, SKB, DKB ve OAB'de sürekli bir düşüş izlenmiş olup 60 dk. sonunda bu gruptaki tüm sıçanlar ölmüştür. Propofol ile birlikte intralipid alan grupta ise bir süre sonra azalmış tansiyon ile nabız değerlerinde yükselme ve bu değerlerin kontrol grubuna yaklaştığı izlenmiştir. İzole propofol alan sıçanlarda %100 mortalite görülürken, beraberinde intralipid infüzyonu alan grupta mortalite ilk 60 dakikada %0 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda sadece intralipid tedavisinin yalnız başına solunum sayısını arttırdığı saptanmıştır.

TARTIŞMA : Kardiyak depresan ilaç zehirlenmelerinde kullanılan ve inotropik etkileri olduğu düşünülen intralipid tedavisi, bizim çalışmamızda da propofolün kardiyak depresyon etkisini azaltmış; bu etkilere bağlı mortaliteyi ortadan kaldırmıştır. Lipidlerin bu pozitif

etkisinin daha önceki çalışmalarda ileri sürülen lipofilik ilaçları bağlaması, miyokarda enerji kaynağı sağlaması, uzun zincirli yağ asitlerinin kardiyak miyositlerde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını aktive etmesi yoluyla olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ : Çalışmamız sonucunda propofol uygulamasını takiben görülebilecek hipotansiyon ve solunum depresyonu gibi etkilerin intralipid tedavisi ile giderilebileceği ve mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir. Tek başına lipid tedavisinin solunum sistemi üzerine etkilerinin daha ileri çalışmalarda araştırılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler : Propofol, intravenöz lipid emülsiyonu, sıçan



ABSTRACT

INTRODUCTION: Propofol is a commonly used sedative drug for sedation. The drug is mostly safe, but the drug has no antidote. The side effects of cardiovascular depression and hypotension are unfavorable. The most common cardiovascular side effects are systemic vascular resistance, cardiac contractility and hypotension by reducing cardiac preload. Intravenous lipid emulsion therapy (ILE) is a drug that has been used in cardiac drug intoxications such as beta blockers due to the cardiac positive inotropic effect, which is first started to be used for the toxic effects of local anesthetics and lipophilic drugs.

Our aim in this study is to observe whether the depressive effect on the cardiovascular system and the respiratory system that may occur in propofol-treated rats can be prevented by ILE treatment.

MATERIALS AND METHODS : The study was conducted in May 2016 at Yeditepe University Medical Faculty Experimental Animal Research Unit Laboratories. For the study, 28 Sprague-Dawley adult rats, weighing 200-300 g, randomly divided into 4 groups. The first group was identified as the control group and received only normal saline treatment. The second group received propofol, the third group received intralipid, and the fourth received propofol with intralipid therapy. Blood pressure, pulse and respiratory parameters and mortality were recorded during 60 minutes of follow-up.

RESULTS : When the results of our study were evaluated, a drop in blood pressure was observed, especially in the propofol receiving group. In the propofol alone group, there was a steady decrease in pulse, SBP, DBP and MAP, and after 60 minutes all rats in this group died. In the intralipid group with propofol, after a while, decreased blood pressure and pulse rate increased, and these values were observed close to the control group. While 100% mortality was seen in isolated propofol-treated rats, mortality in the intralipid infusion group was found to be 0% in the first 60 minutes. In addition, our study showed that only intralipid treatment increased the number of respiratory rates alone.

DISCUSSION : Intralipid therapy, which is used in cardiac depressant drug intoxication and thought to have inotropic effects, also reduced the effect of propofol on cardiac depression in our study, but also removed this effect-related mortality. This positive effect of lipids on

lipophilic drugs implicated in previous studies is believed to be due to activation of voltage-dependent calcium channels in cardiac myocytes by long-chain fatty acids, an energy source of the myocardium.

CONCLUSION : It has been observed that effects such as hypotension and respiratory depression following treatment with propofol may be alleviated by intralipid therapy and decreased mortality. The effects of lipid therapy alone on the respiratory system need to be investigated further.

Key words: Propofol, intravenous lipid emulsion, rat



İÇİNDEKİLER

Sayfa numarası

Teşekkür

Özet

İngilizce Özet

İçindekiler

Simge ve Kısaltmalar

1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
3. Gereç ve Yöntemler.....	10
4. Bulgular.....	17
5. Tartışma.....	62
6. Sonuçlar.....	68
7. Kaynaklar.....	69

Ekler

SİMGELER ve KISALTMALAR

SKB.....Sistolik kan basıncı

DKB.....Diyastolik kan basıncı

OAB.....Ortalama arter basıncı

MAP.....Mean arterial pressure

ILE.....İntralipid emülsiyon

LA.....Lokal anestezi

LAST.....Lokal anesteziklerin sistemik toksisitesi

Mg.....miligram

Kg.....kilogram

ml.....mililitre

GABA-A....Gama amino bütirik asit-A reseptörü

AP-4.....2-amino-4-fosfobutirik asit

EtCO₂.....End tidal karbondioksit

LD₅₀.....Test hayvanlarının belirli bir süre sonunda yarısını öldürmek için gerekli doz

NMDA.....N-metil-D-aspartat

Na.....Sodyum

K.....Potasyum

Cl.....Klor

Ca.....Kalsiyum

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplara ayrılan sıçanların ilk ölçümler açısından varyanslarının homojenliği testi tablosu

Tablo 2. İlk 10 dakika Sistolik Tansiyon Ölçümleri Açısından Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 3. İlk 10 dakika sistolik tansiyon ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 4. İlk 10 dakika diyastolik tansiyon ölçümleri açısından tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 5. İlk 10 dakika diyastolik tansiyon ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 6. İlk 10 dakika MAP ölçümleri açısından tanımlayıcı istatistikler

Tablo 7. İlk 10 dakika MAP ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 8. İlk 10 dakika solunum sayısı ölçümleri açısından tanımlayıcı istatistikler

Tablo 9. İlk 10 dakika solunum sayısı ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 10. İlk 10 dakika nabız sayısı ölçümleri açısından tanımlayıcı istatistikler

Tablo 11. İlk 10 dakika nabız sayısı ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 12. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki sistolik tansiyon ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 13. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki sistolik tansiyonlarının LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 14. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki diyastolik tansiyon ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 15. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki diyastolik tansiyonlarının LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 16. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki MAP ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 17. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki MAP ölçümlerinin LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 18. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki Solunum sayıları ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 19. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki solunum sayısı ölçümlerinin LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 20. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki nabız sayıları ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 21. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki nabız sayısı ölçümlerinin LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 22. 60. dakika sistolik tansiyon ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 23. 60. dakika sistolik tansiyon ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 24. 60. dakika diyastolik tansiyon ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 25. 60. dakika diyastolik tansiyon ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 26. 60. dakika MAP ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 27. 60. dakika MAP ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 28. 60. dakika solunum sayısı ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 29. 60. dakika solunum sayısı ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 30. 60. dakika nabız sayısı ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 31. 60. dakika nabız sayısı ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 32. Sistolik tansiyon ölçümleri ile yapılan analizlerin özet sonuçları

Tablo 33. Diyastolik tansiyon ile yapılan analizlerin özet sonuçları

Tablo 34. MAP ölçümleri ile yapılan analizlerin özet sonuçları

Tablo 35. Solunum sayısı ölçümleri ile yapılan analizlerin özet sonuçları

Tablo 36. Nabız sayısı ölçümleri ile yapılan analizlerin özet sonuçları



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Propofol'ün kimyasal yapısı

Şekil 2. Sıçanların supin pozisyonda stabilizasyonu

Şekil 3. Sıçanların femoral arter kanülasyonu

Şekil 4. Sıçanların monitörizasyonu

Şekil 5. Sıçanlara kuyruk ven kanülasyonu uygulaması

Şekil 6. Sıçanlara intravenöz infüzyon uygulanması

Şekil 7. Sıçanlara anestezi verilmesi

Şekil 8. Sıçanların dekapitasyonu

Şekil 9. Grupların ilk 10 dakika sistolik tansiyon karşılaştırma grafiği

Şekil 10. Grupların ilk 10 dakika diyastolik tansiyon karşılaştırma grafiği

Şekil 11. Grupların ilk 10 dakika MAP karşılaştırma grafiği

Şekil 12. Grupların ilk 10 dakika solunum sayısı karşılaştırma grafiği

Şekil 13. Grupların 20, 30 ve 40. Dakikalarındaki sistolik tansiyonlarının karşılaştırma grafiği

Şekil 14. Grupların 20, 30 ve 40. Dakikalarındaki diyastolik tansiyonlarının karşılaştırma grafiği

Şekil 15. Grupların 20, 30 ve 40. Dakikalarındaki MAP ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

Şekil 16. Grupların 20, 30 ve 40. Dakikalarındaki Solunum sayısı ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

Şekil 17. Grupların 20, 30 ve 40. Dakikalarındaki nabız sayısı ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

Şekil 18. Grupların 60 dakikalık sistolik tansiyon karşılaştırma grafiği

Şekil 19. Grupların 60 dakikalık diyastolik tansiyon karşılaştırma grafiği

Şekil 20. Grupların 60 dakikalık MAP karşılaştırma grafiği

Şekil 21. Grupların 60 dakikalık nabız sayısı karşılaştırma grafiği

Şekil 22. Grupların 60 dakikalık solunum sayısı karşılaştırma grafiği



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Propofol sedasyon için yaygın kullanılan sedatif bir ilaçtır. İlaç çoğunlukla güvenli ama antidotu olmayan bir ilaçtır. İlacın kardiyovasküler depresyon ve hipotansiyon yan etkileri istenmeyen bir durumdur. En sık görülen kardiyovasküler yan etkileri, sistemik vasküler direnci, kardiyak kontraktiliteyi ve kardiyak ön yükü azaltıp hipotansiyon yapmasıdır. Propofol miyokardiyal kan akımını azaltır, atım hacminde, kardiyak indekste, sistemik vasküler dirençte azalma meydana getirerek sol kalbin işini önemli derecede azaltır. Propofolün hipotansiyon yan etkisi doz azaltılarak minimize edilebilir fakat bu durumda sedasyon derinliğinde düşüş görülür. Bu kardiyak yan etkiler moleküler düzeyde voltaj bağımlı Na (sodyum) ve K (potasyum) kanal blokajına bağlıdır (1,2). Propofol ayrıca, doza bağımlı güçlü bir solunum depresanı olarak da bilinir (3).

İntravenöz lipid emulsiyon (İLE) tedavisi, etki mekanizması net açıklanamamış olsa da çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmaktadır. İLE etki mekanizması ile ilgili ortaya atılan ilk teori, plazmada lipidden zengin kompartman oluşturarak lipofilik ilaçların hedef dokudan ayrılmasını sağladığıdır (lipid sink) (4,5). Diğer bir etki mekanizması olarak yüksek dozda serbest yağ asidi ile miyokarda enerji kaynağı sağlanarak uzun zincirli yağ asitlerinin kardiyak miyositlerde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını aktive etmesi düşünülmektedir (6,7).

Intralipid emulsiyon öncelikle lokal anesteziklerin toksik etkileri için kullanılmaya başlanan, sonraları kardiyak pozitif inotropik etkisi nedeniyle beta blokör ve kalsiyum kanal blokörü gibi kardiyak ilaç zehirlenmelerinde de kullanılmaya başlanan ve henüz araştırmaları devam eden bir ilaçtır.

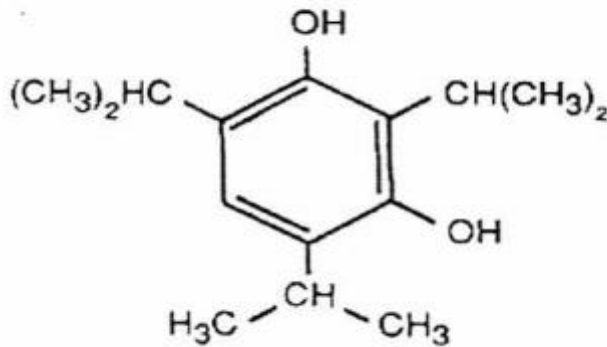
Bizim bu çalışmada primer amacımız, propofol bolus uygulaması ardından sıçanlarda oluşabilecek kardiyovasküler ve solunum depresan etkiye intralipid tedavisinin etkisini gözlemlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

PROPOFOL

Propofol (2,6-diisopropylphenol), prosedürel sedasyon, genel anestezi indüksiyonu ve idamesi, mekanik ventilasyon desteği alan yetişkinlerde sedasyon amaçlarıyla sık kullanılan bir parenteral anestezik ajandır. Antiepileptik ajanlara dirençli status epileptikus için de kullanılır. Hızlı indüksiyon sağlaması, etki süresinin kısa olması, toksik metabolitlere dönüşmemesi ve birikim yapmaması gibi özellikleri ile etkili bir intravenöz anestezik ajan olduğu gösterilmiştir (8,9). PH'ı 6-8,5 sudaki pKa'sı 11 dir. 1977 yılında keşfedilmiştir. Maksimum etkisi yaklaşık olarak 1-2 dakikada başlayıp, 5 ile 10 dakika arasında son bulur. Ağrı kesici etkisi olmadığından dolayı opioid analjezikler ile birlikte kullanılması önerilir. İndüksiyonun hızlı başlaması ve etkisinin geri dönüşünün hızlı olması sebebiyle çocuklarda MRI çekimlerinde sedasyon amaçlı olarak da tercih edilen bir ajandır. Malign hipertermi gelişme ihtimali olan hastalarda tercih edilen ajandır (10). Porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilir (11).

Kimyasal yapısı; 2,6 diizpropilfenol, 2,6 1-metil-etil fenoldür (Şekil 1) (12). Bugün kullanılan formu, %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.2 yumurta fosfolidlerinden elde edilen emülsiyonun %1'lik solüsyonudur (13). Propofol oda sıcaklığında stabil olup ışıktan etkilenmez. İntravenöz propofol uygulanırken % 5'lik dekstroz içerisinde verilmesi tercih edilir (14).



Şekil 1. Propofol'ün kimyasal yapısı

Farmakokinetiği ve Metabolizması

Propofol, karaciğerde sülfat ve glukuronid konjügasyonu ile metabolize edilerek büyük oranda böbrekten atılan inaktif metabolitlere dönüştürülür. Bu metabolitler %98 oranında idrarla, geriye kalan %2 ise feçesle atılır (15). Propofolün dağılım yarı ömrü 2-4 dakika, eliminasyon yarı ömrü 1-3 saattir (16). Propofolün indüksiyon dozu uygulanan kişinin yaşına göre belirgin değişkenlik gösterir. Genç erişkinlerde minimum 2,25 mg/kg bolus dozu indüksiyon için gerekliyken, yaşlılarda 1.25-1.75 mg/kg'lık bolus dozlar yeterlidir (17). Çocuklarda ise 5 mg/kg dozunda propofol bolus uygulanmasının, indüksiyon için yeterli olduğu bildirilmiştir (18).

Farmakodinamiği ve Yan etkileri

Sinir sistemi

Propofolün sedasyon ve hipnotik etkileri, GABA-A reseptörleri üzerindeki etkisiyle gerçekleşir. Bu reseptörlerde agonizma, artmış klorür iletimi ve nöronların hiperpolarizasyonu ile sonuçlanır. Propofol, EEG'yi bastırır, ve yeterli dozlarda, EEG'de burst supresyon paterni oluşumuna sebep olabilir. Propofol; serebral kan akımını, CMRO₂'yi (Cerebral metabolic rate of oxygen), intrakranyal ve göz içi basıncını tiyopental ile aynı miktarda düşürür. Tiyopental gibi propofol de serebral iskemi riski taşıyan hastalarda deneysel olarak kullanılmış olup, nöroprotektan etkinliğini belirlemek için insanlar üzerinde yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Propofolün deneysel modellerde nöbet aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir ve insanlardaki status epileptikusun tedavisinde kullanılmıştır (19).

Kardiyovasküler sistem

Propofol, tiyopentalden daha belirgin olmak üzere, doz bağımlı hipotansiyon oluşturur. Kan basıncındaki düşüş, hem vazodilatasyon hem de miyokard kontraktilitesinin depresyonu ile açıklanabilir. Propofol, baroreseptör refleksini baskılamakta ve sempatik sinir aktivitesini düşürmektedir (20). Yapılan çalışmalarda, propofolün doz bağımlı olarak, baroreseptör inhibisyonuna bağlı bradikardi oluşturduğu, bu etkinin antikolinergik tedavi ile düzeldiği bildirilmiştir (21). Hipotansiyonu tolere edemeyecek hipovolemik hastalarda, gerekliliği halinde çok dikkatli kullanılmalıdır.

Yapılan bir çalışmada, indüksiyon dozunda uygulanan propofol ile hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg) insidansı, % 15.7 olarak bulunmuş olup, hipotansiyonun başlangıç zamanı % 77 oranında, indüksiyonun başlangıcından sonraki ilk 10 dakika içinde kaydedilmiştir. Yine aynı çalışmada, hastaların % 4.8'inde bradikardi (nabız <50 atım/dk) gözlenmiş olup, bradikardi ataklarının % 42'si ilk 10 dakika içinde kaydedilmiştir. (22).

Solunum sistemi

Propofol, solunum merkezinin CO₂ duyarlılığını deprese eder, aynı zamanda tidal volüm ve fonksiyonel residüel kapasiteyi azaltır, EtCO₂ artar (23). Eş değer dozlarda, propofol, tiyopentalden daha fazla solunum depresyonu potansiyeline sahiptir. (24). Propofol verilen hastalar, oksijenasyon ve ventilasyon açısından monitörize edilerek izlenmelidir. Propofolün bronkospazm oluşturma potansiyeli, barbitüratlardan daha az olup, astımlılarda indüksiyon ajanı olarak terih edilebilir (25).

Diğer yan etkiler

Nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyon olan propofol infüzyon sendromu (PRIS), öncelikli olarak genç ya da kafa travması olan hastalarda, propofolün uzun süreli ve yüksek doz infüzyonunda tanımlanmıştır. PRIS; metabolik asidoz, hiperlipidemi, rabdomiyoliz ve hepatomegali ile karakterizedir. PRIS'in patofizyolojik mekanizmaları net olmamakla birlikte, mitokondriyal metabolizmada bozulma ve elektron transport zincir işlevindeki değişiklikler ile açıklanmıştır (26).

Fosfopofol, aktif metaboliti propofol olan bir ön ilaç formudur. Fosfopofolün yan etki profili, propofol ile benzerdir. Fosfopofol ile sedasyonun daha yavaş başlangıçlı olması (ön ilacın hidroliz ihtiyacına bağlı olarak); hipotansiyon, solunum depresyonu, apne ve solunum yolu açıklığı kaybı insidansının da daha düşük olmasına sebep olur. Yine de, istenmeyen derin sedasyon seviyeleri fosfopofol ile de ortaya çıkabilir. Bu nedenle fosfopofol de yalnızca havayolu açıklığını koruyabilecek ve kardiyorespiratuar fonksiyonu destekleyebilecek donanımdaki profesyoneller tarafından kullanılmalıdır. Fospropofolün PRIS'e sebep olup olamayacağı henüz bilinmemektedir (27). Fosfopofolün metabolik bir yan ürünü formik asittir. Formik asit, ko-faktör olarak folat gerektiren bir enzim olan tetrahidrofolat dehidrojenaz tarafından CO₂ ve H₂O'ya indirgenir. Folik asit eksikliği olan hastalarda teorik olarak formik asit birikimi riski vardır.

İntravenöz lipid emülsiyonları

İntravenöz lipid emülsiyonları (ILE) geleneksel olarak parenteral nutrisyonda kalori ve esansiyel yağ asidi kaynağı olarak kullanılır. Bu emülsiyonlar orta zincirli trigliserit, uzun zincirli trigliserit veya ikisinin kombinasyonundan oluşur. Genellikle uzun zincirli trigliseritlerden meydana gelmektedir. İçeriğinde %10- 30 oranında, yumurta fosfolipidi ile gliserol bulunmaktadır. %20 formülasyondaki ILE, %20 soya yağı, %1.2 yumurta sarısı fosfolipidi, %2.25 gliserin içerir. Uzun zincirli trigliserit linoleat, oleat, palmitat, linolenat ve stearat gibi serbest yağ asitlerini içerir. Çoğunlukla soyayağı kullanılır çünkü serbest yağ asitleri olan linoleat ve linolenatın temel ürünüdür (28). Uzun zincirli yağ asitleri 10-16 karbon atomuna sahiplerdir, orta zincirli trigliseritlerde ise karbon atom sayısı 6-10 arasındadır (29).

Lokal anestetiklerin sistemik toksisitesinin (LAST) tedavisinde yeni bir tedavi yöntemi olan İntravenöz lipid emülsiyonu (ILE) tedavisi, diğer lipofilik ilaç zehirlenmeleri için de etkili bir antidot olması açısından umut vaat etmektedir. Kardiyovasküler kollaps, lokal anestetiklerin (LA) absorpsiyonu veya rejyonel anestezi esnasında intravasküler enjeksiyonu sonucu gelişebilen en ölümcül komplikasyondur (30). LAST'ın geleneksel resüsitasyon uygulamalarına dirençli olduğu genel bir kanıdır. Bununla birlikte, 1998'de Weinberg ve ark. sıçanlarda bupivakain dozaşımının resüsitasyonunda, lipid emülsiyon infüzyonunun etkili kullanımını bildirmiştir (31).

Buna takiben köpeklerde letal dozda bupivakain uygulanmasının 20 dakika ardından ILE verilmiş olup, 20 dakikalık bir aralık sonrasında bile ILE tedavisinin etkinliği doğrulanmıştır (32). Daha sonraki olgu sunumlarında, LAST'da standart resüsitatif çabalar başarısız olduktan sonra, ILE kullanımı ile LAST'ın hızlı bir şekilde tersine döndüğünü gösterilmiştir (33,34). Lipid tedavisi, LAST'ın yanı sıra, başka ilaç zehirlenmelerinde de kullanılmaktadır (35,36). Yakın zamanda yapılan araştırmalar, lokal anestetikler dışındaki lipofilik etkenlerin aşırı dozlarının resüsitasyonunda, ILE'nin etkinliği üzerine odaklanmıştır.

ILE'nin Keşfi ve Gelişimi

Bupivakain ve diğer lokal anestetiklerden kaynaklanan kardiyotoksite, otuz yıldan uzun süredir laboratuvar araştırmalarına konu olmuştur. 1979'da Albright tarafından, bupivakain ve etidokain gibi uzun etkili lipofilik lokal anestetiklerin sebep olduğu ölümcül kardiyak arrestler bildirilmiştir (37). Bu vakaların tümü, standart resüsitasyon uygulamalarına

direnç göstermekteydi. ILE başlangıçta rejyonal anestezinin en korkulan komplikasyonu olan LAST için bir antidot olarak tanımlandı.

1997'de Weinberg ve ark., Genel anestezi sırasında, subkütan yolla sadece 22 mg bupivakain uygulanması ile kardiyak arrest geçiren şiddetli karnitin eksikliği olan bir hastayı tarif etmiştir (38). Bu vaka, bupivakain ve karnitin döngüsü etkileşiminin araştırılmasına yol açtı ve daha sonra bupivakainin mitokondrial karnitin-açilkarnitin translokaz enzimini inhibe ettiği doğrulandı (39).

Bu gözlemler, ILE'nin resüsitatif yararını araştıran hayvan çalışmalarının yapılmasına sebep olmuştur. Öncesinde lipid verilen ratların bupivakainin kardiyak etkilerine dirençli oldukları, asistol oluşturmak için daha yüksek dozlarda bupivakain verilmesi gerektiği, deneylerle gösterilmiştir (40). Ek olarak aynı çalışmada doz yanıt deneyleriyle, resüsitasyon sırasında % 20 lipid emülsiyonunun intravenöz bupivakain bolus dozu (tedavi sonrası) sonrasında verildiğinde, bupivakainin LD50'si 12.5 mg/kg'dan 18 mg/kg'a yükseldiği bulundu. Tüm kontrol hayvanlarının öldüğü 15 mg/kg'lık bir bupivakain dozunda, ILE verilen hayvanlarda herhangi bir ölüm meydana gelmedi.

Bu gözlem, lokal anestetik kaynaklı kardiyotoksistide, ILE'nin potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceğini destekledi. Weinberg laboratuvarındaki takip deneylerinde, intravenöz yüksek dozda bupivakain (10 mg / kg) ile anestezi uygulanmış köpeklerde ILE'nin etkinliği incelendi. % 20'lik lipid infüzyonu alan ve almayan deneklerde internal kalp masajı ile resüsitasyon yapıldı. Lipid infüzyonu alan tüm köpekler normal kan basıncını ve EKG trasesini geri kazanırken, sadece bupivakain verilen tüm kontrol hayvanları öldü (32).

ILE'nin Etki Mekanizması

Lipid Sink Fenomeni

Lipid emülsiyonunda, lipofilik olan uzun etkili lokal anesteziklerin çözünürlüğü ve bu emülsiyonların yüksek bağlama kapasitesi, LAST vakalarında lipid infüzyonunun klinik etkisinin en olası açıklamasıdır. 1998'de ilk olarak Weinberg tarafından geliştirilen "lipid sink" fenomeni, ILE için en yaygın kabul gören etki mekanizmasıdır (40).

Lipid emülsiyon infüzyonu, genişletilmiş bir lipid fazı oluşturur ve ortaya çıkan denge toksik ilaçları dokudan sulu plazma fazına, daha sonra da lipid fazına yönlendirir. LAST'ı tedavi etmek için kullanılan lipid emülsiyon infüzyonunun kesin etki mekanizmaları belli olmamakla birlikte, kritik detay muhtemelen emülsiyonun bağlanma özelliğidir (41).

% 20 Intralipid TM (Kabivitrum Inc., California, ABD) emülsiyonu, % 20 soya yağı, % 1.2 yumurta sarısı fosfolipidleri, % 2.25 gliserin, su ve sodyum hidroksitten oluşur. Intralipid TM resüsitasyonlarda kullanımı en yaygın ticari preparat olmasına rağmen, farklı formülasyonlara sahip birçok farklı ILE ürünü bulunmaktadır.

Lipofilik maddeler, örneğin lokal anestezi maddeler, kanda lipid kompartmanına çekilir. Doku ile kan arasında bir konsantrasyon gradyanı oluşur ve bu da lokal anestezi maddelerin kalpten veya beyinden uzaklaşıp, daha düşük ilaç konsantrasyonunda olan kana geçmelerine, sonrasında ise vasküler yataktaki "lipid sink"e bağlanmalarına sebep olur. Weinberg ve arkadaşları deneysel bir sıçan modelinde, öncesinde ILE verilen sıçan plazmasına in vitro olarak eklenen radyoaktif işaretli bupivakainin, 11 partiyon katsayısı ile lipid fazına geçtiğini göstermiştir (40). Bupivakain toksisitesinin izole edilmiş bir kalp modelinde kullanıldığı sonraki deneylerde, Weinberg ve arkadaşları, lipid emülsiyonu verilenlerin, kontrollerle karşılaştırıldığında radyoaktif işaretli bupivakainin miyokard dokusundan temizlenmesinin hızlandığını gösterdi (42).

Alternatif Mekanizmalar

Lipid emülsiyonu, teorik olarak hücre içi yağ asidi içeriğini artırabilir ve bu nedenle LA tarafından azaltılmış olan, kardiyomiyositlerde yağ asidi transportunu ve oksidasyonunu artırır, böylece de azalmış ATP üretiminin üstesinden gelebilir. Elde edilen artmış hücre içi yağ asidi içeriğinin kardiyomiyositte ATP sentezinde iyileşmeye katkıda bulunması mümkündür. Normal aerobik koşullar altında, yağ asitleri, miyosit oksidatif fosforilasyonu için tercih edilen substrat olup, kardiyak adenosin trifosfat (ATP)'ın yaklaşık % 80-90'ını üretmektedir (43).

Miyositlerde yağ asidi transportu bozulursa, ATP üretimi azalır ve miyosit aktivitesi olumsuz olarak etkilenir böylece kardiyak toksisite oluşur. Van de Velde ve arkadaşları (44), % 20 lipid emülsiyonunun infüzyonunun yağ asidi oksidasyonunu iyileştirerek kardiyak kontraktiletiyi arttırdığını göstermek için bir köpek modeli kullandı. Eledjam ve ark. (45) tarafından yapılan bir başka çalışmada, izole edilmiş miyokardiyal bantların ATP ile doyurulması, bupivakain ile oluşması beklenen kontraktiletinin depresyonunu önlediğini ortaya koymuştur. Bu nedenle ILE, kardiyak ATP sentezindeki azalmayı tersine çevirmek veya aşmak için, hücre içi yağ asidi içeriğini yeterince arttırabilir. İlginç bir şekilde, lipid emülsiyonunun başlangıçta, basit "lipid sink" mekanizmasına dayalı olarak beklenenden daha hızlı hareket ettiği ve doğrudan kardiyotonik etkilerin de olabileceğini işaret ettiği gözlenmiştir (33).

Stehr ve ark. (6) lipid emülsiyonunun, lipid kompartmanı oluşturayacak kadar düşük konsantrasyonlarda bile, bupivacaine bağlı miyokard depresyonunu tersine çevirdiğini ve bu pozitif etkinin, metabolik bir açıklaması olduğunu düşündürmektedir. Lipid emülsiyon infüzyonu intramyosit kalsiyum düzeylerini doğrudan yükseltir ve direkt olarak pozitif inotropik etkiye neden olabilir (46). Yağ asitlerinin ayrıca kardiyak miyositlerde kalsiyum düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. LAST tedavisinde ILE'nin kesin etki mekanizmaları daha fazla açıklığa kavuşmayı gerektirse de, anahtar bileşen muhtemelen emülsiyonun etkili bağlanma özelliğinden kaynaklanmaktadır.

LA dışındaki ilaç toksisitelerinde ILE kullanımı

Lipid emülsiyon tedavisinin kullanım alanı lokal anestezi toksisitesinin tedavisi ile sınırlı değildir. Yakın zamanda yapılan başarılı bir resüsitasyon raporunda, LA dışı lipofilik ilaçlara bağlı kardiyak arrestlerde, lipid emülsiyonunun potansiyel faydasını vurgulamaktadır. İki kapsamlı literatür incelemesi, LA dışı aşırı dozlarda ilaç toksisitesinde, ILE kullanımını tanımlamaktadır (47,48).

Başarılı bir resüsitasyonla ilgili son vaka raporları; beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, paraziter ilaçlar, herbisitler ve çeşitli psikotropik ajanlarda dahil olmak üzere, LA olmayan ilaç doz aşımalarının tedavisinde lipid emülsiyon infüzyonunun etkinliğini göstermektedir. Bunların klinik sonuçları açısından en çok benzerlik gösterenleri, trisiklik antidepresanlar ve diğer psikotropik ilaçların, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerlerin neden olduğu toksisitelerdir. Bu ilaçlar lokal anesteziyle benzer olarak, sodyum kanal blokaj özelliğine sahiptir ve genellikle oldukça lipofildir. Muhtemelen, ILE bu lipofilik ilaçlara da aynı "lipid sink" etkisini uygular, böylece hedef dokudaki aktif ilacın miktarını azaltır ve toksisiteyi azaltır (49).

Uygulama Şekli ve Dozu

ILE, lokal anestezi toksisitesinde nörolojik veya kardiyovasküler semptomların başlangıcında kullanılmalıdır. Standart ACLS ajanlarına dirençli lokal anestezi toksisitelerinin tedavisinde bilinen alternatif bir antidot yoktur. Hemodinamik bozulmaya neden olan diğer lipofilik ilaç toksisitelerinde, standart resüsitasyon protokolleri başarısız olduğunda, klinisyenler ILE uygulamasını düşünebilir.

LAST'ın resüsitatif yönetiminde ILE'nin uygulanması için protokoller mevcut olmakla birlikte, günümüzde akut LA dışı zehirlenmelerin tedavisi için optimal bir rejim belirlenmemiştir. Weinberg, 2004 yılında editöre mektup olarak, ILE'nin kullanımı için ilk

tavsiyeyi yayınladı (50). Halen önerilen % 20 lipid, 1.5 mL / kg bolus ardından 0.25 mL/kg / dakika infüzyondur. Tekrarlayan bolus ve infüzyon dozunda artış, hemodinamik stabiliteye ulaşamıyorsa düşünülebilir, ancak başlangıç dozu için önerilen üst sınır 30 dakika için 10 mL/kg lipid emülsiyonudur. Ayrıca, LAST'i potansiyelize etkisi olan hipoksiyi ve solunum asidozunu önlemek için çabuk ve etkili havayolu kontrolü uygulanmalıdır (48).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 18.11.2015 tarihli 491 karar numarası ile onayının alınmasını takiben Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Denekler

Bu araştırma Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvarı'nda Mayıs 2016'da gerçekleştirildi. Çalışma için 200-300 g ağırlığında 28 adet Spraque-Dawley cinsi erişkin sıçan kullanıldı. Tüm deney hayvanları deney başlangıcına kadar yedi gün süreyle 12 saat gece 12 saat gündüz ortamda, $24\pm4^{\circ}\text{C}$ de ortam sıcaklığında barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Sıçanlara standart diyet ve su verildi.

Deney Protokolü ve Grupları

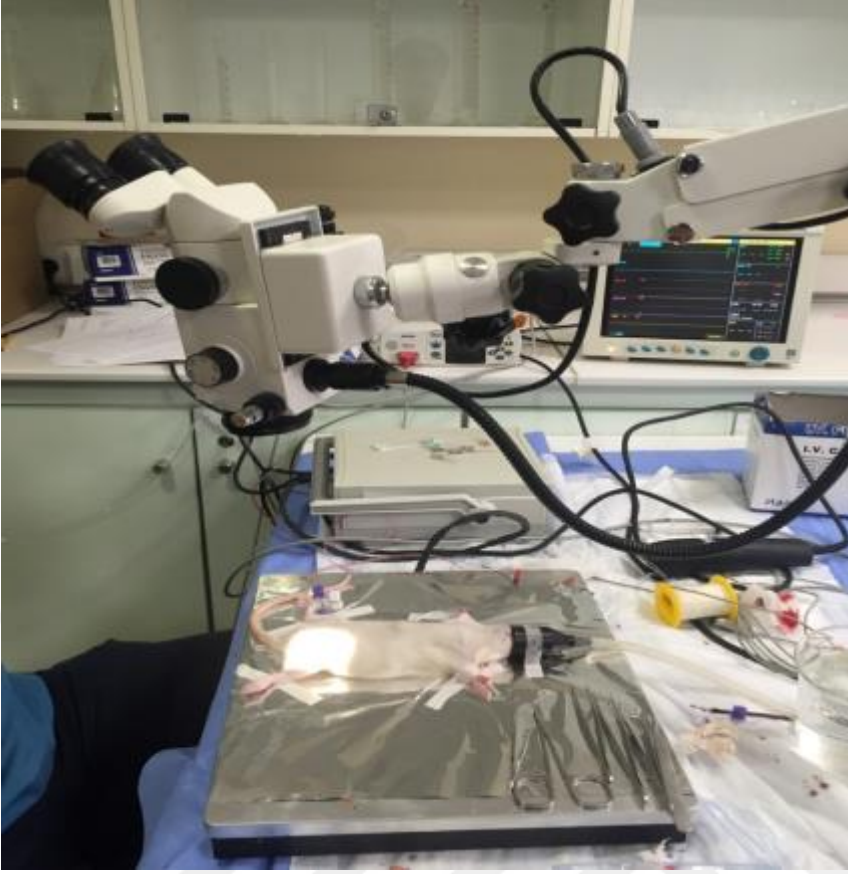
Sıçanlar, rastgele olarak 4 eşit gruba ayrıldı. Gruplar:

1. Kontrol (16 mL/kg % 0,9 NaCl 4 dakikada IV infüzyon) (n:7)
2. Propofol (16 mL/kg % 0,9 NaCl 4 dakikada IV infüzyon ardından 42 mg/kg IV bolus) (n:7)
3. İntralipid (16 ml/kg IV 4 dakikada IV infüzyon) (n:7)
4. İntralipid + Propofol (İntralipid 16 ml/kg IV 4 dakikada infüzyon ardından Propofol 42 mg/kg IV bolus) (n:7)

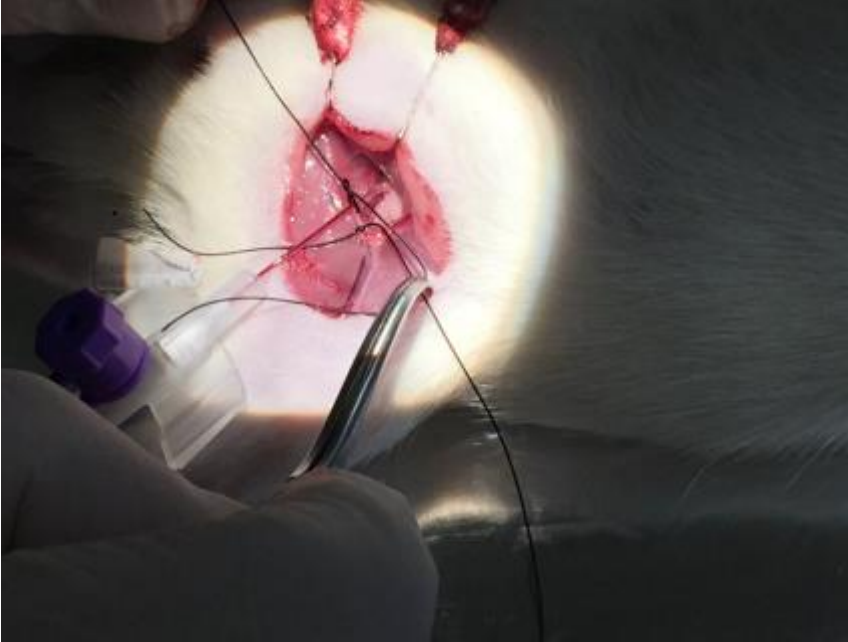
n: denek sayısı

Sıçanların alt gövde bölümlerindeki tüyler uygulamaları kolaylaştırmak amacıyla traşlandı. Çalışma süresince ekstremiteleri sabitlenmiş olarak supin pozisyonunda tutuldular (Şekil 2).

Yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra çalışma parametreleri arasında olan tansiyon takibi yapabilmek için her gruba 26 G intraket (IV NEO ALPHA , La-med Healthcare , Hayrana, India) ile femoral arter kanülasyonu yapıldı (Şekil 3). Tek kullanımlık basınç transduser seti (OKUMAN Medikal Sistemler Ltd. Şti., Ankara, Türkiye) aracılığıyla monitör üzerinden anlık tansiyon takibi yapıldı (Şekil 4).



Şekil 2. Sıçanların supin pozisyonda stabilizasyonu



Şekil 3. Sıçanların femoral arter kanülasyonu



Şekil 4. Sıçanların monitörizasyonu

Deneyde Kullanılan İlaçlar, Hazırlanışları ve Uygulanma Şekilleri

Çalışmada kullanılan ilaçları uygulamak için her gruba 26 G intraket (IV NEO ALPHA, La-med Healthcare , Hayrana, India) ile kuyruk ven kanülasyonu yapıldı (Şekil 5).



Şekil 5. Sıçanlara kuyruk ven kanülasyonu uygulaması

Propofol (PROPOFOL-LİPURO %1 (10 mg/ml) I.v. İnfüzyonluk 20 Ml Ampul İlaçsan®/Türkiye) 42 ml/kg dozunda sıçanın kuyruk veninden uygulandı.

İntravenöz lipid emülsiyonu (ClinOleic %20 lipid 500 ml, ECZACIBAŞI Baxter/Belçika) 16 ml/kg dozunda sıçanın kuyruk veninden uygulandı.

Çalışmada kullanılan ilaçlar ve sıvılar bir infüzyon pompası (Swiss Made by Arcomed Ag Volumed VP7000, Switzerland) aracılığıyla uygulandı (Şekil 6).



Şekil 6. Sıçanlara intravenöz infüzyon uygulanması

Tüm sıçanlarda inhaler izofluran (İzofluran, Isofludem 100 ml, Dem İlaç, İstanbul, Türkiye) kullanılarak ANIMAL ANESTHESIA MACHİNE ile anestezi sağlandı (Şekil 7). Her ilaç uygulaması, girişimsel işlem ve dekapitasyon esnasında, izofluran ile anestezi uygulandı (Şekil 8).



Şekil 7. Sıçanlara anaestezi verilmesi



Şekil 8. Sıçanların dekapitasyonu

Deneyin Uygulanması

Grup 1 (n=6) : Kontrol grubunda, % 0,9 NaCl 16 mL/kg dozunda 4 dakika içinde infüze edildi [114]. 60. dakikaya kadar kardiyak ya da solunum arresti gelişimi olup olmayacağı gözlemlendi. Spontan arrest gözlenmedi. Bu süre boyunca deneklerin tansiyon değerleri, ortalama arter basıncı (MAP) değerleri, nabız sayısı ve solunum sayısı gözlenip not edildi. 60. dakikada anestezi altında giyotin ile dekapitasyon sağlandı.

Grup 2 (n=6) : Propofol grubunda, % 0,9 NaCl 16 mL/kg dozunda 4 dakika içinde infüze edildi ardından propofol 42 mg/kg IV bolus uygulandı. Kardiyak arrest veya solunum arresti gelişinceye kadar takip edildi. Bu süre boyunca deneklerin tansiyon değerleri, MAP değerleri, nabız sayısı ve solunum sayısı gözlenip not edildi. Kardiyak arrest ve solunum arresti gelişme süresi kaydedildi. Anestezi altında giyotin ile dekapitasyon sağlandı.

Grup 3 (n=6) : ILE 16 mL/kg dozunda 4 dakika içinde infüzyon şeklinde uygulandı. 60. dakikaya kadar kardiyak ya da solunum arresti gelişimi olup olmayacağı gözlemlendi. Spontan arrest gözlenmedi. Bu süre boyunca deneklerin tansiyon değerleri, MAP değerleri, nabız sayısı ve solunum sayısı gözlenip not edildi. 60. dakikada anestezi altında giyotin ile dekapitasyon sağlandı.

Grup 4 (n=6) : ILE 16 mL/kg dozunda 4 dakika içinde infüzyon şeklinde uygulandı, ardından propofol 42 mg/kg IV bolus uygulandı. 60. dakikaya kadar kardiyak ya da solunum arresti gelişimi olup olmayacağı gözlemlendi. Spontan arrest gözlenmedi. Bu süre boyunca deneklerin tansiyon değerleri, MAP değerleri, nabız sayısı ve solunum sayısı gözlenip not edildi. 60. dakikada anestezi altında giyotin ile dekapitasyon sağlandı.

İstatistiksel İncelemeler

Varyans analizine başlamadan önce deneme materyalinin belirlenen ölçümler açısından homojen varyansa sahip olup olmadığı Levene Testi ile araştırılmaya çalışıldı. Testler sonucunda deneme materyalinin homojen varyansa sahip olduğu görüldü.

Modelde yer alan hata terimlerinin ortalamasının bağımsız normal dağılış gösterip göstermediği Shapiro Wilks İstatistiği ile araştırıldı. Shapiro Wilks testi, 50 den küçük örneklem büyüklüğüne sahip materyal ile çalışıldığından uygun test olarak görüldü.

İlk 10 dakika boyunca alınan ölçümler her grup için eşit sayıda $n=6$ fare üzerinden gerçekleştirildiğinden ilk 10 dakikanın farklı 6 zamanında alınan ölçümler ile tekrarlı ölçümler üzerinde ANOVA modeli uygun görüldü.

Tekrarlı ölçümler için küresellik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Macuhly'nin Küresellik Testi ile araştırıldı. 60. dakikada bir gruptaki (Propofol) farelerin tamamen ölmüş olmasından dolayı sadece 3 grup kıyaslanmak istendi. 10. dakikadan sonraki analizlerde tek yönlü ANOVA modeli kullanıldı.

Çoklu karşılaştırma testi olarak En Küçük Önemli Fark (LSD-Least Significant Difference) çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Analiz yorumları yapılırken grup örnek sayılarının eşit olması durumunda standart sapma, grup örnek sayıları farklı olduğunda (propofol grubundaki eksik gözlemden dolayı) standart hata verilerek, mukayeselerin kolaylaştırılması sağlanmaya çalışıldı. İstatistiksel analizler SPSS 21 yazılımı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Sıçanlar, her grupta 7'şer sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Her gruptan birer sıçan femoral arter kateterizasyonu yapılırken arter yaralanması komplikasyonuna bağlı olarak öldüğünden her grupta 6'şar sıçan olacak şekilde çalışmaya devam edildi. Propofol alan gruptaki 1 sıçanda 15. dk'da, 1 sıçanda 20. dk'da, 1 sıçanda 25. dk'da, 1 sıçanda 40. dk'da, 1 sıçanda 44. dk'da ve 1 sıçanda da 55. dk'da kardiyak arrest gelişmiş olup bu süreden itibaren propofol grubunda hiçbir sıçan kalmadı.

Deney hayvanlarından elde edilen ölçümler üzerinde varyans analizi testlerinin önkoşullarından olan homojen varyanslılık ve normal dağılıma uygunluk testleri gerçekleştirildi. Normallik testi olarak, Shapiro Wilks Test'i kullanıldı. Homojen varyanslılığın test edilmesinde ise Levene testi kullanıldı.

Deney hayvanları ilk dakika sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, MAP, solunum sayısı ve nabız sayısı ölçümleri açısından normal dağılım göstermektedir ($p>.01$).

Deney hayvanlarının ilk dakika ölçümleri üzerinden yapılan Levene'nin varyansların homojenliği testlerine bakılarak, tüm bu ölçümler, Sistolik Tansiyon ($F(20,3)=2,035$, $p=.141$), Diyastolik Tansiyon ($F(20,3)=.701$, $p=.562$), MAP ($F(20,3)=.868$, $p=.474$), Solunum sayısı ($F(20,3)=.926$, $p=.446$), Nabız sayısı ($F(20,3)=.323$, $p=.808$) açısından hayvanların gruplara homojen dağıldığı istatistiksel açıdan söylenebilir. Gruplara dağıtılan sıçanların alınan ölçümler açısından istatistiki olarak homojen özellikte olduğu sonucuna ulaşılmış olur (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara ayrılan sıçanların ilk ölçümler açısından varyanslarının homojenliği testi tablosu

	Varyansların Homojenliği Testi			
	t00			
	Levene İstatistiği	df1	df2	P
Sistolik Tansiyon	2,035	3	20	,141
Diyastolik Tansiyon	,701	3	20	,562
MAP	,868	3	20	,474
Solunum Sayısı	,926	3	20	,446
Nabız Sayısı	,323	3	20	,808

Her gruptaki sıçanlardan 10 farklı zamanda 5 farklı parametreye bakıldı. Propofol grubundaki sıçanların ölümlerinden dolayı takiplerdeki farklı zamanlarda (20. dakika ve sonrasında 1 adet sıçandan, 30. dakika ve sonrasında 2 adet sıçandan, 40.dakika ve sonrasında 3 adet sıçandan) ölçümler alınmadı.

Ölen sıçanların da analize dahil edilebilmesi için, analizler ;

- Propofol grubundaki 6 farenin yaşadığı ilk 10 dakikada ($n_{\text{propofol}}=6$)
- 5 adet sıçanın yaşadığı 20. dakikada ($n_{\text{propofol}}=5$)
- 4 adet sıçanın yaşadığı 30. dakikada ($n_{\text{propofol}}=4$)
- 3 adet sıçanın yaşadığı 40. Dakikada ($n_{\text{propofol}}=3$)
- Propofol grubunda hiçbir sıçanın kalmadığı 60. dakika için ($n_{\text{propofol}}=0$)

ayrı ayrı yapıldı.

Yapılan varyans analizi sonuçlarına göre, deney hayvanlarından elde edilen sistolik tansiyon ölçümleri gruplara göre zamana bağlı olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($F(3,20)=33.69$, $p<.0001$, $\eta^2=.84$). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğu LSD çoklu karşılaştırma testi ile anlaşılmaya çalışıldı (Tablo 2, 3).

LSD testi sonucunda, ilk 10 dakikaya kadar ölçülen sistolik tansiyon ölçümleri bakımından, Kontrol grubu (122.39 ± 5.69), Propofol grubundan (91.72 ± 23.25) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<.001$). Aynı şekilde Kontrol grubu (122.39 ± 5.69), İntralipid+Propofol (111.39 ± 12.97) grubundan sistolik tansiyon ölçüm ortalamaları bakımından yüksek olup anlamlı derecede ayrılmaktadır ($p<.01$). Kontrol (122.39 ± 5.69) ve İntralipid (121.44 ± 2.96) grupları arasında ilk 10 dk'ya kadar alınan sistolik tansiyon ölçümleri bakımından oluşan fark istatistiksel olarak anlamsızdır, bu iki grup bu ölçümler açısından birbirini ile benzerdir denilebilir ($p>0.05$).

Propofol (91.72 ± 23.25) grubu, sistolik tansiyon değerleri ortalamaları bakımından Kontrol (122.39 ± 5.69), İntralipid (121.44 ± 2.96) ve İntralipid+Propofol (111.39 ± 12.97) gruplarının hepsinden anlamlı derecede düşüktür ($p<.0001$).

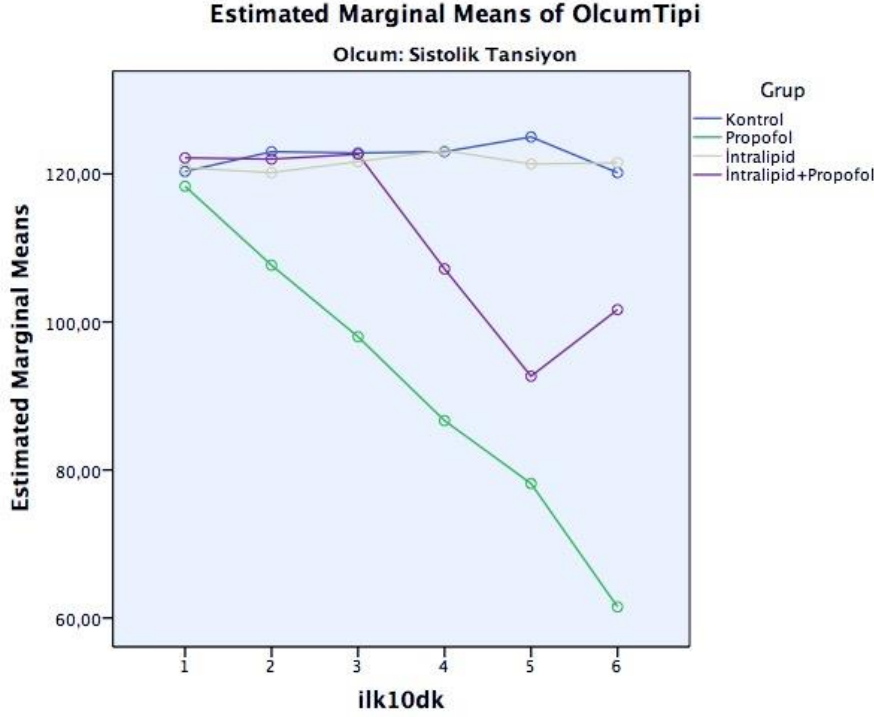
İntralipid (121.44 ± 2.96) grubu, ilk 10 dakikaya kadar alınan sistolik ölçüm değerleri ortalamaları bakımından İntralipid+Propofol (111.39 ± 12.97) grubundan anlamlı derecede yüksektir ($p<.01$). Aynı şekilde İntralipid (121.44 ± 2.96) grubu, Propofol (91.72 ± 23.25) grubundan sistolik tansiyon ölçümleri açısından anlamlı derecede yüksektir ($p<.001$) (Tablo 3, Şekil 9).

Tablo 2. İlk 10 dakika Sistolik Tansiyon Ölçümleri Açısından Tanımlayıcı İstatistikler

Sistolik Tansiyon Ölçümleri Açısından ilk 10 dakikaya kadarki Tanımlayıcılar						
	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	36	122,3889	5,69349	,94892	120,4625	124,3153
Propofol	36	91,7222	23,25217	3,87536	83,8548	99,5896
İntralipid	36	121,4444	2,96112	,49352	120,4425	122,4463
İntralipid ve Propofol	36	111,3889	12,97531	2,16255	106,9987	115,7791
Toplam	144	111,7361	18,35165	1,52930	108,7131	114,7591

Tablo 3. İlk 10 dakika sistolik tansiyon ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Measure: Ölçüm						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Propofol	30,6667*	3,47300	,000	23,4221	37,9112
	İntralipid	,9444	3,47300	,788	-6,3001	8,1890
	İntralipid+Propofol	11,0000*	3,47300	,005	3,7554	18,2446
Propofol	Kontrol	-30,6667*	3,47300	,000	-37,9112	-23,4221
	İntralipid	-29,7222*	3,47300	,000	-36,9668	-22,4777
	İntralipid+Propofol	-19,6667*	3,47300	,000	-26,9112	-12,4221
İntralipid	Kontrol	-,9444	3,47300	,788	-8,1890	6,3001
	Propofol	29,7222*	3,47300	,000	22,4777	36,9668
	İntralipid+Propofol	10,0556*	3,47300	,009	2,8110	17,3001
İntralipid +Propofol	Kontrol	-11,0000*	3,47300	,005	-18,2446	-3,7554
	Propofol	19,6667*	3,47300	,000	12,4221	26,9112
	İntralipid	-10,0556*	3,47300	,009	-17,3001	-2,8110
Gözlenen Ortalamalara göre oluşturulmuştur.						
Hata terimi, Hata kareler Ortalaması= 36,185.						
* Ortalamalar arasındaki farkın önemli olduğu yerler						
a. Olcum = Sistolik Tansiyon						



Şekil 9. Grupların ilk 10 dakika sistolik tansiyon karşılaştırma grafiği

Yapılan varyans analizi sonuçlarına göre, deney hayvanlarından elde edilen diyastolik tansiyon ölçümleri, gruplara göre zamana bağlı olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($F(3,20)=9.33$, $p<.0001$, $\eta^2=.58$). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğu LSD çoklu karşılaştırma testi ile anlaşılmaya çalışıldı (Tablo 4,5).

LSD testi sonucunda, ilk 10 dakikaya kadar ölçülen diyastolik tansiyon ölçümleri ortalamaları bakımından, Kontrol grubu (86.44 ± 8.48), Propofol grubundan (67.30 ± 24.33) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<.001$). Kontrol grubu (86.44 ± 8.48), ile İntralipid (84.39 ± 5.18) grubu ilk 10 dakikaya kadar alınan diyastolik tansiyon ölçümleri açısından istatistiksel olarak farksızdır ($p>.05$). Kontrol (122.39 ± 8.48) ve İntralipid+Propofol (86.22 ± 12.62) grupları arasında ilk 10 dk'ya kadar alınan diyastolik tansiyon ölçümleri bakımından oluşan fark istatistiksel olarak anlamsızdır, bu iki grup bu ölçümler açısından birbirini ile benzerdir denilebilir ($p>0.05$).

- Propofol (67.30 ± 3.02) grubu, diyastolik tansiyon değerleri ortalamaları bakımından Kontrol (86.44 ± 8.48), İntralipid (84.39 ± 5.18) ve İntralipid+Propofol (86.22 ± 12.62) gruplarının hepsinden anlamlı derecede düşüktür ($p<.005$).

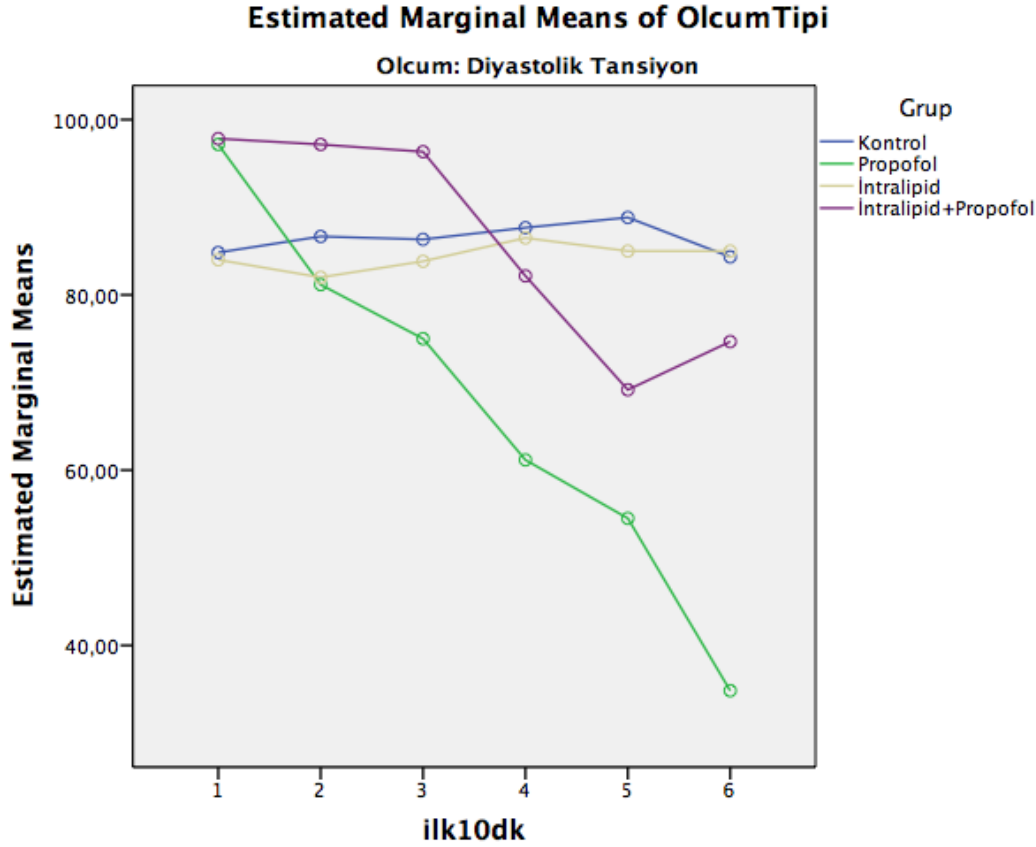
- İntralipid (84.39±5.18) grubu, ilk 10 dakikaya kadar alınan diyastolik tansiyon ölçüm değerleri ortalamaları bakımından İntralipid+Propofol (86.22±12.62) grubundan istatistiksel olarak farksızdır ($p>.05$) (Tablo 5, Şekil 10).

Tablo 4. İlk 10 dakika Diyastolik Tansiyon ölçümleri açısından tanımlayıcı İstatistikler

	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	36	86,4444	8,48004	1,41334	83,5752	89,3137
Propofol	36	67,3056	24,33319	4,05553	59,0724	75,5387
İntralipid	36	84,3889	5,17840	,86307	82,6368	86,1410
İntralipid ve Propofol	36	86,2222	12,61544	2,10257	81,9538	90,4907
Toplam	144	81,0903	16,50637	1,37553	78,3713	83,8093

Tablo 5. İlk 10 dakika diyastolik tansiyon ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Measure: Ölçüm						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Propofol	19,1389*	4,27584	,000	10,2196	28,0581
	İntralipid	2,0556	4,27584	,636	-6,8637	10,9748
	İntralipid+Propofol	,2222	4,27584	,959	-8,6970	9,1415
Propofol	Kontrol	-19,1389*	4,27584	,000	-28,0581	-10,2196
	İntralipid	-17,0833*	4,27584	,001	-26,0026	-8,1641
	İntralipid+Propofol	-18,9167*	4,27584	,000	-27,8359	-9,9974
İntralipid	Kontrol	-2,0556	4,27584	,636	-10,9748	6,8637
	Propofol	17,0833*	4,27584	,001	8,1641	26,0026
	İntralipid+Propofol	-1,8333	4,27584	,673	-10,7526	7,0859
İntralipid +Propofol	Kontrol	-,2222	4,27584	,959	-9,1415	8,6970
	Propofol	18,9167*	4,27584	,000	9,9974	27,8359
	İntralipid	1,8333	4,27584	,673	-7,0859	10,7526
Gözlenen Ortalamalara göre oluşturulmuştur.						
Hata terimi, Hata kareler Ortalaması= 54,848.						
* Ortalamalar arasındaki farkın önemli olduğu yerler						
a. Olcum = Diyastolik Tansiyon						



Şekil 10. Grupların ilk 10 dakika diyastolik tansiyon karşılaştırma grafiği

Yapılan varyans analizi sonucunda, deney hayvanlarından elde edilen MAP ölçümleri gruplara göre zamana bağlı olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($F(3,20)=15.13$, $p<.0001$, $\eta^2=.69$). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğu LSD çoklu karşılaştırma testi ile anlaşılmaya çalışıldı (Tablo 6,7).

LSD testi sonucunda, ilk 10 dakikaya kadar ölçülen MAP ölçümleri ortalamaları bakımından, Kontrol ($98,426\pm7.38$) grubu, Propofol ($75,537\pm23.97$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<.0001$). Kontrol ($98,426\pm7.38$) grubu ile İntralipid ($96,741\pm4.27$) grubu ilk 10 dakikaya kadar alınan MAP ölçümleri açısından istatistiksel olarak farksızdır ($p>.05$). Kontrol ($98,426\pm7.38$) ve İntralipid+Propofol ($94,611\pm12.46$) grupları arasında ilk 10 dk'ya kadar alınan MAP ölçümleri bakımından oluşan fark istatistiksel olarak anlamsızdır, bu iki grup bu ölçümler açısından birbirini ile benzerdir denilebilir ($p>.05$).

- Propofol ($75,537\pm23.97$) grubu, MAP değerleri ortalamaları bakımından Kontrol ($98,426\pm7.38$), İntralipid ($96,741\pm4.27$) ve İntralipid+Propofol ($94,611\pm12.46$) gruplarının hepsinden anlamlı derecede düşüktür ($p<.001$).

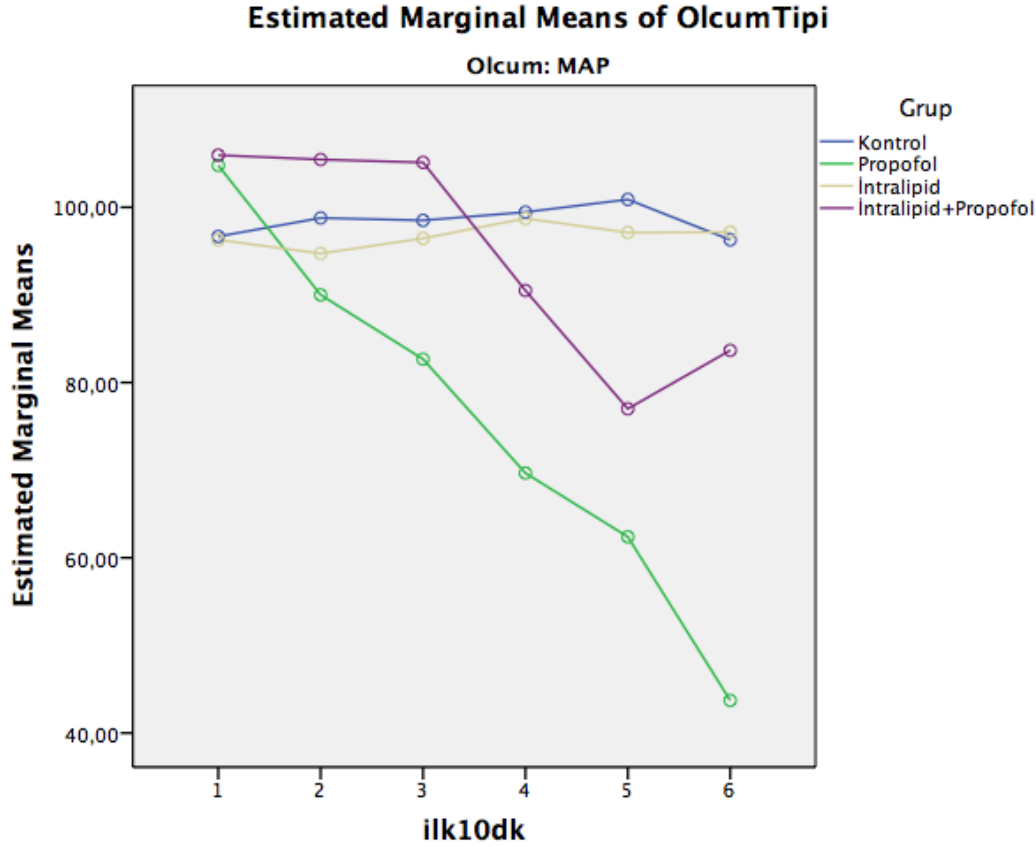
- İntralipid (96,741±4.27) grubu, ilk 10 dakikaya kadar alınan MAP ölçüm değerleri ortalamaları bakımından İntralipid+Propofol (94,611±12.46) grubundan istatistiksel olarak farksızdır (p>.05) (Tablo 7, Şekil 11).

Tablo 6. İlk 10 dakika MAP ölçümleri açısından tanımlayıcı istatistikler

	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	36	98,4259	7,38020	1,23003	95,9288	100,9230
Propofol	36	75,5370	23,97410	3,99568	67,4254	83,6487
İntralipid	36	96,7407	4,26734	,71122	95,2969	98,1846
İntralipid ve Propofol	36	94,6111	12,46417	2,07736	90,3938	98,8284
Toplam	144	91,3287	16,79387	1,39949	88,5623	94,0951

Tablo 7. İlk 10 dakika MAP ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Measure: Ölçüm						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Propofol	22,8889*	3,86977	,000	14,8167	30,9611
	İntralipid	1,6852	3,86977	,668	-6,3870	9,7574
	İntralipid+Propofol	3,8148	3,86977	,336	-4,2574	11,8870
Propofol	Kontrol	-22,8889*	3,86977	,000	-30,9611	-14,8167
	İntralipid	-21,2037*	3,86977	,000	-29,2759	-13,1315
	İntralipid+Propofol	-19,0741*	3,86977	,000	-27,1463	-11,0019
İntralipid	Kontrol	-1,6852	3,86977	,668	-9,7574	6,3870
	Propofol	21,2037*	3,86977	,000	13,1315	29,2759
	İntralipid+Propofol	2,1296	3,86977	,588	-5,9426	10,2018
İntralipid +Propofol	Kontrol	-3,8148	3,86977	,336	-11,8870	4,2574
	Propofol	19,0741*	3,86977	,000	11,0019	27,1463
	İntralipid	-2,1296	3,86977	,588	-10,2018	5,9426
Gözlenen Ortalamalara göre oluşturulmuştur.						
Hata terimi, Hata kareler Ortalaması= 44,925.						
* Ortalamalar arasındaki farkın önemli olduğu yerler						
a. Olcum = MAP						



Şekil 11. Grupların ilk 10 dakika MAP karşılaştırma grafiği

Yapılan varyans analizi sonucunda, deney hayvanlarından elde edilen solunum sayısı, gruplara göre zamana bağlı olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($F(3,20)=40.78$, $p<.0001$, $\eta^2=.86$). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğu LSD çoklu karşılaştırma testi ile anlaşılmaya çalışıldı (Tablo 8,9).

LSD testi sonucunda, ilk 10 dakikaya kadar ölçülen Solunum sayısı ölçümleri ortalamaları bakımından,

- Kontrol ($38,000\pm2.27$) grubu, Propofol ($25,000\pm10.48$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<.0001$). Kontrol ($38,000\pm2.27$) grubu, İntralipid ($45,139\pm5.47$) grubundan ilk 10 dakikaya kadar alınan solunum sayısı ölçümleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak düşüktür ($p<.005$). Kontrol ($38,000\pm2.37$) ve İntralipid+Propofol ($35,778\pm7.74$) grupları arasında ilk 10 dk'ya kadar alınan solunum sayısı ölçümleri bakımından oluşan fark istatistiksel olarak anlamsızdır, bu iki grup bu ölçümler açısından birbirini ile benzerdir denilebilir ($p>.05$).
- Propofol ($25,000\pm1.31$) grubu, solunum sayısı ölçümleri ortalamaları bakımından Kontrol ($38,000\pm2.37$), İntralipid ($45,139\pm5.47$) ve

İntralipid+Propofol (35,778±7.74) gruplarının hepsinden anlamlı derecede düşüktür (p<.001).

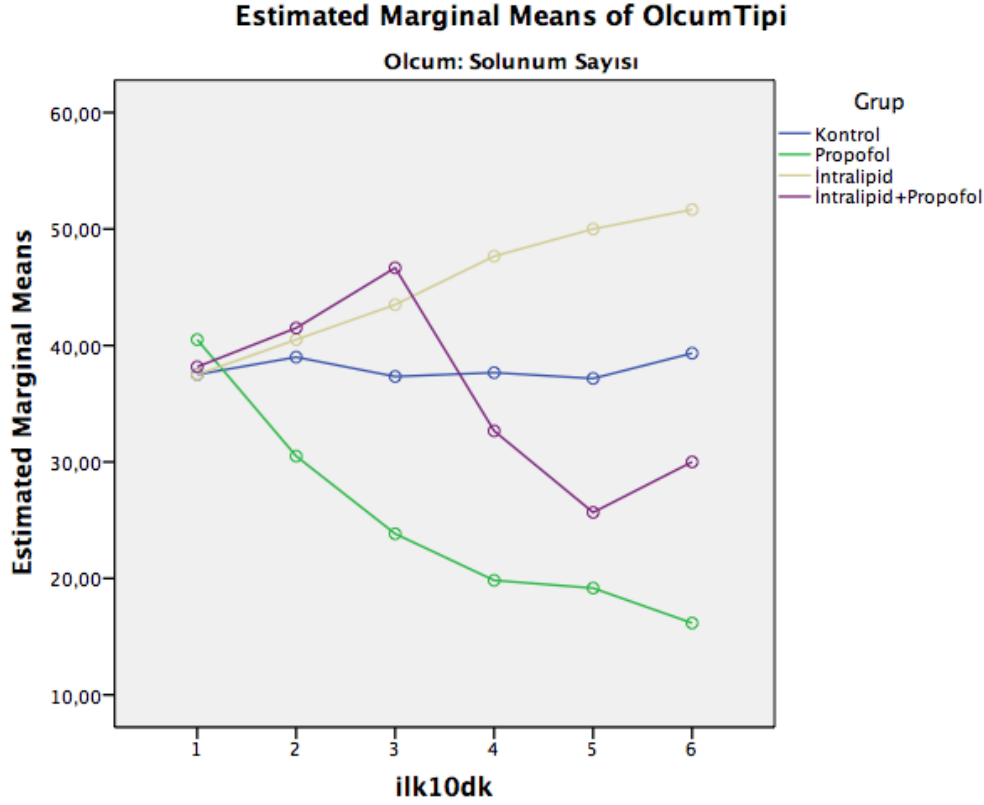
- İntralipid (45,139±5.47) grubu, ilk 10 dakikada alınan solunum sayısı ölçüm ortalamaları bakımından İntralipid+Propofol (35,778±7.74) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p<.0001) (Tablo 9, Şekil 12).

Tablo 8. İlk 10 dakika Solunum sayısı ölçümleri açısından tanımlayıcı istatistikler

Solunum Sayısı	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	36	38,0000	2,26779	,37796	37,2327	38,7673
Propofol	36	25,0000	10,48536	1,74756	21,4523	28,5477
İntralipid	36	45,1389	5,46758	,91126	43,2889	46,9889
İntralipid ve Propofol	36	35,7778	7,73530	1,28922	33,1605	38,3950
Total	144	35,9792	10,13094	,84424	34,3104	37,6480

Tablo 9. İlk 10 dakika Solunum sayısı ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Measure: Ölçüm						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Propofol	13,0000*	1,84644	,000	9,1484	16,8516
	İntralipid	-7,1389*	1,84644	,001	-10,9905	-3,2873
	İntralipid+Propofol	2,2222	1,84644	,243	-1,6294	6,0738
Propofol	Kontrol	-13,0000*	1,84644	,000	-16,8516	-9,1484
	İntralipid	-20,1389*	1,84644	,000	-23,9905	-16,2873
	İntralipid+Propofol	-10,7778*	1,84644	,000	-14,6294	-6,9262
İntralipid	Kontrol	7,1389*	1,84644	,001	3,2873	10,9905
	Propofol	20,1389*	1,84644	,000	16,2873	23,9905
	İntralipid+Propofol	9,3611*	1,84644	,000	5,5095	13,2127
İntralipid +Propofol	Kontrol	-2,2222	1,84644	,243	-6,0738	1,6294
	Propofol	10,7778*	1,84644	,000	6,9262	14,6294
	İntralipid	-9,3611*	1,84644	,000	-13,2127	-5,5095
Gözlenen Ortalamalara göre oluşturulmuştur. Hata terimi, Hata kareler Ortalaması= 10,228.						
* Ortalamalar arasındaki farkın önemli olduğu yerler						
a. Olcum = Solunum Sayısı						



Şekil 12. Grupların ilk 10 dakika solunum sayısı karşılaştırma grafiği

Yapılan varyans analizi sonucunda, deney hayvanlarından elde edilen nabız sayısı ölçümleri ortalamaları gruplara göre zamana bağlı olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (Tablo 10) ($F(3,20)=40.89$, $p<.0001$, $\eta^2=.86$). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğu LSD çoklu karşılaştırma testi ile anlaşılmaya çalışıldı (Tablo 10,11).

LSD testi sonucunda, ilk 10 dakikaya kadar ölçülen nabız sayısı ölçümleri ortalamaları bakımından,

- Kontrol (369.14 ± 25.84) grubu, Propofol ($250,47 \pm 81.89$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<.001$). Kontrol (369.14 ± 25.84) grubu, Intralipid (389.81 ± 11.46) grubu ile ilk 10 dakikaya kadar alınan nabız sayısı ölçümleri ortalamaları farklı istatistiki olarak anlamsızdır ($p>.05$). Kontrol (369.14 ± 25.84) ve Intralipid+Propofol (339.78 ± 35.29) grupları arasında ilk 10dk ya kadar alınan nabız sayısı ölçümleri bakımından anlamlı derecede yüksektir ($p<.05$).
- Propofol ($250,47 \pm 81.89$) grubu, nabız sayısı ölçümleri ortalamaları bakımından Kontrol (369.14 ± 25.84), Intralipid (389.81 ± 11.46) ve Intralipid+Propofol (339.78 ± 35.29) gruplarının hepsinden anlamlı derecede düşüktür ($p<.001$).

- İntralipid (389.81 ± 11.46) grubu, ilk 10 dakikaya kadar alınan nabız sayısı ölçüm değerleri ortalamaları bakımından İntralipid+Propofol (339.78 ± 35.29) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p < .01$) (Tablo 11).

Tablo 10. İlk 10 dakika Nabız sayısı ölçümleri açısından tanımlayıcı istatistikler

	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	36	369,1389	25,84144	4,30691	360,3954	377,8824
Propofol	36	250,4722	81,88720	13,64787	222,7656	278,1789
İntralipid	36	389,8056	11,45630	1,90938	385,9293	393,6818
İntralipid ve Propofol	36	339,7778	35,29153	5,88192	327,8368	351,7187
Toplam	144	337,2986	70,64232	5,88686	325,6621	348,9351

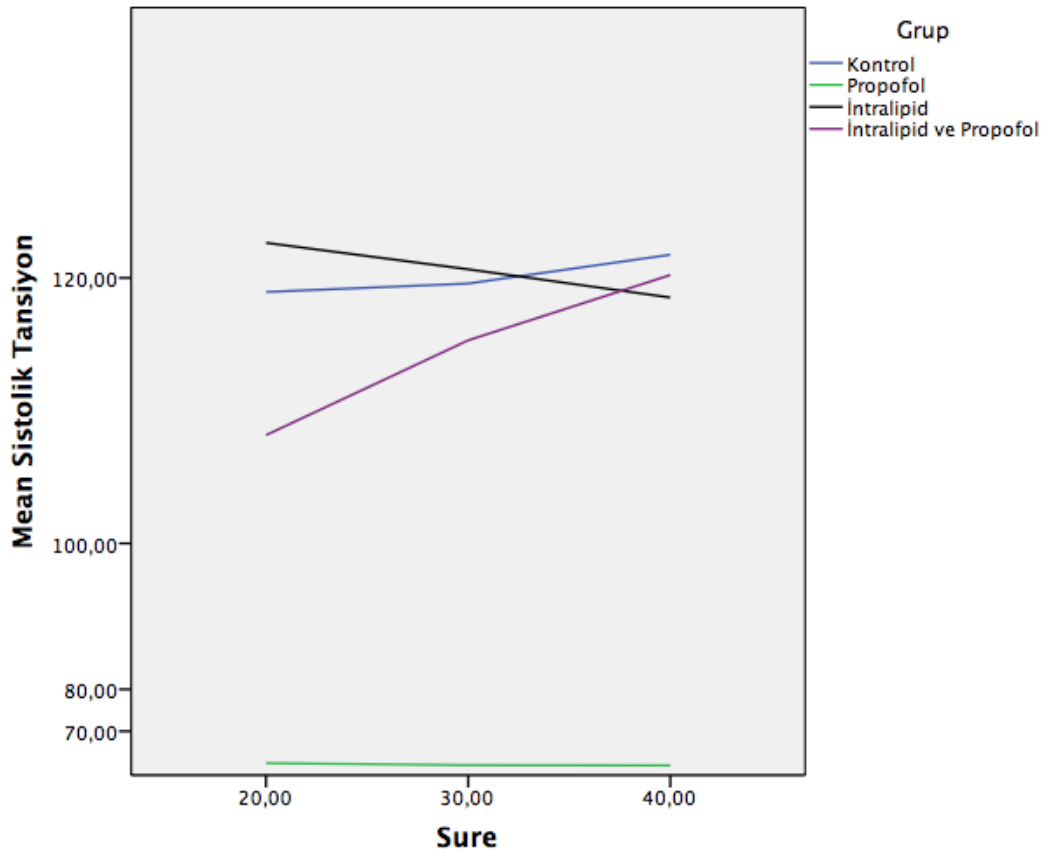
Tablo 11. İlk 10 dakika Nabız sayısı ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Measure: Ölçüm						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	Propofol	118,6667*	13,58294	,000	90,3332	147,0002
	İntralipid	-20,6667	13,58294	,144	-49,0002	7,6668
	İntralipid+Propofol	29,3611*	13,58294	,043	1,0276	57,6946
Propofol	Kontrol	-118,6667*	13,58294	,000	-147,0002	-90,3332
	İntralipid	-139,3333*	13,58294	,000	-167,6668	-110,9998
	İntralipid+Propofol	-89,3056*	13,58294	,000	-117,6391	-60,9720
İntralipid	Kontrol	20,6667	13,58294	,144	-7,6668	49,0002
	Propofol	139,3333*	13,58294	,000	110,9998	167,6668
	İntralipid+Propofol	50,0278*	13,58294	,001	21,6943	78,3613
İntralipid +Propofol	Kontrol	-29,3611*	13,58294	,043	-57,6946	-1,0276
	Propofol	89,3056*	13,58294	,000	60,9720	117,6391
	İntralipid	-50,0278*	13,58294	,001	-78,3613	-21,6943
Gözlenen Ortalamalara göre oluşturulmuştur.						
Hata terimi, Hata kareler Ortalaması= 553,489.						
* Ortalamalar arasındaki farkın önemli olduğu yerler						
a. Olcum = Nabız Sayısı						

İlk 10 dakikaya kadar 6 farklı sürede yapılan ölçümlerde, propofol grubu sıçanlarından ölen hiçbir sıçan olmadığı için bu sürelerdeki değişimler, tekrarlı ölçümler üzerinde varyans analizi ile araştırıldı. Fakat 20. dakikadan sonra ölümler başladığı için 20.dk, 30.dk ve 40.dk sürelerinde alınan ölçümlerde tek yönlü ANOVA modeli ile istatistiksel analiz yapıldı. 60. dakikada propofol grubundan hiç bir deney hayvanı hayatta kalmadığı için bu süre için analiz ayrı olarak yapıldı, sadece 3 grup üzerinde ortalamalar arasındaki farka bakılarak analizlere devam edildi (Tablo 12,13, Şekil 13).

Tablo 12. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki sistolik tansiyon ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar									
		N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Min	Maks.
						Alt Sınır	Üst Sınır		
t	Kontrol	6	119,1667	4,16733	1,701	114,79	123,54	114,00	126,00
2	Propofol	4	57,7500	19,58528	9,792	26,58	88,91	35,00	79,00
0	İntralipid	6	122,0000	3,52136	1,437	118,30	125,69	118,00	126,00
	İntralipid+Prop	6	109,5000	3,50714	1,431	105,81	113,18	105,00	112,00
	Toplam	22	106,1364	25,18748	5,369	94,96	117,30	35,00	126,00
t	Kontrol	6	119,6667	5,68038	2,319	113,70	125,62	114,00	129,00
3	Propofol	3	56,6667	16,25833	9,386	16,27	97,05	39,00	71,00
0	İntralipid	6	120,5000	2,16795	,885	118,22	122,77	117,00	123,00
	İntralipid+Prop	6	116,1667	3,06050	1,249	112,95	119,37	112,00	120,00
	Toplam	21	109,9048	23,17737	5,057	99,35	120,45	39,00	129,00
t	Kontrol	6	121,3333	7,58068	3,094	113,37	129,28	112,00	131,00
4	Propofol	2	56,5000	9,19239	6,500	-26,09	139,09	50,00	63,00
0	İntralipid	6	118,8333	2,99444	1,222	115,69	121,97	116,00	124,00
	İntralipid+Prop	6	120,1667	4,16733	1,70	115,79	124,54	116,00	125,00
	Toplam	20	113,7500	20,26892	4,532	104,26	123,23	50,00	131,00
a. Olcum = Sistolik Tansiyon									



Şekil 13. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki sistolik tansiyonlarının karşılaştırma grafiği

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 20. dakikada deney hayvanlarından alınan sistolik tansiyon ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (119.67 ± 2.32) grubunun, Propofol (56.67 ± 9.38) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (119.67 ± 2.32) grubu ve İntralipid ($120.50 \pm .89$) gurubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > .05$),
- Aynı şekilde Kontrol (119.67 ± 2.32) grubu ve İntralipid+Propofol (116.17 ± 1.25) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p = .07 > .05$),
- Propofol (56.67 ± 9.38) grubunun İntralipid ($120.50 \pm .89$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (56.67 ± 9.38) grubunun İntralipid+Propofol (116.17 ± 1.25) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),

- İntralipid (120.50 ± 0.89) gurubun ve İntralipid+Propofol (116.17 ± 1.25) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p = 0.023 < 0.05$), söylenebilir.

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 30. dakikada deney hayvanlarından alınan sistolik tansiyon ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (119.67 ± 2.32) grubunun, Propofol (56.67 ± 9.39) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.001$),
- Kontrol (119.67 ± 2.32) grubu ve İntralipid (120.50 ± 0.89) gurubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > 0.05$),
- Aynı şekilde Kontrol (119.67 ± 2.32) grubu ve İntralipid+Propofol (116.17 ± 1.25) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > 0.05$),
- Propofol (56.67 ± 9.39) grubunun İntralipid (120.50 ± 0.89) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < 0.001$),
- Aynı şekilde propofol (56.67 ± 9.39) grubunun İntralipid+Propofol (116.17 ± 1.25) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < 0.001$),
- İntralipid (120.50 ± 0.89) gurubu ve İntralipid+Propofol (116.17 ± 1.25) grubu arasındaki 20. dakikada anlamlı olan farkın 30. dakikada istatistiksel olarak anlamsız hale geldiği, ($p > 0.05$), sistolik tansiyonlar açısından 30. dakikada bu iki grubunun arasındaki farkın kapandığı, söylenebilir.

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 40. dakikada deney hayvanlarından alınan sistolik tansiyon ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (121.33 ± 3.10) grubunun, Propofol (56.50 ± 6.50) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.001$),
- Kontrol (121.33 ± 3.10) grubu ve İntralipid (118.83 ± 1.22) gurubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > 0.05$),
- Aynı şekilde Kontrol (121.33 ± 3.10) grubu ve İntralipid+Propofol (120.17 ± 1.70) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > 0.05$),
- Propofol (56.50 ± 6.50) grubunun İntralipid (118.83 ± 1.22) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < 0.001$)

- Aynı şekilde propofol ($56,50 \pm 6.50$) grubunun İntralipid+Propofol ($120,17 \pm 1,70$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- İntralipid ($118.83 \pm 1,22$) gurubu ve İntralipid+Propofol ($120,17 \pm 1,70$) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > .05$) söylenebilir (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki sistolik tansiyonlarının LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar							
LSD							
Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	95% Confidence Interval	
						Alt Sınır	Üst Sınır
t20	Kontrol	Propofol	61,41667*	5,61307	,000	49,6240	73,2093
		İntralipid	-2,83333	5,02048	,579	-13,3810	7,7143
		İntralipid+Propofol	9,66667	5,02048	,070	-,8810	20,2143
	Propofol	Kontrol	-61,41667*	5,61307	,000	-73,2093	-49,6240
		İntralipid	-64,25000*	5,61307	,000	-76,0426	-52,4574
		İntralipid+Propofol	-51,75000*	5,61307	,000	-63,5426	-39,9574
	İntralipid	Kontrol	2,83333	5,02048	,579	-7,7143	13,3810
		Propofol	64,25000*	5,61307	,000	52,4574	76,0426
		İntralipid+Propofol	12,50000*	5,02048	,023	1,9524	23,0476
	İntralipid+Propofol	Kontrol	-9,66667	5,02048	,070	-20,2143	-,8810
		Propofol	51,75000*	5,61307	,000	39,9574	63,5426
		İntralipid	-12,50000*	5,02048	,023	-23,0476	-1,9524
t30	Kontrol	Propofol	63,00000*	4,72893	,000	53,0228	72,9772
		İntralipid	-,83333	3,86115	,832	-8,9797	7,3130
		İntralipid+Propofol	3,50000	3,86115	,377	-4,6463	11,6463
	Propofol	Kontrol	-63,00000*	4,72893	,000	-72,9772	-53,0228
		İntralipid	-63,83333*	4,72893	,000	-73,8105	-53,8562
		İntralipid+Propofol	-59,50000*	4,72893	,000	-69,4772	-49,5228
	İntralipid	Kontrol	,83333	3,86115	,832	-7,3130	8,9797
		Propofol	63,83333*	4,72893	,000	53,8562	73,8105
		İntralipid+Propofol	4,33333	3,86115	,277	-3,8130	12,4797
	İntralipid+Propofol	Kontrol	-3,50000	3,86115	,377	-11,6463	4,6463
		Propofol	59,50000*	4,72893	,000	49,5228	69,4772
		İntralipid	-4,33333	3,86115	,277	-12,4797	3,8130
t40	Kontrol	Propofol	64,83333*	4,58030	,000	55,1235	74,5431

		İntralipid	2,50000	3,23876	,451	-4,3659	9,3659
		İntralipid+Propofol	1,16667	3,23876	,723	-5,6992	8,0325
	Propofol	Kontrol	-64,83333*	4,58030	,000	-74,5431	-55,1235
		İntralipid	-62,33333*	4,58030	,000	-72,0431	-52,6235
		İntralipid+Propofol	-63,66667*	4,58030	,000	-73,3765	-53,9569
	İntralipid	Kontrol	-2,50000	3,23876	,451	-9,3659	4,3659
		Propofol	62,33333*	4,58030	,000	52,6235	72,0431
		İntralipid+Propofol	-1,33333	3,23876	,686	-8,1992	5,5325
	İntralipid +Propofol	Kontrol	-1,16667	3,23876	,723	-8,0325	5,6992
		Propofol	63,66667*	4,58030	,000	53,9569	73,3765
		İntralipid	1,33333	3,23876	,686	-5,5325	8,1992
	a. Olcum = Sistolik Tansiyon						

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 20. dakikada deney hayvanlarından alınan diyastolik tansiyon ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (82.67±3.04) grubunun, Propofol (40.75±9.47) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<.001$),
- Kontrol (82.67±3.04) grubu ve İntralipid (86.17±3.05) gurubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p>.05$),
- Aynı şekilde Kontrol(82.67±3.04) grubu ve İntralipid+Propofol(86.17±2.60) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu, $p=.07>.05$.
- Propofol (40.75±9.47) grubunun İntralipid (86.17±3.05) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p<.001$),
- Aynı şekilde propofol (40.75±9.47) grubunun İntralipid+Propofol (86.17±2.60) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, ($p<.001$)
- İntralipid (86.17±3.05) gurubu, İntralipid+Propofol (86.17±2.60) grubundan istatistiksel olarak farksız olduğu söylenebilir (Tablo 14,15).

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 30. dakikada deney hayvanlarından alınan diyastolik tansiyon ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (81.67±2.99) grubunun, Propofol (35.00±3.46) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<.001$),
- Kontrol (81.67±2.99) grubu ve İntralipid (82.50±1.76) gurubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p>.05$),

- Kontrol (81.67 ± 2.99) grubunun, İntralipid+Propofol (92.67 ± 2.65) grubu arasındaki farkın 20. dakikada anlamsız bulunmasına rağmen, 30. dakikada istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük hale geldiği ($p = .007 < .05$),
- Propofol (35.00 ± 3.46) grubunun İntralipid (82.50 ± 1.76) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (35.00 ± 3.46) grubunun İntralipid+Propofol (92.67 ± 2.65) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- İntralipid (82.50 ± 1.76) grubunun, İntralipid+Propofol (92.67 ± 2.65) grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunduğu ($p = .011 < .05$), söylenebilir (Tablo 14,15).

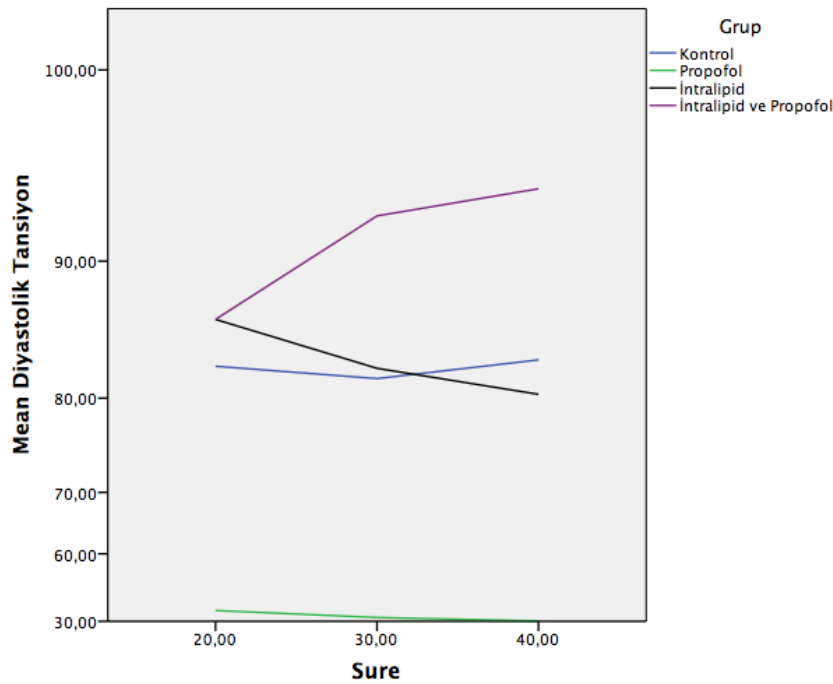
LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 40. dakikada deney hayvanlarından alınan diyastolik tansiyon ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (83.17 ± 3.99) grubunun, Propofol (30.50 ± 2.50) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (83.17 ± 3.99) grubu ve İntralipid ($80.33 \pm .89$) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > .05$),
- Kontrol (83.17 ± 3.99) grubunun, İntralipid+Propofol (94.17 ± 2.55) grubuna nazaran anlamlı düzeyde düşük bulunduğu ($p < .05$),
- Propofol (30.50 ± 2.50) grubunun İntralipid ($80.33 \pm .89$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (30.50 ± 2.50) grubunun İntralipid+Propofol (94.17 ± 2.55) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$), İntralipid ($80.33 \pm .89$) grubunun,
- İntralipid+Propofol (94.17 ± 2.55) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunduğu ($p = .006 < .01$), söylenebilir (Tablo 14,15, Şekil 14).

Tablo 14. Grupların 20, 30 ve 40. Dakikalarındaki diyastolik tansiyon ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar									
		N	Ortalama a	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Min	Maks.
						Alt Sınır	Üst Sınır		
t	Kontrol	6	82,6667	7,44759	3,04047	74,85	90,48	73,00	94,00
2	Propofol	4	40,7500	18,94510	9,47255	10,60	70,89	19,00	65,00
0	İntralipid	6	86,1667	7,46771	3,04868	78,33	94,00	78,00	95,00
	İntralipid+Prop.	6	86,1667	6,36920	2,60021	79,48	92,85	78,00	95,00
	Toplam	22	76,9545	19,87216	4,23676	68,14	85,76	19,00	95,00
t	Kontrol	6	81,6667	7,31209	2,98515	73,99	89,34	74,00	90,00
3	Propofol	3	35,0000	6,00000	3,46410	20,09	49,90	29,00	41,00
0	İntralipid	6	82,5000	4,32435	1,76541	77,96	87,04	78,00	89,00
	İntralipid+Prop.	6	92,6667	6,50128	2,65414	85,84	99,49	87,00	104,00
	Toplam	21	78,3810	19,59713	4,27645	69,46	87,30	29,00	104,00
t	Kontrol	6	83,1667	9,78604	3,99514	72,90	93,44	72,00	98,00
4	Propofol	2	30,5000	3,53553	2,50000	-1,26	62,27	28,00	33,00
0	İntralipid	6	80,3333	7,08990	2,89444	72,89	87,77	74,00	94,00
	İntralipid+Prop.	6	94,1667	6,24233	2,54842	87,61	100,72	85,00	103,00
	Toplam	20	80,3500	19,33166	4,32269	71,30	89,40	28,00	103,00
a. Olcum = Diyastolik Tansiyon									

a. Olcum = Diyastolik Tansiyon



Şekil 14. Grupların 20, 30 ve 40. Dakikalarındaki diyastolik tansiyonlarının karşılaştırma grafiği

Tablo 15. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki diyastolik Tansiyonlarının LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar							
LSD							
Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	95% Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
t20	Kontrol	Propofol	41,91667*	6,51876	,000	28,2213	55,6121
		İntralipid	-3,50000	5,83055	,556	-15,7495	8,7495
		İntralipid+Prop.	-3,50000	5,83055	,556	-15,7495	8,7495
	Propofol	Kontrol	-41,91667*	6,51876	,000	-55,6121	-28,2213
		İntralipid	-45,41667*	6,51876	,000	-59,1121	-31,7213
		İntralipid+Prop.	-45,41667*	6,51876	,000	-59,1121	-31,7213
	İntralipid	Kontrol	3,50000	5,83055	,556	-8,7495	15,7495
		Propofol	45,41667*	6,51876	,000	31,7213	59,1121
		İntralipid+Prop.	,00000	5,83055	1,000	-12,2495	12,2495
	İntralipid +Propofol	Kontrol	3,50000	5,83055	,556	-8,7495	15,7495
		Propofol	45,41667*	6,51876	,000	31,7213	59,1121
		İntralipid	,00000	5,83055	1,000	-12,2495	12,2495
t30	Kontrol	Propofol	46,66667*	4,35271	,000	37,4833	55,8501
		İntralipid	-,83333	3,55397	,817	-8,3316	6,6649
		İntralipid+Prop.	-11,00000*	3,55397	,007	-18,4982	-3,5018
	Propofol	Kontrol	-46,66667*	4,35271	,000	-55,8501	-37,4833
		İntralipid	-47,50000*	4,35271	,000	-56,6834	-38,3166
		İntralipid+Prop.	-57,66667*	4,35271	,000	-66,8501	-48,4833
	İntralipid	Kontrol	,83333	3,55397	,817	-6,6649	8,3316
		Propofol	47,50000*	4,35271	,000	38,3166	56,6834
		İntralipid+Prop.	-10,16667*	3,55397	,011	-17,6649	-2,6684
	İntralipid +Propofol	Kontrol	11,00000*	3,55397	,007	3,5018	18,4982
		Propofol	57,66667*	4,35271	,000	48,4833	66,8501
		İntralipid	10,16667*	3,55397	,011	2,6684	17,6649
t40	Kontrol	Propofol	52,66667*	6,25000	,000	39,4173	65,9161
		İntralipid	2,83333	4,41942	,531	-6,5354	12,2021
		İntralipid+Prop.	-11,00000*	4,41942	,024	-20,3687	-1,6313
	Propofol	Kontrol	-52,66667*	6,25000	,000	-65,9161	-39,4173
		İntralipid	-49,83333*	6,25000	,000	-63,0827	-36,5839
		İntralipid+Prop.	-63,66667*	6,25000	,000	-76,9161	-50,4173
	İntralipid	Kontrol	-2,83333	4,41942	,531	-12,2021	6,5354
		Propofol	49,83333*	6,25000	,000	36,5839	63,0827
		İntralipid+Prop.	-13,83333*	4,41942	,006	-23,2021	-4,4646

	İntralipid +Propofol	Kontrol	11,00000*	4,41942	,024	1,6313	20,3687
		Propofol	63,66667*	6,25000	,000	50,4173	76,9161
		İntralipid	13,83333*	4,41942	,006	4,4646	23,2021
a. Olcum = Diyastolik Tansiyon							

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 20. dakikada deney hayvanlarından alınan MAP ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (94.83±2.59) grubunun, Propofol (46.42±8.96) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu (p<.001),
- Kontrol (94.83±2.59) grubu ve İntralipid (98.11±2.45) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu (p>.05),
- Aynı şekilde Kontrol (94.83±2.59) grubu ve İntralipid+Propofol (93.94±1.98) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu (p>.05),
- Propofol (46.42±8.96) grubunun İntralipid (98.11±2.45) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu (p<.001),
- Aynı şekilde propofol (46.42±8.96) grubunun İntralipid+Propofol (93.94±1.98) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu (p<.001),
- İntralipid (98.11±2.45) grubu, İntralipid+Propofol (93.94±1.98) grubundan istatistiksel olarak farksız olduğu (p>.05), söylenebilir (Tablo 16,17).

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 30. dakikada deney hayvanlarından alınan MAP ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (94.33±2.60) grubunun, Propofol (42.22±5.42) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu (p<.001),
- Kontrol (94.33±2.60) grubu ve İntralipid (95.17±1.44) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu, (p>.05),
- Kontrol (94.33±2.60) grubu ile İntralipid+Propofol (100.50±2.03) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı (p=.08>.05),
- Propofol (42.22±5.42) grubunun İntralipid (95.17±1.44) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu (p<.001),
- Aynı şekilde propofol (42.22±5.42) grubunun İntralipid+Propofol (100.50±2.03) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu (p<.001)

- İntralipid (95.17 ± 1.44) grubunun, İntralipid+Propofol (100.50 ± 2.03) grubundan istatistiksel olarak farksız bulunduğu ($p > .05$), söylenebilir (Tablo 16,17).

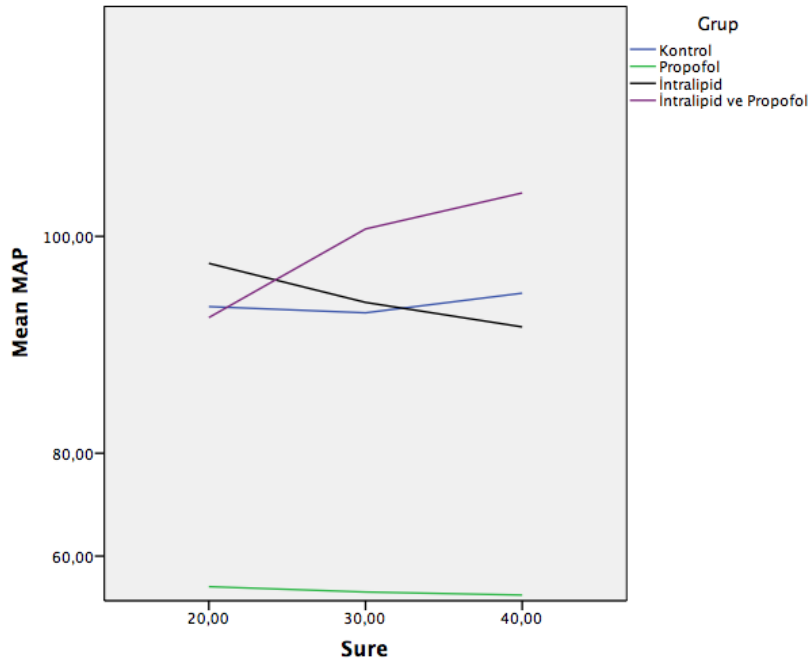
LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 40. dakikada deney hayvanlarından alınan MAP ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (95.89 ± 3.65) grubunun, Propofol (39.17 ± 3.83) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (95.89 ± 3.65) grubu ve İntralipid (93.17 ± 2.31) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > .05$),
- Kontrol (95.89 ± 3.65) grubu ile İntralipid+Propofol (102.83 ± 1.92) grubu arasında fark bulunmadığı ($p > .05$).
- Propofol (39.17 ± 3.83) grubunun İntralipid (93.17 ± 2.31) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (39.17 ± 3.83) grubunun İntralipid+Propofol (102.83 ± 1.92) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- İntralipid (93.17 ± 2.31) grubunun, İntralipid+Propofol (102.83 ± 1.92) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunduğu ($p = .022 < .05$), söylenebilir (Tablo 16,17, Şekil 15).

Tablo 16. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki MAP ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar									
		N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95		Min	Maks.
						Güven Aralığı			
						Alt Sınır	Üst Sınır		
t	Kontrol	6	94,8333	6,33421	2,58593	88,19	101,48	86,67	104,67
2	Propofol	4	46,4167	17,91828	8,95914	17,90	74,93	24,33	66,00
0	İntralipid	6	98,1111	6,00247	2,45050	91,81	104,41	91,33	105,33
	İntralipid+Prop.	6	93,9444	4,85073	1,98030	88,85	99,03	87,00	100,67
	Toplam	22	86,6818	21,20833	4,52163	77,28	96,08	24,33	105,33
t	Kontrol	6	94,3333	6,37356	2,60199	87,64	101,02	88,00	103,00
3	Propofol	3	42,2222	9,38281	5,41717	18,91	65,53	32,33	51,00
0	İntralipid	6	95,1667	3,53868	1,44466	91,45	98,88	91,00	100,33
	İntralipid+Prop.	6	100,5000	4,96544	2,02713	95,29	105,71	95,33	109,33
	Toplam	21	88,8889	20,39808	4,45122	79,60	98,17	32,33	109,33
t	Kontrol	6	95,8889	8,95089	3,65419	86,50	105,28	85,33	108,67
4	Propofol	2	39,1667	5,42115	3,83333	-9,54	87,87	35,33	43,00
0	İntralipid	6	93,1667	5,66372	2,31221	87,22	99,11	88,00	104,00
	İntralipid+Prop.	6	102,8333	4,70815	1,92209	97,89	107,77	95,33	109,00
	Toplam	20	91,4833	19,30593	4,31694	82,45	100,52	35,33	109,00
a. Olcum = MAP									

a. Ölçüm = MAP



Şekil 15. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki MAP ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

Tablo 17. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki MAP ölçümlerinin LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar							
LSD							
Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	95% Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
t20	Kontrol	Propofol	48,41667*	5,81665	,000	36,1963	60,6370
		İntralipid	-3,27778	5,20257	,537	-14,2080	7,6524
		İntralipid+Prop.	,88889	5,20257	,866	-10,0413	11,8191
	Propofol	Kontrol	-48,41667*	5,81665	,000	-60,6370	-36,1963
		İntralipid	-51,69444*	5,81665	,000	-63,9148	-39,4741
		İntralipid+Prop.	-47,52778*	5,81665	,000	-59,7481	-35,3075
	İntralipid	Kontrol	3,27778	5,20257	,537	-7,6524	14,2080
		Propofol	51,69444*	5,81665	,000	39,4741	63,9148
		İntralipid+Prop.	4,16667	5,20257	,434	-6,7635	15,0969
	İntralipid +Propofol	Kontrol	-,88889	5,20257	,866	-11,8191	10,0413
		Propofol	47,52778*	5,81665	,000	35,3075	59,7481
		İntralipid	-4,16667	5,20257	,434	-15,0969	6,7635
t30	Kontrol	Propofol	52,11111*	4,07674	,000	43,5099	60,7123
		İntralipid	-,83333	3,32865	,805	-7,8562	6,1895
		İntralipid+Prop.	-6,16667	3,32865	,081	-13,1895	,8562
	Propofol	Kontrol	-52,11111*	4,07674	,000	-60,7123	-43,5099
		İntralipid	-52,94444*	4,07674	,000	-61,5456	-44,3433
		İntralipid+Prop.	-58,27778*	4,07674	,000	-66,8790	-49,6766
	İntralipid	Kontrol	,83333	3,32865	,805	-6,1895	7,8562
		Propofol	52,94444*	4,07674	,000	44,3433	61,5456
		İntralipid+Prop.	-5,33333	3,32865	,128	-12,3562	1,6895
	İntralipid +Propofol	Kontrol	6,16667	3,32865	,081	-,8562	13,1895
		Propofol	58,27778*	4,07674	,000	49,6766	66,8790
		İntralipid	5,33333	3,32865	,128	-1,6895	12,3562
t40	Kontrol	Propofol	56,72222*	5,40526	,000	45,2636	68,1809
		İntralipid	2,72222	3,82210	,487	-5,3803	10,8247
		İntralipid+Prop.	-6,94444	3,82210	,088	-15,0469	1,1580
	Propofol	Kontrol	-56,72222*	5,40526	,000	-68,1809	-45,2636
		İntralipid	-54,00000*	5,40526	,000	-65,4586	-42,5414
		İntralipid+Prop.	-63,66667*	5,40526	,000	-75,1253	-52,2080
	İntralipid	Kontrol	-2,72222	3,82210	,487	-10,8247	5,3803
		Propofol	54,00000*	5,40526	,000	42,5414	65,4586
		İntralipid+Prop.	-9,66667*	3,82210	,022	-17,7691	-1,5642

	İntralipid +Propofol	Kontrol	6,94444	3,82210	,088	-1,1580	15,0469
		Propofol	63,66667*	5,40526	,000	52,2080	75,1253
		İntralipid	9,66667*	3,82210	,022	1,5642	17,7691

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 20. dakikada deney hayvanlarından alınan solunum sayısı ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (37.00 ± 1.46) grubunun, Propofol (15.75 ± 2.10) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (37.00 ± 1.46) grubunun, İntralipid ($55.00 \pm .52$) grubundan arasındaki istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (37.00 ± 1.46) grubu ve İntralipid+Propofol (34.17 ± 1.28) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > .05$),
- Propofol (15.75 ± 2.10) grubunun İntralipid ($55.00 \pm .52$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (15.75 ± 2.10) grubunun İntralipid+Propofol (34.17 ± 1.28) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- İntralipid ($55.00 \pm .52$) grubunun, İntralipid+Propofol (34.17 ± 1.28) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$), söylenebilir(Tablo 18,19).

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 30. dakikada deney hayvanlarından alınan solunum sayısı ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol ($36,67 \pm .95$) grubunun, Propofol (12.00 ± 1.53) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$),
- Kontrol ($36,67 \pm .95$) grubunun, İntralipid ($57.83 \pm .87$) grubundan istatistiksel olarak düşük olduğu ($p > .05$),
- Kontrol ($36,67 \pm .95$) grubu ile İntralipid+Propofol (37.67 ± 1.28) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p > .05$),
- Propofol (12.00 ± 1.53) grubunun İntralipid ($57.83 \pm .87$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (12.00 ± 1.53) grubunun İntralipid+Propofol (37.67 ± 1.28) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),

- İntralipid (57.83 ± 0.87) grubunun, İntralipid+Propofol (37.67 ± 1.28) grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunduğu ($p < .001$), söylenebilir (Tablo 18,19).

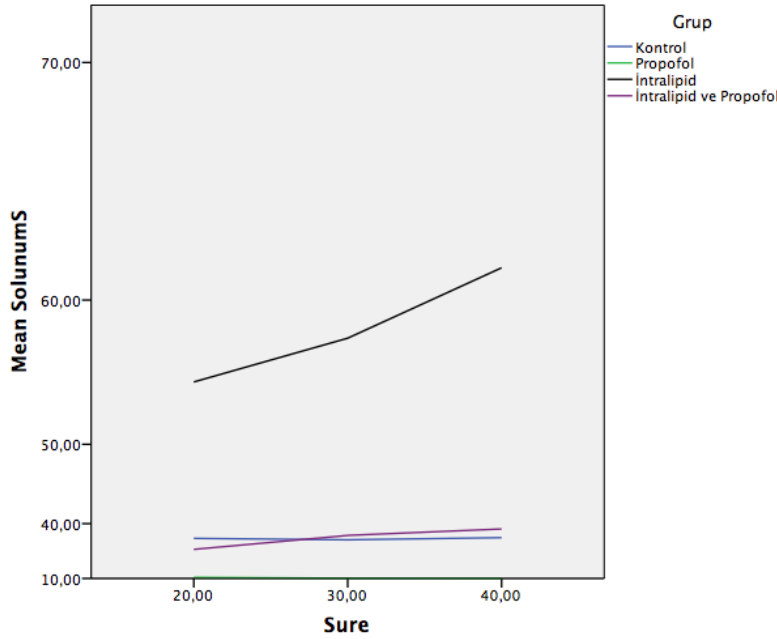
LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 40. dakikada deney hayvanlarından alınan solunum sayısı ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (37.17 ± 1.14) grubunun, Propofol (10.00 ± 2.00) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (37.17 ± 1.14) grubunun, İntralipid (61.67 ± 1.69) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (37.17 ± 1.14) grubu ile İntralipid+Propofol (39.00 ± 1.26) grubu arasında fark bulunmadığı ($p > .05$),
- Propofol (10.00 ± 2.00) grubunun İntralipid (61.67 ± 1.69) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (10.00 ± 2.00) grubunun İntralipid+Propofol (39.00 ± 1.26) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- İntralipid (61.67 ± 1.69) grubunun, İntralipid+Propofol (39.00 ± 1.26) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu ($p < .001$), söylenebilir (Tablo 18,19, Şekil 16).

Tablo 18. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki Solunum sayıları ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar									
		N	Ortalama a	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Min	Maks.
						Alt Sınır	Üst Sınır		
t	Kontrol	6	37,0000	3,57771	1,46059	33,24	40,75	32,00	43,00
2	Propofol	4	15,7500	4,19325	2,09662	9,08	22,42	13,00	22,00
0	İntralipid	6	55,0000	1,26491	,51640	53,67	56,33	54,00	57,00
	İntralipid+Prop.	6	34,1667	3,12517	1,27584	30,89	37,45	29,00	37,00
	Toplam	22	37,2727	13,75009	2,93153	31,18	43,37	13,00	57,00
t	Kontrol	6	36,6667	2,33809	,95452	34,21	39,12	34,00	39,00
3	Propofol	3	12,0000	2,64575	1,52753	5,43	18,57	9,00	14,00
0	İntralipid	6	57,8333	2,13698	,87242	55,59	60,08	55,00	60,00
	İntralipid+Prop.	6	37,6667	3,14113	1,28236	34,37	40,96	34,00	42,00
	Toplam	21	39,4762	14,94530	3,26133	32,67	46,28	9,00	60,00
t	Kontrol	6	37,1667	2,78687	1,13774	34,24	40,09	34,00	40,00
4	Propofol	2	10,0000	2,82843	2,00000	-15,41	35,41	8,00	12,00
0	İntralipid	6	61,6667	4,13118	1,68655	57,33	66,00	57,00	69,00
	İntralipid+Prop.	6	39,0000	3,09839	1,26491	35,75	42,25	35,00	41,00
	Toplam	20	42,3500	15,79565	3,53202	34,96	49,74	8,00	69,00
a. Olcum = Solunum Sayısı									

a. Ölçüm = Solunum Sayısı



Şekil 16. Grupların 20, 30 ve 40. Dakikalarındaki Solunum sayısı ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

Tablo 19. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki solunum sayısı ölçümlerinin LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar							
LSD							
Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	95% Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
t20	Kontrol	Propofol	21,25000*	2,00453	,000	17,0386	25,4614
		İntralipid	-18,00000*	1,79290	,000	-21,7668	-14,2332
		İntralipid+Prop.	2,83333	1,79290	,131	-,9334	6,6001
	Propofol	Kontrol	-21,25000*	2,00453	,000	-25,4614	-17,0386
		İntralipid	-39,25000*	2,00453	,000	-43,4614	-35,0386
		İntralipid+Prop.	-18,41667*	2,00453	,000	-22,6280	-14,2053
	İntralipid	Kontrol	18,00000*	1,79290	,000	14,2332	21,7668
		Propofol	39,25000*	2,00453	,000	35,0386	43,4614
		İntralipid+Prop.	20,83333*	1,79290	,000	17,0666	24,6001
	İntralipid +Propofol	Kontrol	-2,83333	1,79290	,131	-6,6001	,9334
		Propofol	18,41667*	2,00453	,000	14,2053	22,6280
		İntralipid	-20,83333*	1,79290	,000	-24,6001	-17,0666
t30	Kontrol	Propofol	24,66667*	1,82708	,000	20,8119	28,5215
		İntralipid	-21,16667*	1,49181	,000	-24,3141	-18,0192
		İntralipid+Prop.	-1,00000	1,49181	,512	-4,1474	2,1474
	Propofol	Kontrol	-24,66667*	1,82708	,000	-28,5215	-20,8119
		İntralipid	-45,83333*	1,82708	,000	-49,6881	-41,9785
		İntralipid+Prop.	-25,66667*	1,82708	,000	-29,5215	-21,8119
	İntralipid	Kontrol	21,16667*	1,49181	,000	18,0192	24,3141
		Propofol	45,83333*	1,82708	,000	41,9785	49,6881
		İntralipid+Prop.	20,16667*	1,49181	,000	17,0192	23,3141
	İntralipid +Propofol	Kontrol	1,00000	1,49181	,512	-2,1474	4,1474
		Propofol	25,66667*	1,82708	,000	21,8119	29,5215
		İntralipid	-20,16667*	1,49181	,000	-23,3141	-17,0192
t40	Kontrol	Propofol	27,16667*	2,73988	,000	21,3584	32,9750
		İntralipid	-24,50000*	1,93739	,000	-28,6071	-20,3929
		İntralipid+Prop.	-1,83333	1,93739	,358	-5,9404	2,2737
	Propofol	Kontrol	-27,16667*	2,73988	,000	-32,9750	-21,3584
		İntralipid	-51,66667*	2,73988	,000	-57,4750	-45,8584
		İntralipid+Prop.	-29,00000*	2,73988	,000	-34,8083	-23,1917
	İntralipid	Kontrol	24,50000*	1,93739	,000	20,3929	28,6071
		Propofol	51,66667*	2,73988	,000	45,8584	57,4750
		İntralipid+Prop.	22,66667*	1,93739	,000	18,5596	26,7737

	İntralipid	Kontrol	1,83333	1,93739	,358	-2,2737	5,9404
	+Propofol	Propofol	29,00000*	2,73988	,000	23,1917	34,8083
		İntralipid	-22,66667*	1,93739	,000	-26,7737	-18,5596
a. Olcum = Solunum Sayısı							

Nabız sayısı ortalamalarına bakıldığında, Propofol grubundaki deney hayvanlarından elde edilen nabız sayısı ortalamalarının standart hatalarının diğer gruplardakilere göre yüksek olduğu görülmektedir. Burada Propofol grubundan sadece 2 hayvanın kalması standart hatayı yükseltmiş olabilir. Fakat nabız sayısı ortalamalarının gerçek değerinin kestirilmesinde hata payının diğer ölçüm tiplerine göre daha yüksek olacağı sonucuna ulaşılabilir. Bu nedenle, nabız sayısı ortalamaları üzerinden daha doğru analizler yapılabilmesi için, standart hatayı düşürebilmek adına daha fazla deney hayvanı kullanmak gerekliliği sonucuna ulaşılabilir. Diğer bir ifade ile, nabız sayısı ölçümleri deney hayvanlarının sayıları azaldığında, diğer ölçüm tiplerine göre daha fazla değişkenlik göstermektedir (Tablo 20,21).

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 20. dakikada deney hayvanlarından alınan nabız sayısı ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (373.17 ± 9.86) grubunun, Propofol (176.75 ± 33.99) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (373.17 ± 9.86) grubunun, İntralipid (391.00 ± 4.06) grubundan düşük olmasının istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > .05$),
- Kontrol (373.17 ± 9.86) grubu ve İntralipid+Propofol (338.00 ± 7.21) grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > .05$),
- Propofol (176.75 ± 33.99) grubunun İntralipid (391.00 ± 4.06) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (176.75 ± 33.99) grubunun İntralipid+Propofol (338.00 ± 7.21) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- İntralipid (391.00 ± 4.06) grubunun, İntralipid+Propofol (338.00 ± 7.21) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .05$), söylenebilir (Tablo 21).

LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 30. dakikada deney hayvanlarından alınan nabız sayısı ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (364.33 ± 3.95) grubunun, Propofol (166.67 ± 42.10) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (364.33 ± 3.95) grubunun, İntralipid (394.17 ± 3.00) grubundan düşük olmasının istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > .05$),
- Kontrol (364.33 ± 3.95) grubu ile İntralipid+Propofol (349.17 ± 8.58) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p > .05$),
- Propofol (166.67 ± 42.10) grubunun İntralipid (394.17 ± 3.00) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (166.67 ± 42.10) grubunun İntralipid+Propofol (349.17 ± 8.58) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- İntralipid (394.17 ± 3.00) grubunun, İntralipid+Propofol (349.17 ± 8.58) grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunduğu ($p < .05$), söylenebilir (Tablo 21).

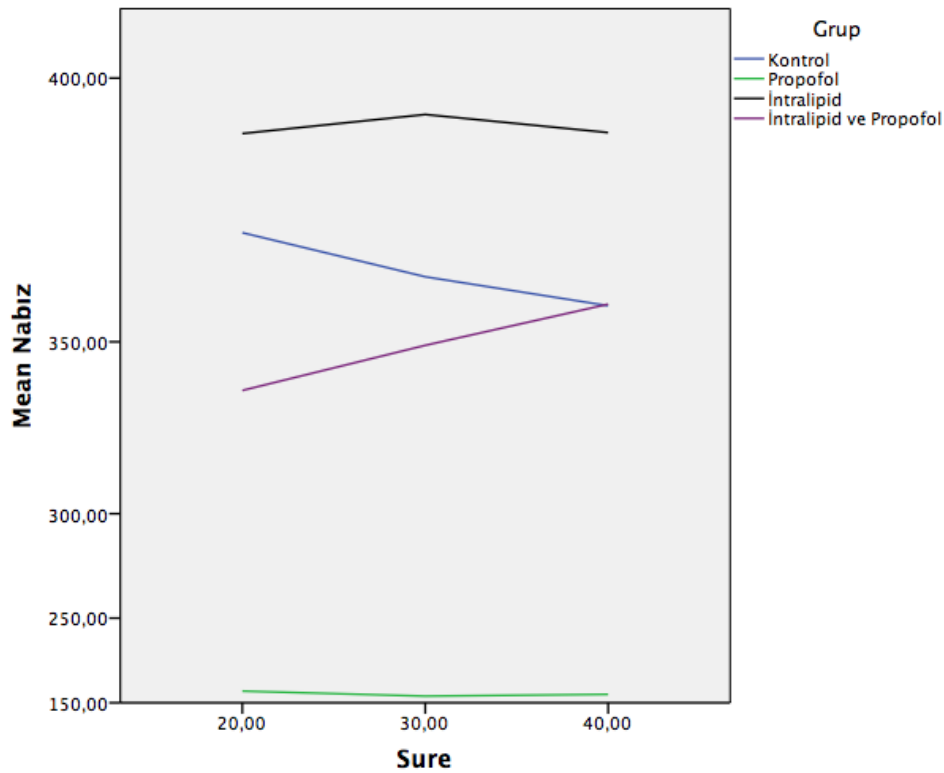
LSD çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, 40. dakikada deney hayvanlarından alınan nabız sayısı ölçümleri açısından farklılık oluşturan gruplar incelendiğinde;

- Kontrol (358.17 ± 10.80) grubunun, Propofol (170.50 ± 65.50) grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < .001$),
- Kontrol (358.17 ± 10.80) grubunun, İntralipid (391.17 ± 6.71) grubundan düşük olmasının istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p > .05$),
- Kontrol (358.17 ± 10.80) grubu ile İntralipid+Propofol (358.50 ± 10.16) grubu arasında fark bulunmadığı ($p > .05$),
- Propofol (170.50 ± 65.50) grubunun İntralipid (391.17 ± 6.71) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- Aynı şekilde propofol (170.50 ± 65.50) grubunun İntralipid+Propofol (358.50 ± 10.16) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < .001$),
- İntralipid (391.17 ± 6.71) grubunun, İntralipid+Propofol (358.50 ± 10.16) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamının bulunmadığı ($p > .05$), söylenebilir (Tablo 21, Şekil 17).

Tablo 20. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki nabız sayıları ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar									
		N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Min	Maks.
						Alt Sınır	Üst Sınır		
t	Kontrol	6	373,1667	24,15298	9,86041	347,82	398,51	325,00	387,00
2	Propofol	4	176,7500	67,97732	33,98866	68,58	284,92	98,00	236,00
0	İntralipid	6	391,0000	9,95992	4,06612	380,55	401,45	372,00	398,00
	İntralipid+Prop.	6	338,0000	17,67484	7,21572	319,45	356,55	316,00	362,00
	Toplam	22	332,7273	83,52541	17,80768	295,69	369,76	98,00	398,00
t	Kontrol	6	364,3333	9,68848	3,95531	354,17	374,50	351,00	376,00
3	Propofol	3	166,6667	72,92005	42,10041	-14,48	347,81	88,00	232,00
0	İntralipid	6	394,1667	7,35980	3,00463	386,44	401,89	386,00	403,00
	İntralipid+Prop.	6	349,1667	21,00873	8,57678	327,12	371,21	324,00	382,00
	Toplam	21	340,2857	79,17521	17,27745	304,25	376,33	88,00	403,00
t	Kontrol	6	358,1667	26,45310	10,79943	330,41	385,93	324,00	394,00
4	Propofol	2	170,5000	92,63099	65,50000	-661,76	1002,76	105,00	236,00
0	İntralipid	6	391,1667	16,43675	6,71027	373,92	408,42	361,00	406,00
	İntralipid+Prop.	6	358,5000	24,89779	10,16448	332,37	384,63	322,00	391,00
	Toplam	20	349,4000	69,57192	15,55676	316,84	381,96	105,00	406,00
a. Olcum = Nabız Sayısı									

a. Ölçüm = Nabız Sayısı



Şekil 17. Grupların 20, 30 ve 40. Dakikalarındaki nabız sayısı ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

Tablo 21. Grupların 20, 30 ve 40. dakikalarındaki nabız sayısı ölçümlerinin LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar							
LSD							
Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalamalar Farkı (I-J)	Std. Hata	P	95% Confidence Interval	
						Alt Sınır	Üst Sınır
t20	Kontrol	Propofol	196,41667*	20,88193	,000	152,5454	240,2880
		İntralipid	-17,83333	18,67737	,352	-57,0730	21,4064
		İntralipid +Prop.	35,16667	18,67737	,076	-4,0730	74,4064
	Propofol	Kontrol	-196,41667*	20,88193	,000	-240,2880	-152,5454
		İntralipid	-214,25000*	20,88193	,000	-258,1213	-170,3787
		İntralipid +Prop.	-161,25000*	20,88193	,000	-205,1213	-117,3787
	İntralipid	Kontrol	17,83333	18,67737	,352	-21,4064	57,0730
		Propofol	214,25000*	20,88193	,000	170,3787	258,1213
		İntralipid +Prop.	53,00000*	18,67737	,011	13,7603	92,2397
	İntralipid +Propofol	Kontrol	-35,16667	18,67737	,076	-74,4064	4,0730
		Propofol	161,25000*	20,88193	,000	117,3787	205,1213
		İntralipid	-53,00000*	18,67737	,011	-92,2397	-13,7603
t30	Kontrol	Propofol	197,66667*	19,98652	,000	155,4988	239,8345
		İntralipid	-29,83333	16,31892	,085	-64,2632	4,5966
		İntralipid +Prop.	15,16667	16,31892	,366	-19,2632	49,5966
	Propofol	Kontrol	-197,66667*	19,98652	,000	-239,8345	-155,4988
		İntralipid	-227,50000*	19,98652	,000	-269,6679	-185,3321
		İntralipid +Prop.	-182,50000*	19,98652	,000	-224,6679	-140,3321
	İntralipid	Kontrol	29,83333	16,31892	,085	-4,5966	64,2632
		Propofol	227,50000*	19,98652	,000	185,3321	269,6679
		İntralipid +Prop.	45,00000*	16,31892	,013	10,5701	79,4299
	İntralipid +Propofol	Kontrol	-15,16667	16,31892	,366	-49,5966	19,2632
		Propofol	182,50000*	19,98652	,000	140,3321	224,6679
		İntralipid	-45,00000*	16,31892	,013	-79,4299	-10,5701
t40	Kontrol	Propofol	187,66667*	26,24378	,000	132,0323	243,3010
		İntralipid	-33,00000	18,55716	,094	-72,3394	6,3394
		İntralipid +Prop.	-,33333	18,55716	,986	-39,6727	39,0061
	Propofol	Kontrol	-187,66667*	26,24378	,000	-243,3010	-132,0323
		İntralipid	-220,66667*	26,24378	,000	-276,3010	-165,0323

		İntralipid +Prop.	-188,00000*	26,24378	,000	-243,6343	-132,3657
	İntralipid	Kontrol	33,00000	18,55716	,094	-6,3394	72,3394
		Propofol	220,66667*	26,24378	,000	165,0323	276,3010
		İntralipid +Prop.	32,66667	18,55716	,097	-6,6727	72,0061
	İntralipid +Propofol	Kontrol	,33333	18,55716	,986	-39,0061	39,6727
		Propofol	188,00000*	26,24378	,000	132,3657	243,6343
		İntralipid	-32,66667	18,55716	,097	-72,0061	6,6727
a. Olcum = Nabız Sayısı							

Analizlerin üçüncü aşamında 60. dakikada Propofol grubundaki tüm deney hayvanları öldüğü için sadece İntralipid, İntralipid+Propofol ve Propofol gruplarındaki deney hayvanlarından elde edilen ölçümlerin farklılıklarını araştırmak için tek yönlü ANOVA modeli kullanıldı. Alınan 5 farklı ölçüme göre sadece 60. dakikadaki ölçümler dikkate alınarak analiz yapıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

60. dakikada alınan ölçümlere göre gerçekleştirilen varyans analizine göre, Kontrol (119.00 ± 3.46), İntralipid (119.67 ± 2.42), İntralipid+Propofol (121.33 ± 5.24) gruplarından hiçbirisi sistolik tansiyon ölçüm ortalamaları bakımından farklılık göstermemektedir. Bu 3 grup birbiri ile bu ölçümler açısından benzerdir denilebilir ($F(2,17) = .574$ $p > .05$). Farklılık oluşturan hiçbir grup olmadığı için çoklu karşılaştırma testinin yorumları yapılmayıp, sadece bilgi verilmesi açısından aşağıda sunuldu (Tablo 22,23).

Tablo 22. 60. dakika sistolik tansiyon ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar								
t60								
	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Min.	Maks.
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Kontrol	6	119,0000	3,46410	1,41421	115,3646	122,6354	115,00	124,00
İntralipid	6	119,6667	2,42212	,98883	117,1248	122,2085	116,00	122,00
İntralipid+ Propofol	6	121,3333	5,24087	2,13957	115,8334	126,8333	115,00	129,00
Toplam	18	120,0000	3,78853	,89296	118,1160	121,8840	115,00	129,00
a. Olcum = Sistolik Tansiyon								

Tablo 23. 60. dakika sistolik tansiyon ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Bağımlı Değişken: t60						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	İntralipid	-,66667	2,24433	,771	-5,4504	4,1170
	İntralipid+Propofol	-2,33333	2,24433	,315	-7,1170	2,4504
İntralipid	Kontrol	,66667	2,24433	,771	-4,1170	5,4504
	İntralipid+Propofol	-1,66667	2,24433	,469	-6,4504	3,1170
İntralipid +Propofol	Kontrol	2,33333	2,24433	,315	-2,4504	7,1170
	İntralipid	1,66667	2,24433	,469	-3,1170	6,4504
a. Olcum = Sistolik Tansiyon						

60. dakikada alınan ölçümlere göre gerçekleştirilen varyans analizine göre, Kontrol (81.83 ± 7.65), İntralipid (81 ± 4.00), İntralipid+Propofol (95.50 ± 5.17) gruplarından en az biri, diyastolik tansiyon ölçüm ortalamaları bakımından farklılık göstermektedir ($F(2,17)=11.782$, $p=.001<.01$). Bu farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklanıyor olabileceğini araştırmak için gerçekleştirilen LSD çoklu karşılaştırma testi aşağıdaki tabloda sunuldu. (Tablo 24,25).

60. dakikada alınan diyastolik tansiyon ölçümlerine göre gerçekleştirilen LSD çoklu karşılaştırma testine göre, Kontrol (81.83 ± 7.65) grubu ve İntralipid (81 ± 4.00) grubu istatistiksel olarak benzerdir denilebilir ($p>.05$). Kontrol(81.83 ± 7.65) grubu, İntralipid+Propofol (95.50 ± 5.17) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=.001<.01$). İntralipid (81 ± 4.00) grubu ise, İntralipid+Propofol (95.50 ± 5.17) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 25).

Tablo 24. 60. dakika diyastolik tansiyon ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar								
t60								
	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı			
					Alt Sınır	Üst Sınır	Min.	Maks.
Kontrol	6	81,8333	7,65289	3,12428	73,8021	89,8645	74,00	94,00
İntralipid	6	81,0000	4,00000	1,63299	76,8023	85,1977	76,00	87,00
İntralipid+Propofol	6	95,5000	5,16720	2,10950	90,0774	100,9226	88,00	100,00
Toplam	18	86,1111	8,75072	2,06257	81,7595	90,4627	74,00	100,00
a. Olcum = Diyastolik Tansiyon								

Tablo 25. 60. dakika diyastolik tansiyon ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Bağımlı Değişken: t60						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	İntralipid	,83333	3,35438	,807	-6,3164	7,9830
	İntralipid+Propofol	-13,66667*	3,35438	,001	-20,8164	-6,5170
İntralipid	Kontrol	-,83333	3,35438	,807	-7,9830	6,3164
	İntralipid+Propofol	-14,50000*	3,35438	,001	-21,6497	-7,3503
İntralipid+Propofol	Kontrol	13,66667*	3,35438	,001	6,5170	20,8164
	İntralipid	14,50000*	3,35438	,001	7,3503	21,6497
a. Olcum = Diyastolik Tansiyon						

60. dakikada alınan ölçümlere göre gerçekleştirilen varyans analizine göre, Kontrol (94.22±6.17), İntralipid (93.89±3.24), İntralipid+Propofol (104.11±4.71) gruplarından en az biri, MAP ölçüm ortalamaları bakımından farklılık göstermektedir (F(2,17)=8.571, p=.003<.01). Bu farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklanıyor olabileceğini araştırmak için gerçekleştirilen LSD çoklu karşılaştırma testi aşağıdaki tabloda sunuldu (Tablo 26,27).

60. dakikada alınan MAP ölçümlerine göre gerçekleştirilen LSD çoklu karşılaştırma testine göre, Kontrol (94.22±6.17) grubu ve İntralipid (93.89±3.24) grubu istatistiksel olarak benzerdir denilebilir (p>.05). Kontrol (94.22±6.17) grubu, İntralipid+Propofol (104.11±4.71) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=.003<.01). İntralipid (93.89±3.24) grubu ise, İntralipid+Propofol (104.11±4.71) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 27).

Tablo 26. 60. dakika MAP ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar								
t60								
	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Min.	Maks.
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Kontrol	6	94,2222	6,17402	2,52053	87,7430	100,7015	87,67	104,00
İntralipid	6	93,8889	3,24323	1,32404	90,4853	97,2924	90,33	98,33
İntralipid+Propofol	6	104,1111	4,71247	1,92386	99,1657	109,0565	98,00	109,00
Toplam	18	97,4074	6,68190	1,57494	94,0846	100,7302	87,67	109,00
a. Olcum = MAP								

Tablo 27. 60. dakika MAP ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Bağımlı Değişken: t60						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	İntralipid	,33333	2,80564	,907	-5,6467	6,3134
	İntralipid+Propofol	-9,88889*	2,80564	,003	-15,8690	-3,9088
İntralipid	Kontrol	-,33333	2,80564	,907	-6,3134	5,6467
	İntralipid+Propofol	-10,22222*	2,80564	,002	-16,2023	-4,2421
İntralipid+Propofol	Kontrol	9,88889*	2,80564	,003	3,9088	15,8690
	İntralipid	10,22222*	2,80564	,002	4,2421	16,2023
*. The Ortalama Farkı is significant at the 0.05 level.						
a. Olcum = MAP						

60. dakikada alınan ölçümlere göre gerçekleştirilen varyans analizine göre, Kontrol (37.33 ± 1.63), İntralipid (62.17 ± 2.86), İntralipid+Propofol (40.00 ± 3.63) gruplarından en az biri, solunum sayısı ölçüm ortalamaları bakımından önemli derecede farklılık göstermektedir ($F(2,17)=139.202$, $p<.001$). Bu farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklanıyor olabileceğini araştırmak için gerçekleştirilen LSD çoklu karşılaştırma testi aşağıdaki tabloda sunuldu. (Tablo 28,29).

60. dakikada alınan solunum sayısı ölçümlerine göre gerçekleştirilen LSD çoklu karşılaştırma testine göre, Kontrol (37.33 ± 1.63) grubu, İntralipid (62.17 ± 2.86) grubundan istatistiksel olarak çok önemli derecede düşüktür denilebilir ($p<.001$). Kontrol (37.33 ± 1.63) grubu, İntralipid+Propofol (40.00 ± 3.63) grubu ile istatistiksel olarak aynı ortalamaya sahiptir denilebilir ($p>.05$). İntralipid (62.17 ± 2.86) grubu ise, İntralipid+Propofol (40.00 ± 3.63) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<.001$) (Tablo 29).

Tablo 28. 60. dakika solunum sayısı ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar								
t60								
	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Min.	Maks.
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Kontrol	6	37,3333	1,63299	,66667	35,6196	39,0471	36,00	40,00
İntralipid	6	62,1667	2,85774	1,16667	59,1677	65,1657	58,00	66,00
İntralipid+Propofol	6	40,0000	3,63318	1,48324	36,1872	43,8128	35,00	44,00
Toplam	18	46,5000	11,75860	2,77153	40,6526	52,3474	35,00	66,00
a. Ölçüm = Solunum Sayısı								

Tablo 29. 60. dakika solunum sayısı ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Bağımlı Değişken: t60						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	İntralipid	-24,83333*	1,63413	,000	-28,3164	-21,3503
	İntralipid+Propofol	-2,66667	1,63413	,124	-6,1497	,8164
İntralipid	Kontrol	24,83333*	1,63413	,000	21,3503	28,3164
	İntralipid+Propofol	22,16667*	1,63413	,000	18,6836	25,6497
İntralipid+Propofol	Kontrol	2,66667	1,63413	,124	-,8164	6,1497
	İntralipid	-22,16667*	1,63413	,000	-25,6497	-18,6836
a. Ölçüm = Solunum Sayısı						

60. dakikada alınan ölçümlere göre gerçekleştirilen varyans analizine göre, Kontrol (362.17 ± 18.10), İntralipid (398.33 ± 7.03), İntralipid+Propofol (359.83 ± 23.30) gruplarından en az biri, nabız sayısı ölçüm ortalamaları bakımından önemli derecede farklılık göstermektedir ($F(2,17)=9.115$, $p=.003<.01$). Bu farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklanıyor olabileceğini araştırmak için gerçekleştirilen LSD çoklu karşılaştırma testi aşağıdaki tabloda sunuldu (Tablo 30,31).

60. dakikada alınan nabız sayısı ölçümlerine göre gerçekleştirilen LSD çoklu karşılaştırma testine göre, Kontrol (362.17 ± 18.10) grubu, İntralipid (398.33 ± 7.03) grubundan istatistiksel olarak önemli derecede düşüktür denilebilir ($p=.003<.01$). Kontrol (362.17 ± 18.10) grubu, İntralipid+Propofol (359.83 ± 23.30) grubu ile istatistiksel olarak aynı ortalamaya sahiptir denilebilir ($p>.05$). İntralipid (398.33 ± 7.03) grubu ise, İntralipid+Propofol

(359.83±23.30) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<.01$) (Tablo 31).

Tablo 30. 60. dakika nabız sayısı ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tanımlayıcılar								
t60								
	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Min.	Maks.
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Kontrol	6	362,1667	18,10433	7,39106	343,1673	381,1660	330,00	382,00
İntralipid	6	398,3333	7,03325	2,87131	390,9524	405,7143	390,00	409,00
İntralipid +Propofol	6	359,8333	23,30165	9,51286	335,3798	384,2869	328,00	388,00
Toplam	18	373,4444	24,48582	5,77136	361,2679	385,6210	328,00	409,00
a. Olcum = Nabız Sayısı								

Tablo 31. 60. dakika nabız sayısı ölçümleri açısından gruplar arası LSD çoklu karşılaştırma sonuçları

Çoklu Karşılaştırmalar						
Bağımlı Değişken: t60						
LSD						
(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Farkı (I-J)	Std. Hata	P	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	İntralipid	-36,16667*	10,11160	,003	-57,7190	-14,6143
	İntralipid+Propofol	2,33333	10,11160	,821	-19,2190	23,8857
İntralipid	Kontrol	36,16667*	10,11160	,003	14,6143	57,7190
	İntralipid+Propofol	38,50000*	10,11160	,002	16,9476	60,0524
İntralipid+Propofol	Kontrol	-2,33333	10,11160	,821	-23,8857	19,2190
	İntralipid	-38,50000*	10,11160	,002	-60,0524	-16,9476
a. Olcum = Nabız Sayısı						

Sistolik tansiyon ölçümleri ile gerçekleştirilen istatistiklerin özeti Tablo 32’de sunuldu. 4 farklı renk kodu ile istatistiksel olarak elde edilen farklılıkların daha kolay yorumlanması amaçlandı.

Tablo 32’de ilk göze çarpan, Propofol grubundan elde edilen sistolik tansiyon ölçümlerinin diğer gruplardan istatistiksel olarak çok önemli düzeyde düşük bulunduğudır. İkinci olarak Kontrol ve İntralipid gruplarının sistolik tansiyon açısından tüm sürelerdeki değerleri istatistiksel olarak farksız sayılabileceği görülmektedir. Üçüncü özet sonuç ise, İntralipid+Propofol grubunun ilk 10 dakika boyunca diğer gruplardan önemli derecede düşük

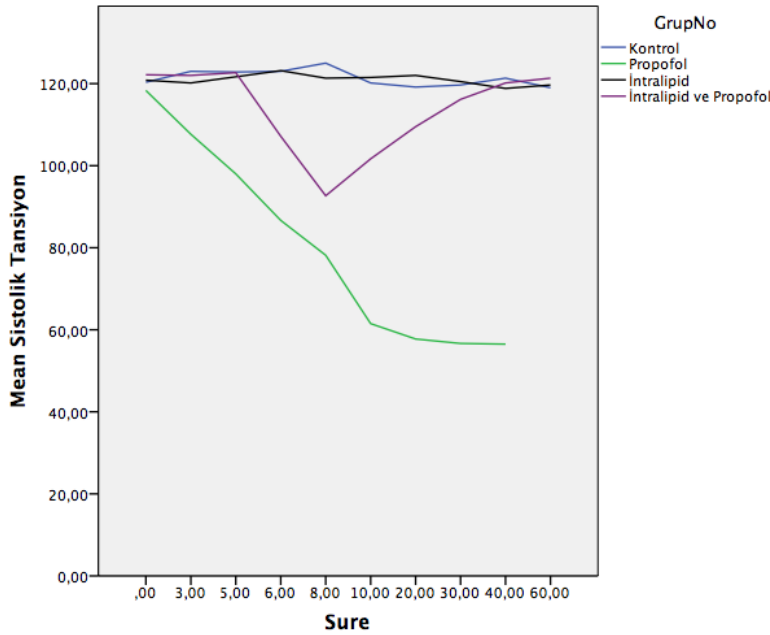
sistolik tansiyon değerlerine sahip olduğu, ilerleyen dakikalarda diğer gruplarla (propofol hariç) sistolik tansiyon ölçümleri bakımından istatistiksel olarak benzeştiği görülmektedir (Tablo 32, Şekil 18).

Tablo 32. Sistolik tansiyon ölçümleri ile yapılan analizlerin özet sonuçları

	A	B	0-10dk.	20.dk	30.dk	40.dk	60.dk
Sistolik Tansiyon	Kontrol	Propofol	30,67	61,42	63,00	64,83	-
	Kontrol	İntralipid	0,94	-2,83	-0,83	2,50	-0,67
	Kontrol	İntralipid+Propofol	11,00	9,67	3,50	1,17	-2,33
	Propofol	Kontrol	-30,67	-61,42	-63,00	-64,83	-
	Propofol	İntralipid	-29,72	-64,25	-63,83	-62,33	-
	Propofol	İntralipid+Propofol	-19,67	-51,75	-59,50	-63,67	-
	İntralipid	Kontrol	-0,94	2,83	0,83	-2,50	0,67
	İntralipid	Propofol	29,72	64,25	63,83	62,33	-
	İntralipid	İntralipid+Propofol	10,06	12,50	4,33	-1,33	-1,67
	İntralipid+Propofol	Kontrol	-11,00	-9,67	-3,50	-1,17	2,33
	İntralipid+Propofol	Propofol	19,67	51,75	59,50	63,67	-
	İntralipid+Propofol	İntralipid	-10,06	-12,50	-4,33	1,33	1,67

Açıklamalar: Tablodaki değerler grupların ortalamalarının farklarını göstermektedir. (A-B).
60ncı dakikada 3 grup vardır.

■ A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde yüksek (çok önemli)
■ A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde yüksek (önemli)
■ A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde düşük (çok önemli)
■ A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde düşük (önemli)



Şekil 18. Grupların 60 dakikalık sistolik tansiyon ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

Diyastolik tansiyon ölçümleri ile gerçekleştirilen istatistiklerin özeti Tablo 33'te

sunuldu.

Tablo 33'te ilk göze çarpan, yine Propofol grubundan elde edilen diyastolik tansiyon ölçümlerinin diğer gruplardan istatistiksel olarak çok önemli düzeyde düşük bulunduğudur. İkinci olarak Kontrol ve İntralipid gruplarının sistolik tansiyonda olduğu gibi diyastolik tansiyon ölçümleri açısından da tüm sürelerdeki değerleri istatistiksel olarak farksız sayılabileceği görülmektedir. Üçüncü özet sonuç ise, İntralipid+Propofol grubunun 30. dakikadan sonra diğer gruplardan (propofol hariç) diyastolik tansiyon ölçümleri bakımından çok önemli derecede ayrıştığıdır. İntralipid+Propofol grubunun diyastolik tansiyon seviyesinin 30. dakikadan sonra çok önemli düzeyde yükseldiği söylenebilir (Tablo 33, Şekil 19).

Tablo 33. Diyastolik tansiyon ile yapılan analizlerin özet sonuçları

	A	B	0-10dk.	20.dk	30.dk	40.dk	60.dk
Diyastolik Tansiyon	Kontrol	Propofol	19,14	41,92	46,67	52,67	-
	Kontrol	İntralipid	2,06	-3,50	-0,83	2,83	0,83
	Kontrol	İntralipid+Propofol	0,22	-3,50	-11,00	-11,00	-13,67
	Propofol	Kontrol	-19,14	-41,92	-46,67	-52,67	-
	Propofol	İntralipid	-17,08	-45,42	-47,50	-49,83	-
	Propofol	İntralipid+Propofol	-18,92	-45,42	-57,67	-63,67	-
	İntralipid	Kontrol	-2,06	3,50	0,83	-2,83	-0,83
	İntralipid	Propofol	17,08	45,42	47,50	49,83	-
	İntralipid	İntralipid+Propofol	-1,83	0,00	-10,17	-13,83	-14,50
	İntralipid+Propofol	Kontrol	-0,22	3,50	11,00	11,00	13,67
	İntralipid+Propofol	Propofol	18,92	45,42	57,67	63,67	-
	İntralipid+Propofol	İntralipid	1,83	0,00	10,17	13,83	14,50

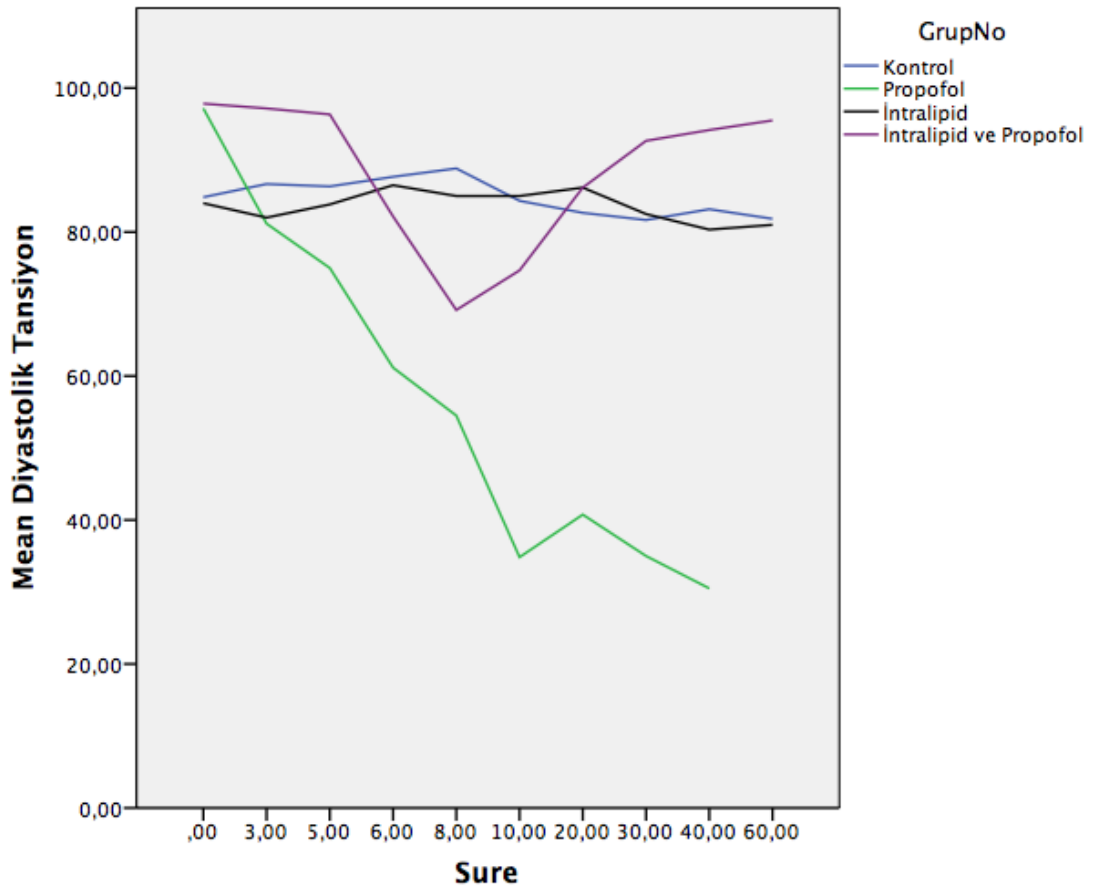
Açıklamalar: Tablodaki değerler grupların ortalamalarının farklarını göstermektedir. (A-B).
60. dakikada 3 grup vardır.

A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde yüksek

A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde yüksek

A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde düşük

A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde düşük



Şekil 19. Grupların 60 dakikalık diyastolik tansiyon ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

MAP ölçümleri ile gerçekleştirilen istatistiklerin özeti Tablo 34’de sunuldu.

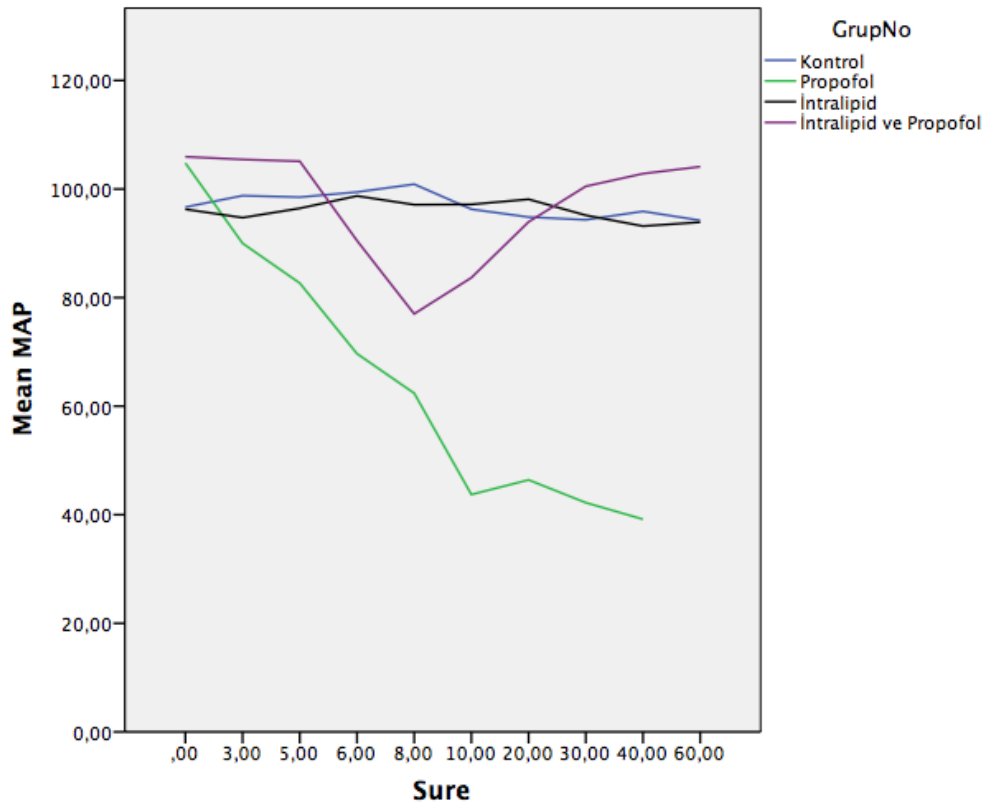
Tablo 34’da ilk göze çarpan, yine Propofol grubundan elde edilen MAP ölçümlerinin diğer gruplardan istatistiksel olarak çok önemli düzeyde düşük bulunduğudır. İkinci olarak Kontrol ve İntralipid gruplarının sistolik tansiyonda ve diyastolik tansiyonda olduğu gibi MAP ölçümleri açısından da tüm sürelerdeki değerleri istatistiksel olarak farksız sayılabileceği görülmektedir. Üçüncü özet sonuç ise, İntralipid+Propofol grubunun ilk 40 dakikaya kadar diğer gruplarla (Propofol hariç) benzer olduğu, 40. dakikada MAP ölçümlerinin diğer gruplara nazaran (Propofol hariç) önemli derecede yüksek olduğu, 60. dakika da ise istatistiksel açıdan çok önemli sayılabilecek MAP ölçüm değerlerine sahip olduğu söylenebilir (Tablo 34, Şekil 20).

Tablo 34. MAP ölçümleri ile yapılan analizlerin özet sonuçları

	A	B	0-10dk.	20.dk	30.dk	40.dk	60.dk
MAP	Kontrol	Propofol	22,89	48,42	52,11	56,72	-
	Kontrol	İntralipid	1,69	-3,28	-0,83	2,72	0,33
	Kontrol	İntralipid+Propofol	3,81	0,89	-6,17	-6,94	-9,89
	Propofol	Kontrol	-22,89	-48,42	-52,11	-56,72	-
	Propofol	İntralipid	-21,20	-51,69	-52,94	-54,00	-
	Propofol	İntralipid+Propofol	-19,07	-47,53	-58,28	-63,67	-
	İntralipid	Kontrol	-1,69	3,28	0,83	-2,72	-0,33
	İntralipid	Propofol	21,20	51,69	52,94	54,00	-
	İntralipid	İntralipid+Propofol	2,13	4,17	-5,33	-9,67	-10,22
	İntralipid+Propofol	Kontrol	-3,81	-0,89	6,17	6,94	9,89
	İntralipid+Propofol	Propofol	19,07	47,53	58,28	63,67	-
	İntralipid+Propofol	İntralipid	-2,13	-4,17	5,33	9,67	10,22

Açıklamalar: Tablodaki değerler grupların ortalamalarının farklarını göstermektedir. (A-B).
60. dakikada 3 grup vardır.

A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde yüksek
 A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde yüksek
 A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde düşük
 A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde düşük

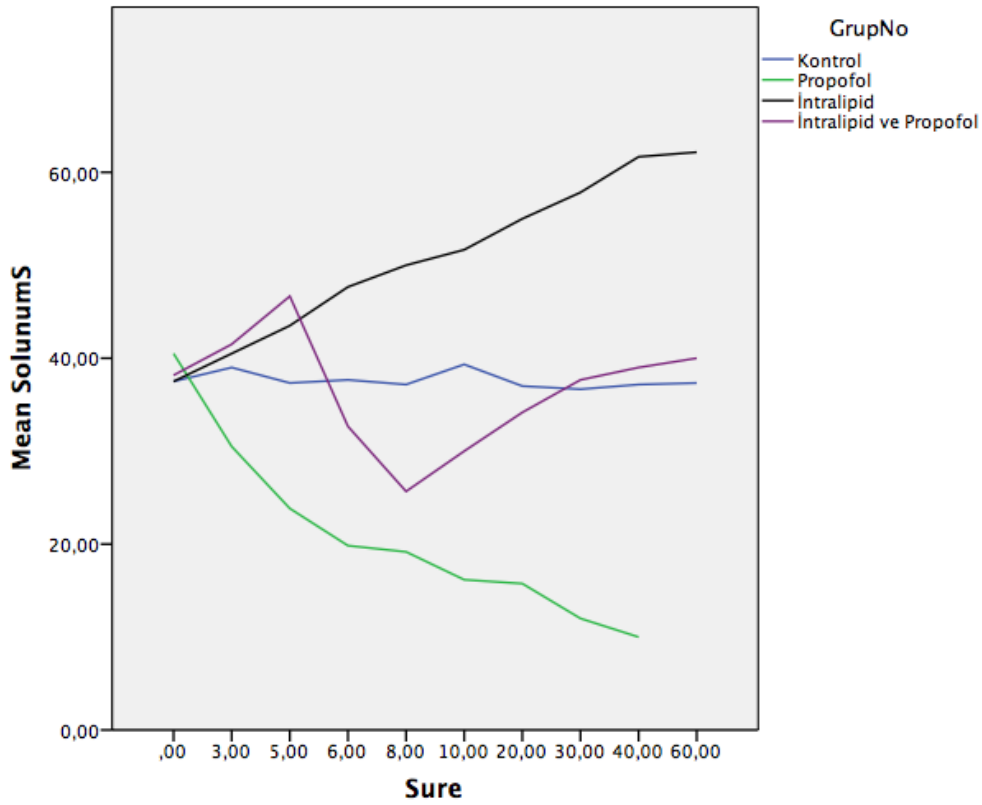
**Şekil 20.** Grupların 60 dakikalık MAP ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

Solunum sayısı ölçümleri ile gerçekleştirilen istatistiklerin özeti Tablo 35’te sunuldu.

Tablo 35'te ilk göze çarpan, yine Propofol grubundan elde edilen Solunum sayısı ölçümlerinin diğer gruplardan istatistiksel olarak çok önemli düzeyde düşük bulunduğudır. İkinci olarak, Sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon ve MAP ölçümleri açısından önceki tablolarda (Tablo 32,33,34) Kontrol ve İntralipid grupları arasında fark bulunmazken, solunum sayısı ölçümlerine göre bakıldığında farkın bulunmadığı gruplar Kontrol grubu ve İntralipid+Propofol grubu olmaktadır. Üçüncü özet sonuç ise, tablo 35'e bakılarak İntralipid grubunun solunum sayısının diğer gruplara nazaran istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu görülmektedir. Solunum sayıları ölçümlerinde İntralipid grubu, propofol grubunun tam zıttı olarak öne çıkmaktadır. Bu üç sonuca bakıldığında solunum sayısı ölçümlerinin diğer ölçümlerden grupları ayırmada farklı davrandığı söylenebilir (Tablo 35, Şekil 21).

Tablo 35. Solunum sayısı ölçümleri ile yapılan analizlerin özet sonuçları

	A	B	0-10dk.	20.dk	30.dk	40.dk	60.dk
Solunum Sayısı	Kontrol	Propofol	13,00	21,25	24,67	27,17	-
	Kontrol	İntralipid	-7,14	-18,00	-21,17	-24,50	-24,83
	Kontrol	İntralipid+Propofol	2,22	2,83	-1,00	-1,83	-2,67
	Propofol	Kontrol	-13,00	-21,25	-24,67	-27,17	-
	Propofol	İntralipid	-20,14	-39,25	-45,83	-51,67	-
	Propofol	İntralipid+Propofol	-10,78	-18,42	-25,67	-29,00	-
	İntralipid	Kontrol	7,14	18,00	21,17	24,50	24,83
	İntralipid	Propofol	20,14	39,25	45,83	51,67	-
	İntralipid	İntralipid+Propofol	9,36	20,83	20,17	22,67	22,17
	İntralipid+Propofol	Kontrol	-2,22	-2,83	1,00	1,83	2,67
	İntralipid+Propofol	Propofol	10,78	18,42	25,67	29,00	-
	İntralipid+Propofol	İntralipid	-9,36	-20,83	-20,17	-22,67	-22,17
Açıklamalar: Tablodaki değerler grupların ortalamalarının farklarını göstermektedir. (A-B). 60. dakikada 3 grup vardır.							
A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde yüksek A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde yüksek A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde düşük A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde düşük							



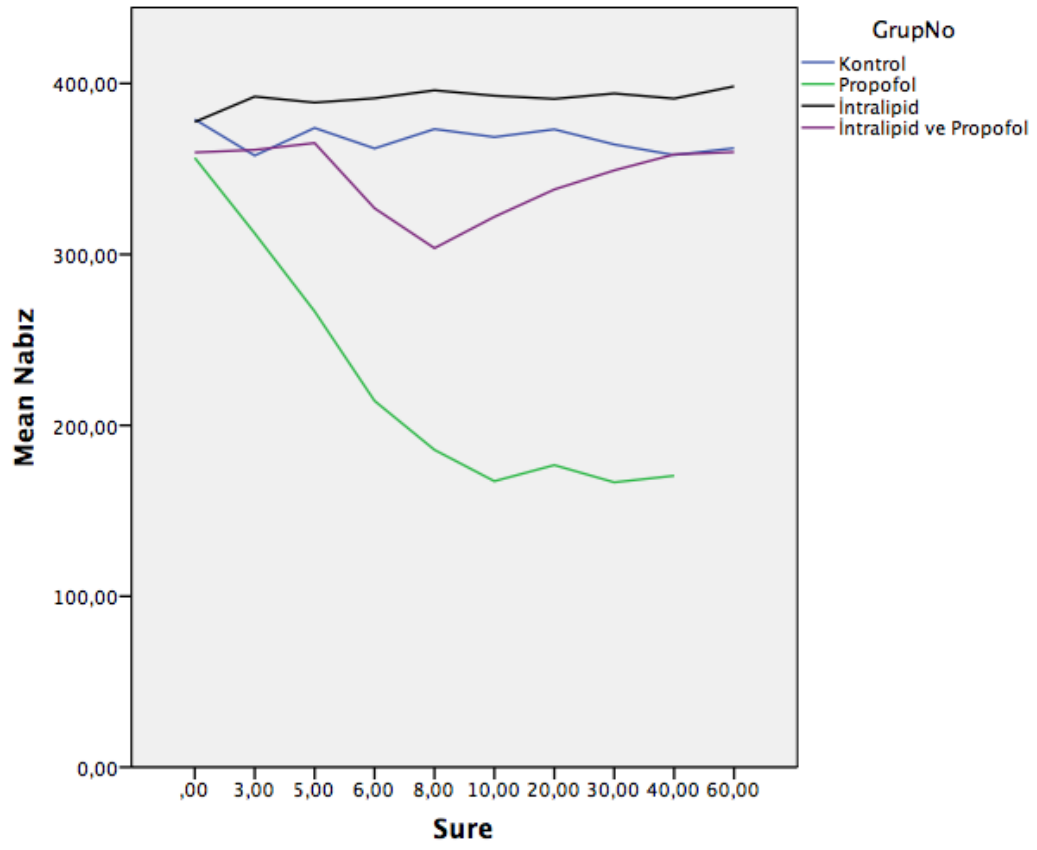
Şekil 21. Grupların 60 dakikalık solunum sayısı ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

Nabız sayısı ölçümleri ile gerçekleştirilen istatistiklerin özeti Tablo 36'da sunuldu. Tablo 36'da ilk göze çarpan, yine Propofol grubundan elde edilen nabız sayısı ölçümlerinin diğer gruplardan istatistiksel olarak çok önemli düzeyde düşük bulunduğuudur. Tablo 36'daki gruplar arasındaki ilişkiler Tablo 32,33,34,35'deki bilgilerden farklı olarak daha karmaşıktır. Bu yönüyle, nabız sayısının grupların davranışları arasındaki karmaşık ilişkileri ayırdediciliği yüksek olan bir ölçüm olduğu söylenebilir. Yani, nabız sayısı ölçümleri istatistiksel açıdan, özellikle propofol gurubu dışındaki 3 grup açısından daha çeşitli sonuçlar vermektedir. Bu sonuçlara göre Kontrol grubu, nabız sayısı ölçümleri açısından ilk 10 dakika içerisinde İntralipid+Propofol grubundan istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek değerlere sahip olmakta, fakat ilerleyen dakikalarda bu iki grup benzeşmektedir. Farklı bir şekilde Kontrol grubu, İntralipid grubu ile başlangıçta istatistiksel olarak benzer olmasına rağmen 60. dakikadan sonra İntralipid grubundan istatistiksel olarak çok önemli derecede düşük nabız ölçümü değerlerine sahip olmaktadır. İntralipid ve İntralipid+Propofol grupların nabız sayısı ölçümleri açısından ilişkileri ilginçtir. Şöyle ki, başlangıçta intralipid gurubu, İntralipid+Propofol grubundan istatistiksel açıdan çok önemli derecede yüksek nabız

değerlerine sahipken, 10. dakikadan sonra önemli derecede yüksek nabız değerine sahip olmakta, 40. dakikada bu iki grup benzeşmekte, 60. dakikada ise tekrar aralarındaki nabız sayısı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak çok önemli derecede ayrılmaktadır. Bu yorumlardan hareketle, nabız sayısı ölçümleri alınırken 40. ile 60. dakikalar arasında 50. dakikada bir ölçüm yapılmasının grup davranışlarını analiz etmede faydalı olacağı sonucu çıkarılabilir (Tablo 36, Şekil 22).

Tablo 36. Nabız sayısı ölçümleri ile yapılan analizlerin özet sonuçları

	A	B	0-10dk.	20.dk	30.dk	40.dk	60.dk
Nabız Sayısı	Kontrol	Propofol	118,67	196,42	197,67	187,67	-
	Kontrol	İntralipid	-20,67	-17,83	-29,83	-33,00	-36,17
	Kontrol	İntralipid+Propofol	29,36	35,17	15,17	-0,33	2,33
	Propofol	Kontrol	-118,67	-196,42	-197,67	-187,67	-
	Propofol	İntralipid	-139,33	-214,25	-227,50	-220,67	-
	Propofol	İntralipid+Propofol	-89,31	-161,25	-182,50	-188,00	-
	İntralipid	Kontrol	20,67	17,83	29,83	33,00	36,17
	İntralipid	Propofol	139,33	214,25	227,50	220,67	-
	İntralipid	İntralipid+Propofol	50,03	53,00	45,00	32,67	38,50
	İntralipid+Propofol	Kontrol	-29,36	-35,17	-15,17	0,33	-2,33
	İntralipid+Propofol	Propofol	89,31	161,25	182,50	188,00	-
	İntralipid+Propofol	İntralipid	-50,03	-53,00	-45,00	-32,67	-38,50
Açıklamalar: Tablodaki değerler grupların ortalamalarının farklarını göstermektedir. (A-B). 60. dakikada 3 grup vardır.							
A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde yüksek							
A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde yüksek							
A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.01$ önem düzeyinde düşük							
A, B den istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde düşük							



Şekil 22. Grupların 60 dakikalık nabız ölçümlerinin karşılaştırma grafiği

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, propofol infüzyonu altındaki sıçanlarda verilen intralipid tedavisinin kardiyorespiratuvar yan etkilerini azaltıp azaltmadığını araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda sıçanlarda propofol ve intralipidin kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine etkilerini incelenmiş ve intralipid tedavisinin, propofolün bu sistemler üzerine etkilerini geri çevirip çevirmediğini araştırılmıştır. Çalışmamız sonucunda propofol infüzyonuna ek olarak intralipid alan sıçanlarda hipotansiyonun daha geç ortaya çıktığı ve daha erken normalize olduğu saptanmıştır. İzole propofol alan sıçanlarda %100 mortalite görülürken, beraberinde intralipid infüzyonu alan grupta mortalite ilk 60 dakikada %0 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda sadece intralipid tedavisinin yalnız başına solunum sayısını arttırdığı saptanmıştır.

İlk kez Kay ve Rolly tarafından 1997’de çabuk etki gösteren bir intravenöz anestezi olarak (51) tanımlanan propofol; hızlı indüksiyon sağlaması, etki süresinin kısa olması, toksik metabolitlere dönüşmemesi ve birikim yapmaması gibi özellikleri ile etkili bir intravenöz anestezi ajan olduğu gösterilmiştir (8). Analjezi yapmaksızın, etkisi hızla başlar ve sona erer. Propofol, yüksek derecede lipofiliktir. %98 oranında proteinlere bağlanır (52). Hepatik hastalıklarda klirensi değişmez fakat eliminasyon yarı ömrü uzar. Renal hastalıklar propofolün kinetiğini değiştirmez (53).

Propofolün norofizyolojik ve sedasyon etkilerini anlamak amacıyla, Hazeau ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 2.5 mg/kg bolus propofol enjeksiyonunu takiben 7-12 mg/kg/h hızında infüzyon verilen kişilerde EEG değişiklikler izlenmiş. Propofolün, enjeksiyondan yaklaşık 1 dakika sonra uyanıklık fizyolojik paterninde desenkronizasyona sebep olduğu saptanmıştır. Alfa ritmi, delta ve teta aktivitesinde artış meydana gelmiştir. 9 mg/kg/h üzerindeki infüzyon dozları 15 sn veya daha fazla süren burst supresyona neden olmuştur. Anestezinin kesilmesinin ardından, EEG hızla uyanık duruma geri dönmüştür. Propofolün indüksiyon amaçlı kullanıma uygun bir ajan olduğu kanaatine varılmıştır (54).

Özellikle hipertansif hastalarda, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda ve serebrovasküler hastalığı olanlarda, kan basıncında düşüşün miyokardiyal veya serebral iskekiye neden olabileceği, propofol ile indüksiyonda önemli bir problem olmaya devam etmektedir (55). Propofol yaygın olarak kullanılmasına rağmen antidotunun olmaması, ‘oluşabilecek kardiyak veya solunum sistemi yan etkilerini geri çevirmede ne yapılabilir ?’ sorusu bu çalışmanın temelini oluşturmuştur.

Propofol ile indüklenen hipotansiyonun farklı mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. Propofol sistemik vasküler rezistansın azalmasına ve kardiyak outputta % 20'den fazla azalmaya neden olabilir. Propofol kaynaklı hipotansiyon, sempatik sinir sisteminin inhibisyonu ve barorefleks düzenleyici mekanizmanın bozulması ile açıklanabilir. Aynı zamanda, propofolün venöz düz kaslar üzerinde doğrudan bir gevşetici etkiye sahip olduğu düşünülmekte ve bu şekilde, venöz kapasitansın artması, hastalarda oluşan hipotansiyona katkıda bulunabileceği söylenmektedir (56). Propofol ayrıca kalp üzerinde negatif bir inotropik etkiye sahiptir ve kardiyak fonksiyonu orta derecede deprese eder. Bu etkiyi, koroner vazodilatasyona yol açıp kalbin oto-regülasyonunu zayıflatması ile oluşturduğu düşünülmektedir (57).

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde özellikle sadece propofol alan grupta hemen başlayan bir tansiyon düşüşü gözlemlenmiştir. Tek başına propofol alan grupta nabız, SKB, DKB ve OAB'de sürekli bir düşüş izlenmiş olup 60 dk. sonunda bu gruptaki tüm sıçanlar ölmüştür. Propofol ile birlikte intralipid alan grupta ise bir süre sonra azalmış tansiyon ile nabız değerlerinde yükselme ve bu değerlerin kontrol grubuna yaklaştığı izlenmiştir.

Literatürde propofolün kardiyak depresan etkilerinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, indüksiyon dozunda uygulanan propofol ile hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg) insidansı, % 15.7 olarak bulunmuş olup, hipotansiyonun başlangıç zamanı % 77 oranında, indüksiyonun başlangıcından sonraki ilk 10 dakika içinde kaydedilmiştir. Yine aynı çalışmada, hastaların % 4.8'inde bradikardi (nabız <50 atım/dk) gözlenmiş olup, bradikardi ataklarının % 42'si ilk 10 dakika içinde kaydedilmiştir (22).

Abdul Zahoor ve ark.'nın minör cerrahi uygulanıp propofol alan hastalarda tansiyon ve nabız değerlerinde düşme olduğu görülmüştür (55).

Sherry ve ark.'nın sedasyon amacıyla 0,24-0,76 mg/kg/sa propofol ve 0,012- 0,018 mg/kg/sa midazolamı fentanil ile kombine olarak infüzyon uyguladıkları çalışmada iki grup arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen hipotansiyon riskinin propofol grubunda daha fazla olduğunu saptamışlardır (58).

Öztürk ve ark. 1 mg/kg/sa propofol ve 0,05 mg/kg/sa midazolam sedasyonu sonrasında propofol infüzyonu uygulanan hastalarda SAB'da anlamlı derecede azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (59).

Yaddanapudi ve ark. 60 yaş üstü hastalarda spinal anestezi sonrası propofol grubunda

0,4 mg/kg bolus ve 3 mg/kg/ sa infüzyon, midazolam grubunda 0,02 mg/kg bolus ve 0,06 mg/kg infüzyon uygulamışlardır. Propofol grubunda anlamlı derecede yüksek oranda hipotansiyon gelişmiştir (60).

Ebert ve ark.'nın sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptığı çalışmada propofol ve plaseboyu karşılaştırmış, propofol alan grupta solunum sayısı, tansiyon ve nabız değerlerinde anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir (61).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Literatür incelendiğinde propofole bağlı görülebilecek hipotansiyon ve bradikardi gibi hemodinamik instabilite bulgularını geri çevirmeye çalışmak için birçok ilaç kullanılmıştır.

Fan SZ. ve ark.'nın küretaj yapılan 40 kadın hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastalar propofol indüksiyonu ile opere edilmiş, propofole bağlı hemodinamik değişiklikleri geri çevirmek için flumazenil kullanılmış, ancak flumazenilin hemodinamik bulguları geri çevirmede başarısız olduğu söylenmiştir (62). GABA-A reseptörü yarışmalı inhibitörü olan flumazenilin (63), çalışmada kullanılan 10 mcg/kg olan dozunun yetersiz kaldığı, daha yüksek dozlarda başarılı olabileceği kanaatine varılmıştır (62).

Masjedi ve ark. ise 150 minör cerrahi uygulanıp propofol alan hastayı üç gruba ayırmış, bir gruba normal salin, bir gruba düşük doz efedrin (0.07 mg/kg) ve bir gruba da yüksek doz efedrin (0.15 mg/kg) verdikten sonra propofole bağlı görülen hipotansiyon ve bradikardi etkilerini geri çevirmede yüksek doz efedrinin başarılı bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada efedrine bağlı yan etki bildirilmemiş olup, propofole bağlı görülebilecek hipotansiyon ve bradikardiyi önlemede efedrin kullanılması önerilmiştir (64).

Kasaba ve ark. lobektomi veya mastektomi uygulanan hastaları dört gruba ayırmış, propofol ile anestezi indüksiyonu sonrası kan basıncında % 10'luk düşüş gözleendiği anda bir gruba normal salin, bir gruba dopamin, bir gruba dobutamin ve bir gruba efedrin vermişler. Her üç ilacında hipotansiyonu geri çevirmede başarılı olduğunu, dopaminin ise refleks taşikardi ve hipertansiyon yapmadığı için efedrin ve dobutamine tercih edilmesi gerektiğini söylemişlerdir (65).

Stephane Bourque ve ark.'nın 2016'da Kanada Anestezi Topluluğu'nun düzenlemiş olduğu kongrede yayınladıkları poster sunumunda, sıçanlarda propofolün hipotansif ve anestezik etkilerini intralipidin tersine çevirip çevirmediği saptamak araştırılmış olup,

propofol 10 mg / kg IV ve intralipid 4mL/kg IV dozunda kullanılmış. İzofluran anestezi altında, erkek Sprague Dawley türü sıçanlar, MAP değerlendirmesi için kalıcı kateterler takılarak takip edilmiş. İntralipid, propofole bağlı hipotansiyonu düzeltmede intravenöz salin ile kıyaslandığında, hipotansiyonu geri çevirmedeki etkisinin belirgin bir farkla anlamlı çıktığı görülmüştür (80 ± 9 - 19 ± 1 , $p < .001$). Bu sonuçlar, intralipidin propofol aracılı hipotansiyonu tersine çevirdiğini göstermiştir (66).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Bizim çalışma gruplarımız incelendiğinde lipid infüzyonu ile birlikte propofol alan grupta, tansiyon ve nabız değerlerindeki düşüşün bir süre sonra yükselmeye başladığı ve kontrol grubuna yakın seyrettiği gözlemlenmiştir.

Propofol alan grubun mortalite oranı % 100 olarak saptanmışken, diğer grupların sağkalım oranı % 100 olarak saptanmıştır. Çalışmamız, İLE tedavisinin propofole bağlı mortaliteyi azalttığını göstermesi açısından önemlidir. Ancak literatürde daha önce propofole bağlı mortaliteyi önlemek için İLE tedavisi denenmediği için çalışmamızdaki sonuçları kıyaslayabilmemiz mümkün olmamıştır.

İLE tedavisi ilk olarak lokal anestezik maddelere bağlı kardiyovasküler kollapsı ve sistemik toksisiteyi engellemek için kullanılmıştır. Weinberg ve arkadaşları, bupivakain overdozuna resüsitasyon uyguladıkları sıçanlarda ve yine bupivakain overdozu oluşturdukları köpeklerdeki kardiyak toksisitede İLE tedavisinin etkili olduğunu söylemişlerdir. Yapılan sonraki çalışmalarda ise lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde efektif bir antidot olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. İLE tedavisi lokal anestezik maddeler dışında beta blokör, kalsiyum kanal blokörü, trisiklik antidepresanlar gibi birçok lipofilik ilaca bağlı toksisitede başarı bir şekilde kullanılmıştır (67).

Ban C.H. ark. tarafından bildirilen olgu sunumunda, epidural anestezi sonrası vazopresör ve sıvı tedavisine dirençli hipotansiyonun intralipid tedavisi ile düzeltildiği söylenmiştir (68).

Ferrante S. Ve ark.'nın yapmış oldukları deneysel çalışmada sıçan mezenterik arteri izole edilip izometrik gerilim çalışmaları uygulanmıştır. Fenilefrin ile vazokonstrüksiyon, ardından propofol ile vazodilatasyon sağlanan arterlere normal salin ve İLE verildikten sonra normal salinin propofole bağlı vazodilatasyonu geri çevirmede başarısız olduğu ancak intralipidin başarılı olduğu bulunmuştur. Deney sonucu veriler ışığında 50-100 ml % 20 İLE ile 10 mg propofolün vazodilatasyon etkisini geri çevirebileceği varsayımında bulunmuşlardır (69).

Intralipid, lipide çözülen ilaçları bağlar (70). ILE, lipidlerin mitokondriyal metabolizmasının inhibisyonuna neden olarak, miyokardiyal iskemide, doku asidozunu azaltmakta ve CO₂ üretimini düşürmektedir (7). Ayrıca, ILE'nin intrasellüler kalsiyum düzeyini arttırarak miyozit fonksiyonlarını iyileştirdiği gözlenmiştir (35). İzole kalp kası dokusunda serbest yağ asitlerinin kalsiyum kanal açıcı ajanlara benzer şekilde voltaj kapılı kalsiyum kanallarını aktive ettiği de gösterilmiştir (71). Dolaşımdaki lipidler de, lipoprotein lipaz ile serbest yağ asitlerine hidrolize olurlar ve enerji kaynağı olarak depolanırlar (36). Bu yollarla, LogP değeri 3.79 olan yüksek lipofilik özellikli propofolün vazodilatasyon ve kardiyak depresan etkisini geri çevirmede ILE'nin etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; propofol alan grupta solunum sayısı sürekli bir düşüş izlenmiş olup 60 dk. sonunda bu gruptaki tüm sıçanlar ölmüştür. Propofol ile birlikte intralipid alan grupta ise solunum sayısı, propofolün verilmeye başladığı 5. dakikadan 8. dakikaya kadar azalma ile seyrettiği, 8. dakikadan sonra azalmış solunum sayısı değerlerinde yükselme ve bu değerlerin kontrol grubuna yaklaştığı, 30. dakikada kontrol grubuyla eşitlendiği görüldü. Bu noktada intralipid tedavisinin, propofolün solunum depresyonu yan etkisini önlemek için de yararlı olduğu gözlenmektedir.

Yamakage ve ark. spinal anestezi altında 1 mg/ kg/sa propofol ve 0,05 mg/kg/sa midazolam ile sedasyon uyguladıkları hastalardaki respiratuvar değişiklikleri ve arter kan gazlarını incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda propofol infüzyonu sonrasında hastaların tidal volüm ve solunum sayısı değerlerinin azaldığını belirtmişlerdir (72).

Propofolün solunum depresan etkilerinin, GABA-A reseptörleri üzerindeki agonistik etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir (73). Tidal hacmi azaltarak ventilasyonu düşürdüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (74,75,76). Benzer şekilde, bir in vivo tavşan deneyinde, tidal hacmi temsil eden entegre frenik sinir aktivitesinin genliği, propofol uygulanmasından sonra düşürülmüştür (77). İnspiratuvar sinirsel aktivitenin frenik motoneuronlara azalan iletiminin non-NMDA reseptör aktivasyonuna, özellikle de AP-4 duyarlı presinaptik glutamat reseptörlerine bağlı olduğu bildirilmiştir (78,79,80). Propofol, solunum merkezinin CO₂ duyarlılığını deprese eder, aynı zamanda tidal volüm ve fonksiyonel residüel kapasiteyi azaltır, EtCO₂ artar (23,81).

Kashiwagi ve ark. tarafından 2004 yılında propofol ile indüklenen santral respiratuvar depresyonun mekanizmaları ve bunda GABA-A reseptörlerinin rolü araştırılmıştır. İn vitro ortamda neonatal sıçanların beyinsapı ve omirilik kordu propofole maruz bırakılarak, ritmik inspiratuvar patlama aktivitesi C4 spinal ventral kökten kaydedilmiş. Rostral ventrolateral

medulla'daki nöronların aktivitesi hücre içi olarak delikli bir yama konfigürasyonu ile kaydedilmiştir. Propofolün C4 inspiratuar patlama hızını azalttığı ve bu etki bir GABA-A antagonisti olan bicuculline ile tersine çevrilebileceği bulunmuştur. Propofolün, omurilik seviyesinde solunum nöronal aktivitesinin azaltılması üzerinde herhangi doğrudan bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Propofol dinlenme membran potansiyellerini hiperpolarize etmeye ve preinspiratuar ve ekspiratuar nöronlarda aksiyon potansiyelinin ateşlenmesini bastırmaya neden olmuştur. Bulgular, propofolün solunum depresan etkilerinin, en azından kısmen, propofolün GABA-A reseptörleri üzerindeki agonistik etkisiyle aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Preinspiratuar nöronların GABA-A reseptör aracılı hiperpolarizasyonu, yeni doğan sıçanda propofol kaynaklı solunum depresyonunun nöronal temelini oluşturmaktadır (73).

Bizim sonuçlarımız, intralipid tedavisinin sedatif ilaçları yaptığı solunum depresyonu etkisini de geri çevirebileceği ve uygun bir antidot olarak başarı ile kullanılabileceğini desteklemekte gibi görünmesine rağmen, intralipid infüzyonunun pulmoner arter basıncını arttırdığı kritik hasta çalışmalarında saptanmıştır. Yine intralipid ile yapılan çeşitli çalışmalarda geçici ve doz bağımlı olarak akciğer difüzyon kapasitesini azalttığı, arterial oksijenizasyonu düşürdüğü vurgulanmıştır. Lipidlerin bu etkilerini lipemi sırasında kapiller endotel ya da alveolar epitelde yağ depolanması ile yaptığı ileri sürülmektedir. Bu konuda ileri araştırma sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda ratlarda propofolün oluşturduğu sedasyon etkisini intralipid tedavisinin azaltıp azaltmadığına dair bir veriye ulaşılamamıştır. Etik kurul tarafından ratların herhangi bir süre uyanık olması ya da sedasyonun yüzeyelleşmesine izin verilmediği için inhalasyon yolu ile anestetik madde infüzyonu verilmek zorunda kalınmış; bu da bilinç takibini engellemiştir.

Çalışmamızda organ patolojileri incelenmemiş olup, solunum sayısı diğer gruplara göre anlamlı yüksek çıkan intralipid grubunda pulmoner vasküler yatak, akciğer patolojisi ve alveolar epitelde yağ birikimleri incelenmemiştir. Çıkan sonuçlardan sonra bu konuda daha ayrıntılı bir çalışma yapılması planlanmıştır.

6. SONUÇLAR

Propofol sedasyon için yaygın kullanılan sedatif, lipofilik bir ilaçtır. Kullanımına bağlı kardiyovasküler yan etkiler ve solunum depresyonu görülebilir, ancak bu yan etkileri geri çevirmek için mevcut bir antidot bulunmamaktadır.

Çalışmamız, sıçanlarda propofol uygulamasını takiben görülebilecek hipotansiyon ve solunum depresyonu gibi etkilerin, intralipid tedavisi ile giderilebileceğini ve bu yan etkilere bağlı mortaliteyi intralipid tedavisinin %100 önlediğini göstermiştir.

Çalışmamız tıbbi literatürde ilk defa, propofol kullanımına bağlı görülen hemodinamik yan etkileri önlemede intralipid kullanımının yararını göstermektedir.

Çalışmamız sonuçlarından biri de tek başına intralipid tedavisinin solunum sayısını yükselttiğidir. Bu gözlemin sebebinin araştırılması için ileri patofizyolojik incelemeye gerek vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Stoetzer, Carsten, et al. "Inhibition of the cardiac Na⁺ channel α -subunit Nav1.5 by propofol and dexmedetomidine." *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* (2015): 1-11.
2. Friederich P, Benzenberg D, Urban BW. Ketamine and Propofol Differently Inhibit Human Neuronal K⁺ Channels. *Eur J Anaesth*. 2002; 18: 177-183.
3. Kashiwagi, Masanori, et al. "Optical imaging of propofol-induced central respiratory depression in medulla-spinal cord preparations from newborn rats." *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 38.3 (2011): 186-191.
4. Harvey M¹, Cave G, Hoggett K. Correlation of plasma and peritoneal diasylate clomipramine concentration with hemodynamic recovery after intralipid infusion in rabbits *Acad Emerg Med*. 2009 Feb;16(2):151-6.
5. Tomohisa Niiya, MD, PhD, Erik Litonius, MD, Liisa Petäjä, MD, Pertti J. Neuvonen, MD Intravenous Lipid Emulsion Sequesters Amiodarone in Plasma and Eliminates Its Hypotensive Action in Pigs *Ann Emerg Med*. 2010 Oct;56(4):402- 408.e2.
6. Stehr SN¹, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, Hübner M. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart *Anesth Analg*. 2007 Jan;104(1):186-92.
7. Fettiplace MR¹, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, Wang J, Rubinstein I, Weinberg G. Rapid cardioprotective effects of lipid emulsion infusion *Crit Care Med*. 2013 Aug;41(8):e156-62.
8. O'toole, D. P., Milligan, K. R., Howe, J. P., McCollum, J. S. C., & Dundee, J. W. (1987). A comparison of propofol and methohexitone as induction agents for day case isoflurane anaesthesia. *Anaesthesia*, 42(4), 373-376.
9. Rolly, G., Versichelen, L., Huyghe, L., & Mungroop, H. (1985). Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *British journal of anaesthesia*, 57(8), 743-746.
10. Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler. *Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. baskı Logos yayıncılık. İstanbul* 2004; 120-122.
11. Mitterschiffthaler, G., Theiner, A., Hetzel, H., & Fuith, L. C. (1988). Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *British journal of anaesthesia*, 60(1), 109-111.
12. Vree, T. B., Baars, A. M., & De Grood, P. M. R. M. (1987). High-performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 417, 458-464.
13. Kay, N. H., Sear, J. W., Uppington, J., Cockshott, I. D., & Douglas, E. J. (1986). DISPOSITION OF PROPOFOL IN PATIENTS UNDERGOING SURGERY A Comparison in Men and Women. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 58(10), 1075-1079.
14. Stokes, D. N., Robson, N., & Hutton, P. (1989). Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae. *British journal of anaesthesia*, 62(2), 202-203.
15. Shafer, S. L. (1993). Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of clinical anesthesia*, 5(6), 14-21.
16. Nöldge, G., Pannen, B., & Geiger, K. (1993). Stellenwert der totalen intravenösen Anästhesie bei Leber-und Niereninsuffizienz. In *Totale intravenöse Anästhesie (TIVA)* (pp. 184-198). Springer Berlin Heidelberg.
17. Dundee JW, Robinson FP, McCollum JS, Patterson CC. *Anaesthesia*. 1986 May;41(5):482-5. Sensitivity to propofol in the elderly.
18. Frankville, D. D., Spear, R. M., & Dyck, J. B. (1993). The dose of propofol required to prevent children from moving during magnetic resonance imaging. *Anesthesiology*, 79(5), 953-958.
19. Parviainen, Ilkka, Reetta Kälviäinen, and Esko Ruokonen. "Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons." *Neurological research* 29.7 (2007): 667-671.
20. Ebert TJ, Muzi M, Berens R et al. (1992) Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 76, 725-733.
21. Kanto JH (1988) Propofol, the newest induction agent of anesthesia. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 26, 41-57 Lewis RE, Kunz AL, Bell RE (1966) Error of intraperitoneal injection in rats. *Laboratory Animal Care* 505-9.

22. Hug Jr, C. C., McLeskey, C. H., Nahrwold, M. L., Roizen, M. F., Stanley, T. H., Thisted, R. A., ... & Grasela, T. H. (1993). Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesthesia and analgesia*, 77(4 Suppl), S21-9.
23. Stoelting RK (1999) *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. (3rd edn), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. pp. 113–125, 140–144.
24. Blouin, R. T., Conard, P. F., & Gross, J. B. (1991). Time course of ventilatory depression following induction doses of propofol and thiopental. *Anesthesiology*, 75(6), 940-944.
25. Eames, W. O., Rooke, A. G., Wu, R. S. C., & Bishop, M. J. (1996). Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 84(6), 1307-1311.
26. Kam, P. C. A., & Cardone, D. (2007). Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*, 62(7), 690-701
27. Jeleazcov, C., Ihmsen, H., Schmidt, J., Ammon, C., Schwilden, H., Schüttler, J., & Fechner, J. (2008). Pharmacodynamic modelling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *British journal of anaesthesia*, 100(4), 509-516.
28. Hu Z, Yang X, Ho PCL, Chan SY, Heng PWS, Chan E, et al. Herb-drug interactions. *Drugs*. 2005;65(9):1239-82.
29. ARAYNE MS, SULTANA N, BIBI Z. Grape fruit juice–drug interactions. *Biochim, Biophys Acta*. 2005;1620(1-3):211-7.
30. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1998;88(4):1071-5.
31. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1998;88(4):1071-5.
32. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W: Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003, 28:198-202.
33. Weinberg G: Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. *Anesthesiology* 2006, 105:7-8.
34. Weinberg GL: Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008, 106:1340-1342.
35. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM: Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008, 51:412-415.
36. Weinberg G, Di Gregorio G, Hiller D, Hewett A, Sirianni A: Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Ann Intern Med* 2009, 150:737-738.
37. Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979, 51:285-287.
38. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P, Pygon BH, Burton BK: Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth* 1997, 9:668-670.
39. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL: Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000, 92:523-528.
40. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ: Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the doseresponse to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998, 88:1071-1075.
41. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM: Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008, 106:1572-1574, table of contents.
42. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL: Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006, 31:296-303.
43. Collins-Nakai RL, Noseworthy D, Lopaschuk GD: Epinephrine increases ATP production in hearts by preferentially increasing glucose metabolism. *Am J Physiol* 1994, 267:H1862-1871.

44. Van de Velde M, Wouters PF, Rolf N, Van Aken H, Flameng W, Vandermeersch E: Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Cardiovasc Res* 1996, 32:1008-1015.
45. Eledjam JJ, de La Coussaye JE, Brugada J, Bassoul B, Gagnol JP, Fabregat JR, Masse C, Sassine A: In vitro study on mechanisms of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. *Anesth Analg* 1989, 69:732-735.
46. Huang JM, Xian H, Bacaner M: Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:6452-6456.
47. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM: Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)* 2010, 48:1-27.
48. Cave G, Harvey M: Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009, 16:815-824.
49. Leskiw U, Weinberg GL: Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009, 22:667-671.
50. Weinberg G: Reply to Drs. Goor, Groban, and Butterworth-lipid rescue: caveats and recommendations for the "Silver Bullet". *Reg Anesth Pain Med* 2004, 29:74-75.
51. Kay B, Rolly G. ICI 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28: 303-16.
52. Horta, Márcio Leal, and Ione Pellegatti Lemonica. "Passagem transplacentária e efeitos embriofetais de drogas usadas em anestesia." *Rev Bras Anestesiol* 52.1 (2002): 101-113.
53. Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anesthesiology* 2002; 96: 1268-1270.
54. Hazeaux C, Tisserant D, Vespignani H, Hummer-Sigiel M, KwauNing V, et al. Retentissement electroencephalographique de l'anesthésic au propofol. *Annales Francais d' Anesthesie et Reanimation* 6: 261-266, 1987.
55. ZAHoor, ABDUL; AHMED, NAUMAN. The effects of duration of Propofol injection on hemodynamics. *Middle East Journal of Anesthesiology*, 2010, 20.6: 845-50.
56. Gillies, G. W. A., and N. W. Lees. "The effects of speed of injection on induction with propofol A comparison with etomidate." *Anaesthesia* 44.5 (1989): 386-388.
57. Malyshev, V. D., et al. "The effect of diprivan on the indices of central hemodynamics and the heart conduction system." *Anesteziologiya i reanimatologiya* 4 (1992): 11-14.
58. Sherry, K. M., McNamara, J., Brown, J. S., & Drummond, M. (1996). An economic evaluation of propofol/fentanyl compared with midazolam/fentanyl on recovery in the ICU following cardiac surgery. *Anaesthesia*, 51(4), 312-317.
59. Oztürk, T., Cakan, A., Gülerçe, G., Olgac, G., Deren, S., & Ozsöz, A. (2004). Sedation for fiberoptic bronchoscopy: fewer adverse cardiovascular effects with propofol than with midazolam. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 39(10), 597-602.
60. Yaddanapudi, S., Batra, Y. K., Balagopal, A., & Nagdeve, N. G. (2007). Sedation in patients above 60 years of age undergoing urological surgery under spinal anesthesia: Comparison of propofol and midazolam infusions. *Journal of postgraduate medicine*, 53(3), 171.
61. Ebert, Thomas J. "Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans." *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 103.1 (2005): 20-24.
62. Fan, S. Z., Liu, C. C., Yu, H. Y., Chao, C. C., & Lin, S. M. (1995). Lack of effect of flumazenil on the reversal of propofol anaesthesia. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 39(3), 299-301.
63. Sivilotti, Marco LA. "Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'." *British journal of clinical pharmacology* 81.3 (2016): 428-436.
64. Masjedi, M., Zand, F., Kazemi, A. P., & Hoseinipour, A. (2014). Prophylactic effect of ephedrine to reduce hemodynamic changes associated with anesthesia induction with propofol and remifentanyl. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 30(2), 217.
65. Kasaba, T., Yamaga, M., Iwasaki, T., Yoshimura, Y., & Takasaki, M. (2000). Ephedrine, dopamine, or dobutamine to treat hypotension with propofol during epidural anesthesia. *Canadian journal of anaesthesia*, 47(3), 237-241.

66. Stephane Bourque, Sareh Panahi, Rohan Mittal, Conrad Moher, Ferrante Gragasin (2016). LIPID REVERSES HYPOTENSION BUT NOT ANESTHESIC PROFILE OF PROPOFOL, Canadian Anesthesia Society Meeting 2016, poster presentation.
67. Rothschild, L., Bern, S., Oswald, S., & Weinberg, G. (2010). Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 18(1), 51.
68. Ban, C., S. Sara, and Ferrante S. Gragasin. "Use of Intralipid^{sup} in managing refractory hypotension following epidural blockade." *Canadian Journal of Anesthesia* 62.5 (2015): 548.
69. GRAGASIN, Ferrante S.; DAVIDGE, Sandra T.; TSUI, Ban CH. The potential use of intralipid to minimize propofol's cardiovascular effects. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2009, 56.2: 170-171.
70. Arora NP, Berk WA, Aaron CK, Williams KA. Usefulness of intravenous lipid emulsion for cardiac toxicity from cocaine overdose. *The American journal of cardiology*. 2013;111(3):445-7.
71. Olkkola K, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Modern Anesthetics*: Springer; 2008. p. 335-60.
72. Yamakage, M., Kamada, Y., Toriyabe, M., Honma, Y., & Namiki, A. (1999). Changes in respiratory pattern and arterial blood gases during sedation with propofol or midazolam in spinal anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*, 11(5), 375-379.
73. Kashiwagi, M., Okada, Y., Kuwana, S. I., Sakuraba, S., Ochiai, R., & Takeda, J. (2004). A neuronal mechanism of propofol-induced central respiratory depression in newborn rats. *Anesthesia & Analgesia*, 99(1), 49-55.
74. Grounds RM, Maxwell DL, Taylor MB, et al. Acute ventilatory changes during i.v. induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man: studies using inductance plethysmography. *Br J Anaesth* 1987;59:1098–102.
75. N.W. Goodman, A. M. Black, and J. A. Carter, Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent, *Br. J. Anaesth.* 59, 1497-1503 (1987).
76. P. Kulkarni, and K. A. Brown, Ventilatory parameters in children during propofol anaesthesia: a comparison with halothane, *Can. J. Anaesth.* 43, 653-659 (1996).
77. Ma D, Sapsed-Byrne SM, Chakrabarti MK, Whitwam JG. Synergistic interaction between the effects of propofol and midazolam with fentanyl on phrenic nerve activity in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:670–7.
78. G. Liu, J. L. Feldman, and J. C. Smith, Excitatory amino acid-mediated transmission of inspiratory drive to phrenic motoneurons, *J. Neurophysiol.* 64, 423-436 (1990).
79. J.J. Greer, J. C. Smith, and J. L. Feldman, Role of excitatory amino acids in the generation and transmission of respiratory drive in neonatal rat, *J. Physiol. Lond.* 437, 727-749 (1991).
80. J.J. Greer, J. C. Smith, and J. L. Feldman, Glutamate release and presynaptic action of AP4 during inspiratory drive in phrenic motoneurons, *Brain Res.* 576, 355-357 (1992).
81. Foex P, Sear JW, Diedericks J. Cardiovascular effects of propofol. In: Prys-Roberts C, ed. *Focus on Infusion: Intravenous Anaesthesia*. London: Current Medical Literature Ltd., 1991:1–9