

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α΄ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΩΑΝΝΑ ΣΙΑΦΑΚΑ**

**ΔΕΙΚΤΕΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΓΕΝΙΚΗ**  
**ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΜΕ ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ Η ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ.**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**  
**ΤΟΥ**

**ΧΟΝΔΡΟΓΙΑΝΝΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ**  
**ΙΑΤΡΟΥ - ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΥ**

**ΑΘΗΝΑ 2016**

Στοιχεία Διαδικασίας της Διατριβής

Ημερομηνία Αιτήσεως 6-5-2009

Ορισμός Συμβουλευτικής επιτροπής 29-07-2009

Ημερομηνία αίτησης για αλλαγή τριμελούς επιτροπής 9-10-2009

Ημερομηνία υποβολής θέματος 13-11-2009

Ημερομηνία υποβολής Ά προόδου 26-07-2010

Ημερομηνία υποβολής Β προόδου 15-07-2011

Ημερομηνία υποβολής Γ προόδου 31-10-2012

Ημερομηνία υποβολής αίτησης παράτασης χρόνου διεκπαιρέωσης διατριβής 17-07-2015

#### **ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Αργυρώ Φασουλάκη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
2. Πετρόπουλος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας
3. Αθανασία Τσαρουχά, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

#### **ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Αργυρώ Φασουλάκη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
2. Πετρόπουλος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας
3. Αθανασία Τσαρουχά, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
4. Μελεμενή Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
5. Πανουλής Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
6. Στάικου Χρυσούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
7. Αραβαντινός Λέων, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι παραδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα.

Οργανισμός πανεπιστημίου Αθήνας, άρθρο 2302, παράγραφος 2, νόμος 5343

**Στους γονείς μου.**

**Το Δημήτρη.**

**Την Ντίνα.**

**Στους δασκάλους μου.**

## ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟ

« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ. ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

## Μετάφραση Όρκου Ιπποκράτη

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα το γιατρευτή και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σ' όλους τους θεούς και σ' όλες τις θεές, και μάρτυρες τους βάζω, πως θα εκτελέσω τον όρκο μου αυτό και αυτό μου το συμβόλαιο όσο οι δυνάμεις μου και η κρίση μου το επιτρέπουν.

Θα τιμώ εκείνον που την τέχνη αυτή μου δίδαξε όσο και τους γονείς μου· στο βίός μου θα τον κάνω κοινωνό, και όταν βρεθεί σε ανάγκη, από τα δικά μου θα του δίνω· τους υιούς του θα τους λογαριάζω αδελφούς μου και την τέχνη αυτή θα τους διδάξω -αν θέλουν να τη μάθουν- χωρίς μισθό και δίχως έγγραφο συμβόλαιο. Στις οδηγίες γραπτές ή στις προφορικές διδασκαλίες και στις υπόλοιπες κάθε λογής καθοδηγήσεις δικαίωμα να έχουν θ' αφήνω μόνο στους δικούς μου γιους, τους γιους του διδασκάλου μου, και μαθητές που με συμβόλαιο και όρκο-κατά το έθος των γιατρών-θα έχουν δεθεί μαζί μου· άλλον κανέναν.

Συνταγές θα δίνω ιατρικές που θα' ναι -όσο από τη δύναμη και τη δική μου κρίση εξαρτάται- μόνο για το καλό του αρρώστου, και θα φυλάγομαι μη δώσω συνταγή για το κακό ή για να βλάψω.

Και να μου το ζητήσουν, φάρμακο θανατηφόρο, σε κανένα δεν θα δώσω, κι ούτε θα βγει από μένα μια τέτοια συμβουλή· ούτε θα δώσω σε γυναίκα φάρμακο να καταστρέψει τον βλαστό της. Αγνή και καθαρή θα φυλάξω τη ζωή μου και την τέχνη μου.

Δεν θα εγχειρίσω ούτε και άνθρωπο που υποφέρει από πέτρα· έργα τέτοια θα τα αφήνω σε ανθρώπους που είναι σ' αυτά εξασκημένοι.

Σε όποια σπίτια θα μπαίνω, για το καλό θα μπαίνω των αρρώστων. Θα μένω μακριά από κάθε αδικία θεληματική και από κάθε βλάβη· ιδίως θα μένω μακριά από κάθε πράξη αφροδισιακή πάνω σε σώματα γυναικεία ή ανδρικά, ελευθέρων ή σκλάβων.

Όσα ασκώντας το επάγγελμά μου θα δω ή θ' ακούσω -ας είναι και πέρα από το επάγγελμά μου, στην αναστροφή με τους ανθρώπους- που δεν θα πρέπει ποτέ στους έξω να κοινοποιηθούν, θα τα σκεπάζω με τη σιωπή μου: μυστικά θα τα θεωρώ, που κανείς δεν πρέπει γι' αυτά να μιλά.

Όσον τον όρκο μου αυτόν θα τον κρατώ και δεν θα τον πατάω, άμποτε να χαίρομαι τη ζωή και την τέχνη μου, έχοντας πάντα καλό όνομα ανάμεσα στους ανθρώπους· αν όμως παραβώ τον όρκο μου και τον πατήσω, να μου συμβούν ακριβώς τα αντίθετα.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	11
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ	12
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	20

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Νέα Ενδοφλέβια και Πτητικά Αναισθητικά	
1.1. Προποφύλη	22
1.1.2. Φυσικοχημικά Χαρακτηριστικά	22
1.1.3. Μεταβολισμός Προποφύλης	24
1.1.4. Φαρμακοκινητική Προποφύλης	24
1.1.5. Φαρμακοδυναμική Δράση της Προποφύλης στο ΚΝΣ	30
1.1.6. Δράση της Προποφύλης στο Αναπνευστικό Σύστημα	35
1.1.7. Δράση της Προποφύλης στο Καρδιαγγειακό Σύστημα	37
1.1.8. Άλλες Δράσεις της Προποφύλης	41
1.2. Σεβοφλουράνιο	
1.2.1. Φυσικοχημικές Ιδιότητες Σεβοφλουρανίου	43
1.2.2. Φαρμακοκινητική Σεβοφλουρανίου	46
1.2.3. Πρόσληψη Σεβοφλουρανίου	46
1.2.4. Κατανομή και Εξουδετέρωση Σεβοφλουρανίου	47
1.2.5. Μεταβολισμός Σεβοφλουρανίου	48
1.2.6. Φαρμακοδυναμικά Χαρακτηριστικά Σεβοφλουρανίου	49
1.2.7. Επίδρασεις Σεβοφλουρανίου στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	50
1.2.8. Ηλεκτροεγκεφαλογραφική Επίδραση Σεβοφλουρανίου	50
1.2.9. Επίδραση Σεβοφλουρανίου στο Καρδιαγγειακό	51
1.2.10. Αιματική Ροή Σεβοφλουρανίου	54
1.2.11. Δράσεις στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα και στους Τασεοϋποδοχείς	55

1.2.12. Δράση Σεβοφλουρανίου στο Αναπνευστικό	56
1.2.13. Δράση Σεβοφλουρανίου στο Νευρομυϊκό Σύστημα	57
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
2. Μέθοδος Έρευνας	
2.1. Σκοπός της Πειραματικής Μελέτης	58
2.2. Δειγματοληψία και Μεθοδολογία	58
2.3. Πρωτόκολλα Έρευνας	59
2.3.1. Τεχνική Αναισθησίας	59
2.3.2 Χειρουργική και Μετεγχειρητική Παρακολούθηση	60
2.3.3. Ανάλυση Δείγματος και Επεξεργασία Ιστών	61
2.4. Στατιστική Ανάλυση	62
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	64
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	83
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	87
SUMMARY	89
Βιβλιογραφικές Αναφορές	91
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	104



## Πρόλογος

Τα κύτταρα, πεθαίνουν *in vivo*, είτε μέσω απόπτωσης, είτε με τη διαδικασία της νέκρωσης. Ο τρόπος με τον οποίο επέρχεται ο κυτταρικός θάνατος, είναι εξαρτώμενος από το είδος του κυτταροτοξικού ερεθίσματος. Είναι πιθανό τα ευρέως χρησιμοποιούμενα αναισθητικά Σεβοφλουράνιο ή η Προποφόλη, όταν χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση αναισθησίας, να αποτελούν παράγοντες πρόκλησης κυτταρικής απόπτωσης ή νέκρωσης. Κατά τη νέκρωση, απελευθερώνονται ενδοκυττάρια πρωτεΐνες οι οποίες δεν απομακρύνονται από κασπάσες.

Η κυτοκερατίνη Cytokeratin 18 (CK18) αποτελεί μια ενδοκυττάρια πρωτεΐνη η οποία εκφράζεται σε αυξημένα επίπεδα από πολλούς τύπους επιθηλιακών κυττάρων. Η πλειοψηφία των μορίων CK18 σχηματίζει αδιάλυτα ινίδια (filaments) ενδοκυττάρια, ενώ ένα μικρό κομμάτι της παραμένει διαλυτό. Κατά τον κυτταρικό θάνατο, το ενδοκυττάριο περιεχόμενο σε CK18 απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο. Κατά συνέπεια, οι μετρήσεις της εξωκυττάριας CK18 αντικατοπτρίζουν τον επιθηλιακό θάνατο, οφειλόμενο όμως σε οποιαδήποτε αιτία (νέκρωση ή απόπτωση).

Τα ηπατοκύτταρα, εκφράζουν την CK18. Σε διάφορες ηπατικές νόσους, στις οποίες ενεργοποιείται η αποπτωτική διαδικασία, η CK18 διασπάται, έχοντας σαν αποτέλεσμα την έκθεση επιτόπιων στους ιστούς (τα τμήματα CK18-Asp396, τα οποία μετρώνται με το M30 ELISA Apoptosense Assay). Η σχετική αναλογία της εξωκυττάριας μπρος τη συνολική CK18 άρα, και κατά συνέπεια της τιμής M30 προς M65, αντικατοπτρίζει τη σχετική αναλογία απόπτωσης, σε σχέση με το συνολικό κυτταρικό θάνατο.

Τα γενικά αναισθητικά, παρότι θεωρούνται ασφαλή, σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν ένοχοποιηθεί για την εμφάνιση βαριάς ηπατικής βλάβης, και ακόμη και μοιραία έκβαση στους ασθενείς.

Η προποφόλη, δείχνει να ασκεί αποπτωτική δράση σε κύτταρα ανθρώπινης προμυελολυτικής λευχαιμίας επειδή το φάρμακο παρεμβαίνει τόσο σε μιτοχονδριακές οδούς

όσο και σε διαδικασίες της κυτταρικής επιφάνειας. Στην κλινική πράξη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας, ακόμη και μετά από σύντομη έκθεση σε αναισθησία με προποφόλη, στα οποία συνυπήρχε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών και ιστολογικές εξετάσεις στο ήπαρ που να είναι ενδεικτικές για την ύπαρξη ηπατοκυτταρικής βλάβης. Το Σεβοφλουράνιο επίσης φαίνεται να προκαλεί ηπατοτοξικότητα.

Σκοπός αυτής της διατριβής, είναι να εντοπιστούν οι πιθανές αλλαγές στους αποπτωτικούς και/η νεκρωτικούς δείκτες M30 και M65 καθώς και στην άμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και την ασπαρτική αμινοτρανσφεραση (AST) σε γυναίκες οι οποίες υπόκεινται σε εκλεκτική μαστεκτομή ή σε θυρεοειδεκτομή με τη χορήγηση αναισθησίας με προποφόλη η σεβοφλουράνιο.

## Ευχαριστίες

Για την εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής είναι απαραίτητη η βοήθεια και η συνδρομή πολλών ανθρώπων, ενός συστήματος ανθρώπων που ο καθένας διαδραματίζει το ρόλο του. Θα ήθελα λοιπόν να ευχαριστήσω όλους αυτούς που με τις γνώσεις, τις συμβουλές, την κατανόηση και κυρίως την υπομονή τους συνέβαλαν στην πραγματοποίηση και την ολοκλήρωσή της.

Ευχαριστώ από καρδιάς τους καθηγητές μου στην Αναισθησιολογία, την Αναπληρώτρια καθηγήτρια κα. Αικατερίνη Μελεμενή, τον Αναπληρωτή καθηγητή κ. Γεώργιο Πετρόπουλο, την Αναπληρώτρια καθηγήτρια κα. Κασσιανή Θεοδωράκη, την Αναπληρώτρια καθηγήτρια κα. Άντεια Παρασκευά, την Επίκουρη καθηγήτρια κα. Χρυσούλα Στάικου, και την Επίκουρη καθηγήτρια κα. Αθανασία Τσαρουχά. Χωρίς αυτούς, την καθοδήγηση και τις υποδείξεις τους, δε θα έφτανα ποτέ σε σημείο να εκπονώ διατριβή.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τους νοσηλευτές του αναισθησιολογικού τμήματος, που χωρίς την υποστήριξή τους, η εκπόνηση της διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Χειρουργικής της Β΄ Χειρουργικής Κλινικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου, κ. Ιωάννη Βασιλείου, για τη συμβολή και τη συνεργασία όσον αφορά τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη.

Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας & Θεραπείας Πόνου Πανεπιστημίου Αθηνών, και Διευθύντρια Α' Αναισθησιολογικής Κλινικής κα Σιαφάκα Ιωάννα, για την υπομονή και τη βοήθειά της.

Τέλος, ιδιαίτερη μνεία οφείλω στην επιβλέποντα καθηγήτρια, την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κα Αργυρώ Φασουλάκη. Όχι μόνο επειδή υπήρξε η γενεσιουργός έμπνευση αυτής της διατριβής, αλλά και για την συνεχή συμπαράσταση, καθοδήγηση, και

υποστήριξη της σε όλα τα επίπεδα. Χάρη σε αυτή, η παρούσα διατριβή βασίστηκε σε μια επιστημονικά ορθή κατεύθυνση

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

Ημερομηνία γέννησης: 15.02.1979  
Τόπος Γέννησης : Αθήνα, Αττικής  
Υπηκοότητα : Ελληνική  
E-mail: [konstantinosch@gmail.com](mailto:konstantinosch@gmail.com)

### **Σπουδές:**

- 01/2012: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας “**Αναισθησιολογίας**”
- 08/2009: Ορισμός ως υποψηφίου διδάκτορα από την Ιατρική σχολή του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.
- 10/2008: Απόκτηση Τίτλου **ESA – European Diploma in Anaesthesiology & Intensive Care Part I Examination**
- 2007-2012: Παρακολούθηση ειδικότητας στην **Αναισθησιολογία** στην Πανεπιστημιακή κλινική του **Αρεταίειου** Νοσοκομείου Αθηνών
- 8/2004 : Απόκτηση άδειας άσκησης επαγγέλματος για την περιφέρεια του Ιατρικού Συλλόγου Ιωαννίνων.
- 9/7/2004: Αναγνώριση ισοτιμίας και αντιστοιχίας τίτλου σπουδών και ακαδημαϊκού τίτλου απο το διαπανεπιστημιακό κέντρο αναγνωρίσεως τίτλων σπουδών της αλλοδαπής ΔΙ.Κ.ΑΤΣΑ.
- 06/2003: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Βελιγραδίου, τμήμα σπουδών στην Αγγλική γλώσσα. Βαθμός Πτυχίου:7.33/10
- 1996: 3<sup>ο</sup> Λύκειο Ιωαννίνων

### **Μεταπτυχιακά Προγράμματα**

- 2011: Παρακολούθηση του μετεκπαιδευτικού προγράμματος του ΕΚΑΒ ΕΠΙ “**Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική**”
- 04/2011: Συμμετοχή και παροχή αναισθησιολογικής υποστήριξης στο σεμινάριο **ATLS**

07/2009: Απόκτηση τίτλου **ALS** - Advanced Life Support provider  
04/2009: Απόκτηση τίτλου **NLS** – Neonatal Life Support provider  
2008: Απόκτηση τίτλου **BLS/AED** – Basic Life Support provider  
10/2005: Απόκτηση τίτλου **ATLS** - Advanced Trauma Life Support

### **Επαγγελματική κατάσταση – Εμπειρία**

#### **01/2012- Σήμερα:**

Συνεργάτης Αναισθησιολόγος στον Ιδιωτικό τομέα, στο Μαιευτήριο «Μητέρα» ,  
θεραπευτήριο «Υγεία» , κ.α.

#### **2012- Σήμερα:**

Επιστημονικός συνεργάτης της ‘Α Αναισθησιολογικής Κλινικής του Αρεταίειου  
Νοσοκομείου. (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών)

### **Εργασία στον Ιδιωτικό τομέα- ΜΕΘ**

#### **2008-2009**

Ιατρός στα **Emergency Medical Services** και στη **ΜΕΘ** του νοσοκομείο «Ιατρικό Αθηνών»

#### **2009-2010**

Ιατρός στην «**Αθηναϊκή Κλινική**»

#### **2010-2012**

Εργασία στη ΜΕΘ στο « **Mediterraneo Hospital**»

#### **2012-Σήμερα**

Εργασία στη ΜΕΘ στο νοσοκομείο « **Μητέρα**»

### **Εργασία στο Δημόσιο Τομέα**

#### **02/2007-01/2012: Αρεταίειο Νοσοκομείο**

Ολοκλήρωση της ειδικότητας «Αναισθησιολογία» στην Πανεπιστημιακή κλινική του  
Αρεταίειου Νοσοκομείου Αθηνών, με εύσημο μνεία.

Κατά τη διάρκεια της ειδικότητας ασκήθηκα :

- α. Στην Αναισθησία στη Γενική Χειρουργική στο «Αρεταίειο Νοσοκομείο» για  
συνολικό διάστημα 27 μηνών.
- β. Στην Πνευμονολογία στο Νοσοκομείο «ΝΙΜΤΣ» για χρονικό διάστημα 3 μηνών.
- γ. Στην Καρδιολογία στο Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» για χρονικό διάστημα 3  
`μηνών.
- δ. Στη Νευροχειρουργική Αναισθησία στο Νοσοκομείο «Ασκληπιείο Βούλας» για  
χρονικό διάστημα 3 μηνών.
- ε. Στη θωρακοχειρουργική στο Νοσοκομείο «Σωτηρία» για χρονικό διάστημα 3  
μηνών.

- στ. Στη Μαιευτική-Γυναικολογία στο Νοσοκομείο «Αρεταίειο» για χρονικό διάστημα 3 μηνών.
- ζ. Στη Καρδιοχειρουργική Αναισθησία στο Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» για χρονικό διάστημα 3 μηνών.
- η. Στην Παιδοαναισθησιολογία στο Νοσοκομείο «Παίδων Πεντέλης» για χρονικό διάστημα 3 μηνών.
- θ. Στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας στο Νοσοκομείο «ΓΝΑ Ο Ευαγγελισμός» για χρονικό διάστημα 6 μηνών.
- ι. Στην Ιατρική Υπηρεσία του ΕΚΑΒ » για χρονικό διάστημα 3 μηνών.

#### **02/2006 – 02/2007: Στρατιωτικές Υποχρεώσεις**

Εκπλήρωση των στρατιωτικών υποχρεώσεων στο Πολεμικό Ναυτικό, υπηρετώντας ως ιατρός στο Ναυτικό Νοσοκομείο Σαλαμίνας.

#### **02/2005 – 02/2006 : Αγροτικός Ιατρός**

Τοποθέτηση ως αγροτικός ιατρός στο Κ.Υ. Πραμάντων, όπου και ολοκλήρωσα την υπηρεσία υπάιθρου.

#### **10/2004-2/2005:**

Υπηρέτησα σε τρίμηνη εκπαίδευση ιατρών υπηρεσίας στην παθολογική, χειρουργική και καρδιολογική κλινική και στα αντίστοιχα εξωτερικά ιατρεία και ιατρεία επείγοντων περιστατικών στο Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Χατζηκόστα (ΠΕ.ΣΥ Ηπείρου)

#### **Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά**

1: Fassoulaki A, Chondrogiannis K, Staikou C. Sugammadex at both high and low doses does not affect the depth of anesthesia or hemodynamics: a randomized double blind trial. J Clin Monit Comput. 2016 Feb 19. [Epub ahead of print]

2: Fragulidis GP, Vezakis AI, Konstantinidis CG, Chondrogiannis KK, Primetis ES, Kondi-Pafiti A, Polydorou AA. Diagnostic and Therapeutic Challenges of Intrahepatic Biliary Cystadenoma and Cystadenocarcinoma: A Report of 10 Cases and Review of the Literature. Int Surg. 2015 Jul;100(7-8):1212-9.

3: Fragulidis GP, Vezakis A, Chondrogiannis K, Mellou A, Melemini A, Polydorou A. Clinical presentation and management of gastro-intestinal and pancreatic secondary metastatic tumors. J BUON. 2015 Jul-Aug;20(4):1009-14.

4: Chondrogiannis K, Hadziyannis E, Fassoulaki A. Propofol or sevoflurane anaesthesia does not affect hepatic integrity as assessed by the M30 & M65 cell death markers & liver enzymes. Indian J Med Res. 2014 Nov;140(5):630-6

5: Staikou C, Paraskeva A, Karmanioliou I, Mani A, Chondrogiannis K. Current practice in obstetric anesthesia: a 2012 European survey. Minerva Anesthesiol.

2014 Mar;80(3):347-54.

6: Fragulidis GP, Chondrogiannis K, Vezakis A, Melemeni A, Kondi-Pafiti A, Primetis E, Polydorou A, Voros DC. Neuroendocrine differentiation in embryonal type hepatoblastoma. *Hepatol Res.* 2013 Mar;43(3):320-6.

7: Staikou C, Chondrogiannis K, Mani A. Perioperative management of hereditary arrhythmogenic syndromes. *Br J Anaesth.* 2012 May;108(5):730-44.

8: Chondrogiannis K, Vezakis A, Derpapas M, Melemeni A, Fragulidis G. Seronegative cat-scratch disease diagnosed by PCR detection of *Bartonella henselae* DNA in lymph node samples. *Braz J Infect Dis.* 2012 Jan-Feb;16(1):96-9.

9: Voros D, Polydorou A, Polymeneas G, Vassiliou I, Melemeni A, Chondrogiannis K, Arapoglou V, Fragulidis GP. Long-term results with the modified Sugiura procedure for the management of variceal bleeding: standing the test of time in the treatment of bleeding esophageal varices. *World J Surg.* 2012 Mar;36(3):659-66.

10: Fragulidis G, Chondrogiannis K, Lykoudis P, Karakatsanis A, Georgiou C, Vouza E, Melemeni A. Subcutaneous granular cell tumour of the lumbar region. *J Cutan Aesthet Surg.* 2011 May;4(2):132-4. doi: 10.4103/0974-2077.85039.

11: Fassoulaki A, Chondrogiannis K, Paraskeva A. An assessment of subarachnoid block: a survey of 175 articles and recommendations for improvement. *Anesth Analg.* 2011 Jul;113(1):196-8.

12: Fragulidis GP, Chondrogiannis KD, Karakatsanis A, Lykoudis PM, Melemeni A, Polydorou A, Voros D. Cystoid gossypiboma of the liver 15 years after cholecystectomy. *Am Surg.* 2011 Jan;77(1):E17-8.

13: Fragulidis GP, Athanasopoulos PG, Melemeni A, Chondrogiannis KD, Nastos K, Koutoulidis V, Polydorou A. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy after transhiatal esophagectomy sparing the right gastroepiploic vessels and gastric tube. *J Gastrointest Surg.* 2011 Feb;15(2):367-70

14: Chondrogiannis KD, Melemeni A, Staikou C, Stamatakis E, Tzanatos H, Fragulidis GP. Perioperative management of a patient with hyponatraemia due to excessive water consumption. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Aug;26(8):711-3.

15: Chondrogiannis KD, Siontis GC, Koulouras VP, Lekka ME, Nakos G. Acute lung injury probably associated with infusion of propofol emulsion. *Anaesthesia.* 2007

Aug;62(8):835-7.

### Συμμετοχή σε Διεθνείς Έρευνες

Συμμετοχή ως βασικός ερευνητής στην συγγραφή του ερωτηματολογίου και στην διεξαγωγή της έρευνας “**Current Practice in Obstetric Anaesthesia**”, η οποία εκπονήθηκε πανευρωπαϊκά υπό την αιγίδα της ESA (European Society of Anaesthesiology)

### Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Περιοδικά

- 1: Κωνσταντίνος Δ Χονδρογιάννης, Αθανάσιος Κιτσάκος, Δούλης Απόστολος, Γεώργιος Νάκος. «Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της σήψης και του σηπτικού shock σύμφωνα με την Surviving Sepsis Campaign.» Σύγχρονη Ιατρική `της Εντατικής Θεραπείας Τόμος 8, 2006. Σελ. 7 – 32
- 2: Εισπνεόμενη ή ολική ενδοφλέβια αναισθησία; Έρευνα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Χ. Στάικου, Κ. Χονδρογιάννης, Α. Παρασκευά, Β. Μπισμίκη, Α. Μάνη, Α. Φασουλάκη. Ελληνική Αναισθησιολογία 2009;42:17-24
- 3: “European Journal of Anaesthesiology: Quo vantis?” Α. Παρασκευά, Α. Τσαρουχά, Κ. Χονδρογιάννης, Α. Μελεμενή, Α. Φασουλάκη. Ελληνική Αναισθησιολογία 2009;42:61-66

### Ανακοινώσεις Σε Συνέδρια

1-3/09/2011:

8th Congress on Women’s Health and Disease. Kos Island. Poster Presentation. “Uterine Rupture Appearing Mimicking Myoma Degeneration In a Woman in the 30th week of Gestation.” Sofoudis C., Chondrogiannis K., Papamargaritis E., Hasiakos D., Creastsas G.

12-15/05/2011:

19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Αλεξανδρούπολη. Προφορική Ανακοίνωση «Η εκτίμηση του Υπαραχνοειδούς Αποκλεισμού στη Διεθνή Βιβλιογραφία» Παρασκευά Α., Χονδρογιάννης Κ., Φασουλάκη Α.

12-15/05/2011:

19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Αλεξανδρούπολη. Προφορική Ανακοίνωση «Χορήγηση Αναισθησίας σε Ασθενή με Σύνδρομο Klippel-Feil» Χονδρογιάννης Κ., Φασουλάκη Α

12-15/05/2011:

19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Αλεξανδρούπολη. «Εκτίμηση της ποιότητας έξι αναισθησιολογικών περιοδικών» Καραμπίνης Γ., Χονδρογιάννης Κ., Παρασκευά Α. E-poster presentation.

11-15/04/2011



NWAC World Anesthesia Congress. Poster Presentation. “Anesthesia for Ovum Pickup in a patient with Glanzmann’s Thrombasthenia” Authors: Karmaniolou I., Petropoulos G., Hasiakos D., Chondrogiannis K., Makri I., Makris A.

### **Μεταφράσεις Ξενόγλωσσων Βιβλίων**

#### **«Principles of Critical Care»**

Μετάφραση τριών κεφαλαίων του πλέον έγκυρου βιβλίου Εντατικής θεραπείας με τίτλο «Principles of Critical Care» edition Mc Grow Hill. Το βιβλίο είναι υπό έκδοση από τις εκδόσεις Παρισιάνου

Κεφάλαια (σύνολο 3)

Κεφάλαιο 68: “Anemia and Blood Transfusion”,

Κεφάλαιο 69: “Bleeding Disorders”

Κεφάλαιο 70: “Thrombotic Thrombocytopenic purpura and the approach to Thrombotic Microangiopathies.”

### **Συγγραφικό Έργο**

Στο βιβλίο με τίτλο Εντατική θεραπεία Αρχές και εξελίξεις Εκδόσεις Πανεπιστημίου Ιωαννίνων έκανα την συγγραφή του κεφαλαίου:

Κ. Χονδρογιάννης : «Τοξικότητα από Φάρμακα και Δηλητηριάσεις.

### **Διαδακτική Εμπειρία**

09/2005-02/2006:

Εκπαιδευτής στα Ι.Ε.Κ. του Ε.Κ.Α.Β. Ιωαννίνων κατά το πρώτο εξάμηνο σπουδών του 2005. Διδακτική ύλη: Βασικές Γνώσεις Ανατομίας , Φαρμακογνωσία.

02/2007:

Εκπαιδευτής στα Ι.Ε.Κ. Περιστερίου κατά το πρώτο εξάμηνο σπουδών του 2006. Διδακτική Υλη: Στοιχεία Νευρολογίας – Ψυχιατρικής.

### **Συνεχής Εκπαίδευση – Επαγγελματική Κατάρτιση**

#### **Συμμετοχή σε σεμινάρια**

3-4/06/2011:

Επιστημονικό πρόγραμμα με θέμα «Ηχοκαρδιογραφία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας – Εφαρμογές της υπερηχογραφίας στον βαρέως πάσχοντα ασθενή». (11 μόρια CME-CPD).

20/09/2011:

Συμμετοχή στο σεμινάριο για τη νέα πλατφόρμα του Web of Knowledge (WoK) που πραγματοποίησε το Εθνικό Κέντρο τεκμηρίωσης.

25-27/02/2011:

3ο Μεταπτυχιακό σεμινάριο στο Μηχανικό Αερισμό.

14-15/05/2005:

Σεμινάριο Επείγουσας Ιατρικής ΚΕΚΥΚΑΜΕΑ Αιτ/νίας «Η αντιμετώπιση του ασθενή που βρίσκεται σε σοβαρό κίνδυνο.» Συμμετοχή ως εκπαιδευτής πρακτικής εκπαίδευσης.

15-17/04/05:

3ο Σεμινάριο Επείγουσας Ιατρικής και Νοσηλευτικής, Πρέβεζα. Παρακολούθηση Φροντιστηρίων στην: Βασική και εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής. Χειρισμοί Εξασφάλισης του αεραγωγού και του τεχνητού αερισμού.

### **Παρακολούθηση Συνεδρίων**

12-15/05/2011:

19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Αλεξανδρούπολη. (20 μόρια CME-CPD).

07-09/04/2011:

15th State-of-the-Art. Interdisciplinary review course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care

23-26/09/2010:

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής. (16 μόρια CME-CPD)

23-26/09/2010:

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής. Συμμετοχή στα κλινικά φροντιστήρια που αφορούν :

- α. «Αποκλεισμοί κορμού με υπερήχους»
- β. Αποκλεισμοί άνω και κάτω άκρου με χρήση νευροδιεγέρτη.
- γ. Παρεμβατικές τεχνικές στη θεραπεία πόνου σε πρόπλασμα
- δ. Αποκλεισμοί άνω άκρου με υπερήχους σε πρόπλασμα αποκλεισμοί κάτω άκρου με υπερήχους σε μοντέλο
- ε. Αποκλεισμοί άνω και κάτω άκρου με χρήση νευροδιεγέρτη.

13/03/2010:

Ημερίδα: Εκπαίδευση και κλινική πρακτική. Οι προκλήσεις του 21<sup>ου</sup> αιώνα.

07/11/2009:

Ημερίδα: «Αναλγησία και Αναισθησία στη Μαιευτική», Αθήνα, Αρεταίειο Νοσοκομείο

18/02/2009

Επιστημονική Συνάντηση ΠΑΡΗ.ΣΥ.Α «Γνωριμία με την Παρηγορητική Φροντίδα:7ος Κύκλος»

07/02/2009:

Ημερίδα «Αναισθησιολογική Συνάντηση», Αθήνα, Αρεταίειο Νοσοκομείο

12/2008:

Ημερίδα: Η άσκηση της επείγουσας Ιατρικής στο Σύγχρονο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Τρίκαλα.

09/2008:

European Conference on Pediatric Anaesthesia. Athens, Greece.

13-15/10/2005:

1ο Συνέδριο της Πανεπιστημιακής Ιατρικής Εταιρείας, Ιωάννινα.

8-10/09/2005:

3ο Σεμινάριο « Εξελίξεις στην Εσωτερική Παθολογία », Ιωάννινα.

2-3/06/2005:

3ο Συμπόσιο Επείγουσας και Εντατικής ιατρικής Ενόπλων Δυνάμεων. Αθήνα.

15-17/04/2005:

3ο Σεμινάριο Επείγουσας Ιατρικής και Νοσηλευτικής, Πρέβεζα

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα γενικά αναισθητικά, παρότι θεωρούνται ασφαλή, σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση βαριάς ηπατικής βλάβης, και ακόμη και μοιραία έκβαση στους ασθενείς (Tsuchiya, et al., 2002; Kneiseler, et al., 2010; Anand, et al., 2001).

Η προποφόλη, δείχνει να ασκεί αποπτωτική δράση σε κυτταρα ανθρώπινης προμυελολυτικής λευχαιμίας (κύτταρα HL-60) τα οποία είναι ευαίσθητα στο προαποπτωτικό στρες, επειδή το φάρμακο παρεμβαίνει, τόσο σε μιτοχondριακές οδούς, όσο και στο κυτταρόπλασμα (Tsuchiya, et al., 2002). Στην κλινική πράξη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας, ακόμη και μετά από σύντομη έκθεση σε αναισθησία με προποφόλη, στις οποίες συνυπήρχε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών και ιστολογικές εξετάσεις στο ήπαρ που ήταν ενδεικτικές για την ύπαρξη ηπατοκυτταρικής βλάβης (Kneiseler, et al., 2010).

Το Σεβοφλουράνιο επίσης φαίνεται να προκαλεί ηπατοτοξικότητα. Αναφέρεται η εμφάνιση ηπατικής νέκρωσης μετά από αναισθησία με σεβοφλουράνιο σε 37 χρόνο ενήλικα, (Singhal, et al., 2010). Κεραυνοβόλος ηπατική νέκρωση με μοιραία έκβαση, αναφέρεται και σε έναν άλλο ασθενή, ο οποίος εκτέθηκε σε Σεβοφλουράνιο για την αποκατάσταση ρήξης υποκλειδίου φλέβας κατά την προσπάθεια για διενέργεια κεντρικού φλεβικού καθετηριασμού (Singhal, et al., 2010).

Ο δείκτης M-30 (κυτταροκερατίνης 18 η οποία έχει πεπτει από κασπάσες), είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο αναγνωρίζει ένα νεοεπιτόπιο το οποίο δημιουργείται από την κυτοκερατινη 18, η οποία έχει πεπτει απο κασπάσες στο σημείο Asp396, και χρησιμεύει ως βιολογικός δείκτης της επιθηλιακής απόπτωσης στο ήπαρ.

Ο δείκτης M-65 (ακέραιη κυτοκερατίνη 18) είναι ένα υπόστρωμα το οποίο εκφράζεται από τα επιθηλιακά κυτταρα (π.χ. τα ηπατοκύτταρα) και υποδεικνύει την εμφάνιση νέκρωσης (Lorente, et al., 2014). Τα επίπεδα των δεικτών M30 και M65 έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της βαριάς ηπατικής ανεπάρκειας σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η ίνωση σε βαριά αλκοολικούς ασθενείς (Lavallard, et al., 2014), στον εντοπισμό ασθενών οι οποίοι

υποφέρουν από έλλειψη α1 -αντιθρυψίνης και οι οποίοι, αργότερα, αναπτύσσουν ηπατική νόσο, καθώς, και ως προγνωστικοί δείκτες στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια, λόγω λήψης τοξικών δόσεων ακεταμινοφαίνης (Bechmann, et al., 2008).

Σκοπός αυτής της έρευνας ήταν να εντοπιστούν οι πιθανές αλλαγές στους αποπτωτικούς και/η νεκρωτικούς δείκτες M30 και M65, καθώς και στην άμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), σε γυναίκες οι οποίες υπόκεινται σε εκλεκτική μαστεκτομή ή σε θυρεοειδεκτομή με τη χορήγηση αναισθησίας με προποφόλη η σεβοφλουράνιο.

**Το κεντρικό επομένως ερώτημα της μελέτης αυτής είναι το εξής:**

Μπορεί η χορήγηση γενικής αναισθησίας με τα νεότερα ενδοφλέβια ή πτητικά αναισθητικά να επηρεάσει τη λειτουργία του ήπατος, σε κυτταρικό επίπεδο, ή να αποτελέσει εκλυτικό ερέθισμα για την εκκίνηση των διαδικασιών απόπτωσης και νέκρωσης.

Ακολουθεί περιγραφή των βασικών αρχών φαρμακολογίας (φαρμακοκινητικής, φαρμακοδυναμικής και πιθανών μηχανισμών τοξικότητας) των αναισθητικών.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

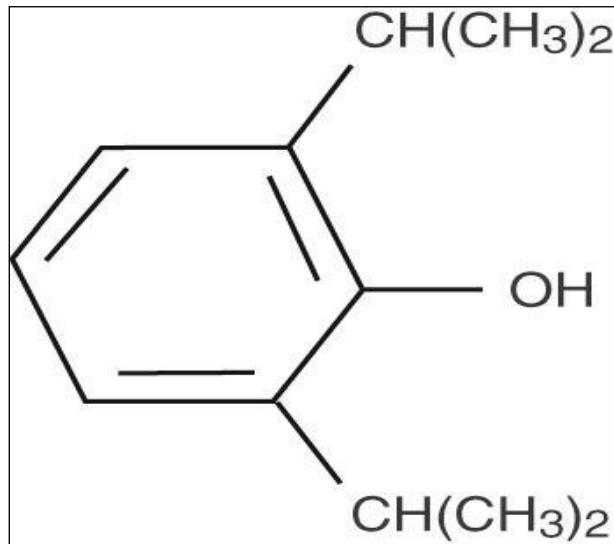
### 1. Νέα Ενδοφλέβια και Πτητικά Αναισθητικά

#### 1.1. Προποφόλη

Η προποφόλη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ενδοφλέβιο αναισθητικό σήμερα. Εργασίες στις αρχές του 1970 σε υποκατάστατα παραγόντων φαινόλης είχαν σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη της 2,6-diisopropofol. Η πρώτη κλινική μελέτη από τους Kay και Rolly, το 1977, επιβεβαίωσε την δυνατότητα της προποφόλης σαν αναισθητικό παράγοντα να προκαλέσει εισαγωγή στην αναισθησία (Kay & Rolly, 1977). Η προποφόλη, όντας αδιάλυτη στο νερό, παρασκευάστηκε αρχικά με Cremophor EL (BASF A.G). Λόγω των αναφυλακτικών αντιδράσεων που σχετίστηκαν με το Cremophor EL (BASF.A.G) σε αυτά τα πρώιμα σκευάσματα προποφόλης, τα φάρμακα παρασκευάστηκε εκ νέου σε μορφή γαλακτώματος. Η προποφόλη χρησιμοποιείται σήμερα για την εισαγωγή και τη διατήρηση αναισθησίας αλλά και για την καταστολή των ασθενών εντός και εκτός χειρουργείου.

#### 1.1.2. Φυσικοχημικά Χαρακτηριστικά

Η προποφόλη (Γράφημα 1) ανήκει σε μία ομάδα αλκυλοφαινόλων που έχουν υπνωτικές ιδιότητες στα ζώα (James & Glen, 1980). Οι αλκυνοφαινόλες είναι έλαια σε θερμοκρασία δωματίου και αδιάλυτα σε υδατικά διαλύματα. Εμφανίζουν ωστόσο, υψηλή λιποδιαλυτότητα.



**Γράφημα 1.** Δομή της προποφόλης, παράγωγο της αλυλοφαινόλης

Σήμερα στην αγορά βρίσκονται διάφορα παρασκευάσματα προποφόλης. Το σκεύασμα το οποίο ακολούθησε το Cremophor, αποτελούνταν από 1% w/v προποφόλης, 10% soybean oil, 2,25% γλυκερόλη και 1,2% purified egg phosphatide. Μετά από ανησυχίες που αφορούσαν την ανάπτυξη μικροβίων, στο γαλάκτωμα προστέθηκε disodium edetate (0,005%) με σκοπό την καθυστέρηση της βακτηριακής ανάπτυξης. Το τελικό παρασκεύασμα έχει Ph 7 και γενικά αυξημένο ιξώδες και λευκή γαλακτώδη εμφάνιση. Στην Ευρώπη είναι διαθέσιμο στην αγορά σκεύασμα το οποίο περιέχει 2% προποφόλη καθώς και σκεύασμα στο οποίο το διάλυμα περιέχει μείγμα τριγλυκεριδίων μεσαίας και μακράς αλύσου.

Όλα τα σκευάσματα τα οποία είναι διαθέσιμα εμπορικά έχουν σταθερή δομή σε θερμοκρασία δωματίου, και δεν είναι φωτοευαίσθητα. Εάν είναι απαραίτητη η διάλυση της προποφόλης, αυτή μπορεί να γίνει με 5% διάλυμα γλυκόζης σε νερό. Οι αλλαγές στο διάλυμα μπορεί θεωρητικά να έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση μικρών αλλαγών στη φαρμακοκινητική της προποφόλης, την αλλοίωση συστατικών του γαλακτώματος, την αυτόματη αποσύνθεση της προποφόλης, αλλά και την εμφάνιση πιθανών αλλαγών στη φαρμακολογική δράση της. Τα εμπορικά διαθέσιμα σκευάσματα προποφόλης δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές διαφορές στην καθημερινή κλινική τους χρήση.

### ***1.1.3. Μεταβολισμός Προποφόλης***

Η προποφόλη μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ, με σύζευξη σε γλουκουρονίδια και θειικά παράγωγα, με αποτέλεσμα την παραγωγή υδατοδιαλυτών συστατικών τα οποία απεκκρίνονται από τους νεφρούς (Simons, κ.α., 1985). Λιγότερο από 1% της προποφόλης απεκκρίνεται χωρίς να μεταβληθεί στα ούρα, ενώ μόνο το 2% απεκκρίνεται μέσω των κοπράνων (Simons, κ.α., 1985). Οι μεταβολίτες της προποφόλης θεωρούνται ότι είναι αδρανείς. Λόγω του ότι η συνολική κάθαρση της προποφόλης υπερβαίνει την ηπατική αιματική ροή, είναι προφανής η ύπαρξη εξωηπατικού μεταβολισμού ή εξωνεφρικής κάθαρσης. Ο εξωηπατικός μεταβολισμός έχει επιβεβαιωθεί και κατά την ανηπατική φάση των ασθενών στις μεταμοσχεύσεις ήπατος (Veroli, 1992).

Ο ρόλος των νεφρών στο μεταβολισμό της προποφόλης εδραιώθηκε, και φάνηκε να είναι υπεύθυνοι για 30% της συνολικής κάθαρσης (Takizawa, κ.α., 2005; Hiraoka, κ.α., 2005). Σε *in vitro* μελέτες με ανθρώπινους νεφρούς και λεπτό έντερο, φάνηκε ότι τα μικροσώματα των ιστών αυτών έχουν την ικανότητα να σχηματίζουν γλουκουρονίδια προποφόλης (Raouf, κ.α., 1996). Οι πνεύμονες ευθύνονται για περίπου 30% της πρόσληψης και της *first pass* εξουδετέρωσης μετά από μια *bolus* δόσης προποφόλης (Kuipers, κ.α., 1999). Κατά τη διάρκεια συνεχούς χορήγησης προποφόλης στους ανθρώπους, παρατηρείται 20% με 30% μείωση της συγκέντρωσης προποφόλης κατά το πέρασμα από τους πνεύμονες, καθώς και υψηλότερη συγκέντρωση του μεταβολίτη 2,6-diisopropyl 1,4-quinol στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας (Dawidowicz, κ.α., 2000). Είναι επίσης πιθανή η ύπαρξη και άλλων σημείων μεταβολισμού της προποφόλης. Η ίδια η προποφόλη έχει σαν αποτέλεσμα και την δοσοεξαρτώμενη αναστολή του κυτοχρώματος P-450 και μπορεί να μεταβάλει τον μεταβολισμό των φαρμάκων που ο μεταβολισμός τους εξαρτάται από το ενζυμικό αυτό σύστημα (π.χ. οπιοειδή) (Chen, κ.α., 1995).

### ***1.1.4. Φαρμακοκινητική Προποφόλης***

Η φαρμακοκινητική της προποφόλης έχει περιγραφεί από διδιαμερισματικά και τριδιαμερισματικά μοντέλα (Πίνακας 1).

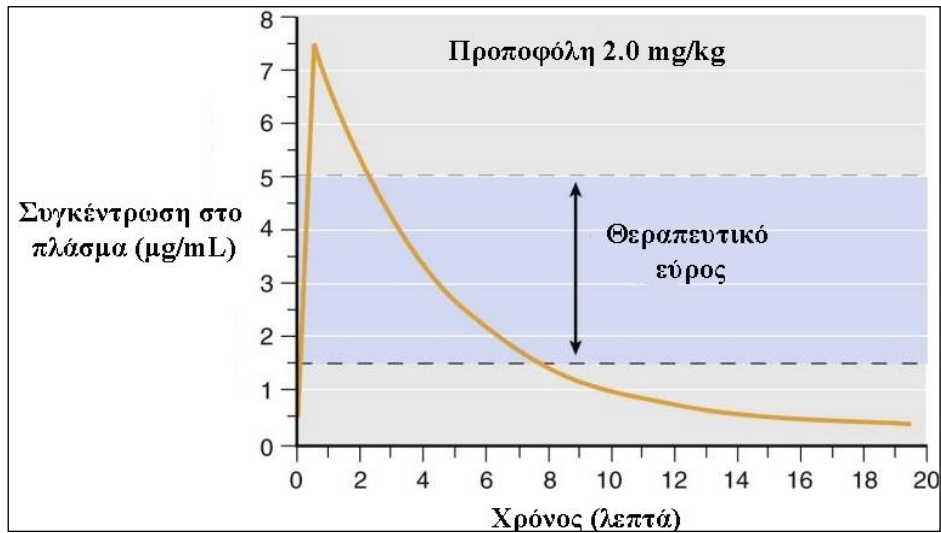


**Πίνακας 1. Φαρμακοκινητικές Μεταβλητές για Ενδοφλέβια Αναισθητικά**

	Χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής (hr)	Κάθαρση (mL/kg/min)	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
Δεξμεδετομιδίνη	2-3	10-30	2-3
Διαζεπάμη	20-50	0.2-0.5	0.7-1.7
Ετομιδάτη	2.9-5.3	18-25	2.5-4.5
Κεταμίνη	2.5-2.8	12-17	3.1
Μιδαζολάμη	1.7-2.6	6.4-11	1.1-1.7
<b>Προποφόλη</b>	<b>4-7</b>	<b>20-30</b>	<b>2-10</b>
Θειοπεντάλη	7-17	3-4	1.5-3

Μετά από μία bolus έγχυση, τα επίπεδα προποφόλης στο αίμα ελαττώνονται ταχέως, ως αποτέλεσμα ανακατανομής και εξουδετέρωσης (Γράφημα 1). Ο αρχικός χρόνος ημίσειας ζωής ανακατανομής της προποφόλης είναι 2 έως 8 λεπτά (Simons, κ.α., 1985; Kay, 1985). Μελέτες στις οποίες η ανακατανομή της προποφόλης περιγράφεται από μοντέλο τριών διαμερισμάτων δείχνουν την ύπαρξη αρχικής και δευτερεύουσας ημίσειας ζωής (αρχική ημίσεια ζωή ανακατανομής 1-8 λεπτά, και δευτερεύουσα – πιο αργή 30-70 λεπτά αντίστοιχα) καθώς και χρόνο ημίσειας ζωής εξουδετέρωσης 4 έως 5 ώρες (Gepts, κ.α., 1987; Schuttler, κ.α., 1985).

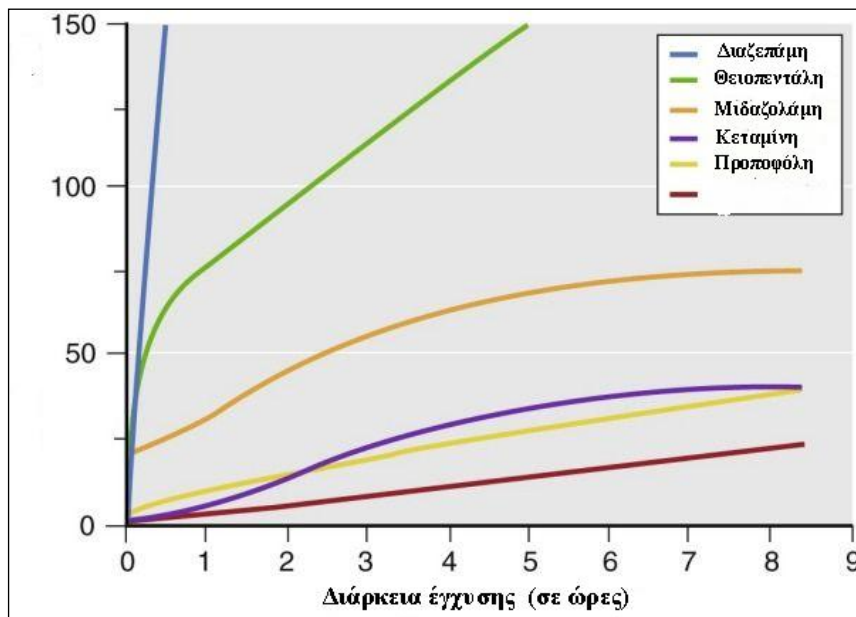
Στο Γράφημα 2 παρουσιάζεται η εξομοίωση των επιπέδων συγκέντρωσης προποφόλης στο ολικό αίμα μετά από δόση εισαγωγής 2 mg/kg. Τα επίπεδα προποφόλης στο αίμα που απαιτούνται για τη διατήρηση αναισθησίας κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης είναι 2 έως 5 µg/mL. Αφύπνιση συνήθως εμφανίζεται σε επίπεδα αίματος μικρότερα από 1.5 µg/mL.



**Γράφημα 2.** Εξομοίωση των επιπέδων συγκέντρωσης προποφόλης

Ο μεγαλύτερος αυτός χρόνος ημισείας ζωής της εξουδετέρωσης υποδηλώνει την ύπαρξη ενός διαμερίσματος με περιορισμένη άρδευση το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την αργή επιστροφή της προποφόλης στο κεντρικό διαμέρισμα. Λόγω της ταχείας κάθαρσης της από το κεντρικό αυτό διαμέρισμα, η αργή επιστροφή της προποφόλης από το διαμέρισμα αυτό συνεισφέρει ελάχιστα στην αρχική ταχεία ελάττωση στη συγκέντρωσή της. Ο context sensitive χρόνος ημιζωής για την προποφόλη σε συνεχή έγχυση μέχρι 8 ώρες είναι κάτω από 40 λεπτά (Γράφημα 3).

Στο Γράφημα 3 φαίνεται ο context sensitive χρόνος ημιζωής για τους συχνότερα χρησιμοποιούμενους ενδοφλέβιους αναισθητικούς παράγοντες. Ο context sensitive χρόνος ημιζωής είναι ο χρόνος που απαιτείται για τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα να ελαττωθούν 50% μετά την διακοπή της συνεχούς έγχυσης. Η διάρκεια της έγχυσης φαίνεται στον οριζόντιο άξονα. Η ταχύτητα με την οποία τα επίπεδα του φαρμάκου ελαττώνονται είναι άμεσα σχετιζόμενη με το χρόνο της έγχυσης (όσο μεγαλύτερος ο χρόνος έγχυσης τόσο μεγαλύτερος και ο χρόνος ημιζωής.) Παράγοντες, όπως η ετομιδάτη, η προποφόλη και η κεταμίνη έχουν σημαντικά μικρότερους χρόνους ημισείας ζωής, από την θειοπεντάλη και τη διαζεπάμη, κάτι το οποίο, τις καθιστά καταλληλότερες για συνεχή έγχυση.



**Γράφημα 3.** Context sensitive χρόνος ημιζωής για τους ενδοφλέβιους αναισθητικούς παράγοντες

Λόγω του ότι η απαιτούμενη ελάττωση στη συγκέντρωση για την αφύπνιση του ασθενούς μετά την αναισθησία ή την καταστολή με προποφόλη είναι γενικά μικρότερη από 50% αυτής που απαιτείται για διατήρηση, η ανάνηψη από την προποφόλη παραμένει γρήγορη ακόμα και μετά από παρατεταμένη έγχυση. Ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος εκτιμάται ότι είναι κατά προσέγγιση 20 έως 40 L, και ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (steadystate) έχει εκτιμηθεί ότι είναι περίπου 150 έως 700 L. Όπως προαναφέρθηκε η κάθαρση της προποφόλης είναι ιδιαίτερα υψηλή (1,5 έως 2,2 lt/min). Αυτό υπερβαίνει την ηπατική αιματική ροή και συνάδει ύπαρξης εξωηπατικού μεταβολισμού (Velori, et al., 1992; Gray, et al., 1992).

Η σταθερά ισορροπίας (equilibrium) για την προποφόλη (η οποία στηρίζεται στην καταστολή του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, άρα και με απώλεια συνείδησης), είναι περίπου  $0,3 \text{ min}^{-1}$ . Ο χρόνος ημιζωής της ισορροπίας (equilibrium) μεταξύ της συγκέντρωσης στο πλάσμα και του αποτελέσματος στο ΗΕΓ είναι 2,5 min. Ο χρόνος που απαιτείται για τη μέγιστη δράση της προποφόλης είναι 90 με 100 sec (Dyck, et al., 1991).

Η έναρξη εμφάνισης αλλαγών στο ECT, κατά τη χορήγηση προποφόλης, δείχνει να είναι ανεξάρτητη από την ηλικία. Αντιθέτως, η έναρξη εμφάνισης μεταβολών στην αρτηριακή πίεση είναι πολύ πιο αργή (απαιτείται διπλάσιος χρόνος) και αυξάνει ανάλογα με την ηλικία (Kazama, et al., 1999). Όσο αναφορά στις ηλεκτροεγκεφαλογραφικές, αλλά και στις αιμοδυναμικές αλλαγές, οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν μια δοσοεξαρτώμενη ευαισθησία (Kazama, et al., 1999; Schnider, et al., 1999).

Η φαρμακοκινητική της προποφόλης μπορεί να αλλοιωθεί από μία πλειάδα παραγόντων (π.χ φύλο, βάρος, προϋπάρχουσα νόσο, ηλικία και ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων) (Kay, et al., 1986; Kirkpatrick, et al., 1988; Shafer, et al., 1988; Morcos, et al., 1985). Η προποφόλη μπορεί να μεταβάλει την ίδια την κάθαρση της επηρεάζοντας την ηπατική αιματική ροή. Επίσης, έχει κλινική σημασία το γεγονός ότι η προποφόλη μπορεί να επηρεάζει τις δια-διαμερισματικές καθάρσεις λόγω των επιδράσεων που έχει στην καρδιακή παροχή. Οι αλλαγές στην καρδιακή παροχή αλλοιώνουν τις συγκεντρώσεις προποφόλης μετά από μια bolus δόση αλλά και κατά την συνεχή έγχυση. Η αύξηση της καρδιακής παροχής οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων προποφόλης στο πλάσμα και το αντίστροφο (Upton, et al., 2002; Kurita, et al., 2007; Allegaert, et al., 2007). Σε μοντέλα αιμορραγικού σοκ, οι συγκεντρώσεις προποφόλης αυξήθηκαν σταθερά 20% έως το σημείο που το σοκ έγινε μη αντιρροπούμενο – εκεί παρατηρήθηκε ταχεία και σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων προποφόλης.

Σε τελειόμηνα αλλά και σε πρόωρα νεογνά, η διακύμανση στην κάθαρση της προποφόλης μπορεί να αποδοθεί στο μεγαλύτερο μέρος στην μεταεμμηνορροϊκή ηλικία, ενώ κατά τη συνέχεια της νεογνικής ζωής εμφανίζεται πολύ γρήγορη ωρίμανση όσον αφορά την κάθαρση της προποφόλης. Η δοσολογία στα νεογνά θα πρέπει για αυτό το λόγο να υπολογίζεται με εξαιρετική προσοχή (Allegaert, et al., 2007). Οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο όγκο κατανομής και υψηλότερη κάθαρση, αλλά ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξουδετέρωσης είναι παρόμοιος στους άντρες και στις γυναίκες (Kay, et al., 1986; Shafer, et al., 1988).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν ελαττωμένους ρυθμούς κάθαρσης αλλά και μικρότερο όγκο κεντρικού διαμερίσματος (Kirkpatrick, et al., 1988; Shafer, et al., 1988). Κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, ο όγκος του κεντρικού διαμερίσματος και η αρχική

κάθαρση αυξάνονται, καθιστώντας απαραίτητους υψηλότερους ρυθμούς αρχικά έγχυσης ώστε να διατηρηθεί σταθερή η συγκέντρωση των επιπέδων προποφόλης στο πλάσμα.

Τα παιδιά έχουν μεγαλύτερο όγκο κεντρικού διαμερίσματος κατά 50% και γρηγορότερη κάθαρση προποφόλης κατά 25% (Marsh, et al., 1991). Σε παιδιά μεγαλύτερα των 3 ετών, οι όγκοι και η κάθαρση θα πρέπει να προσαρμόζονται σύμφωνα με το βάρος (Kataria, et al., 1994). Παιδιά νεότερα των 3 ετών, επίσης, επιδεικνύουν φαρμακοκινητικές παραμέτρους, ανάλογα με το σωματικό τους βάρος, αλλά με κεντρικά διαμερίσματα και συστηματική κάθαρση μεγαλύτερα απ' ό,τι οι ενήλικες ή μεγάλα παιδιά (Kataria, et al., 1994). Το εύρημα αυτό, εξηγεί τις μεγαλύτερες δοσολογικές απαιτήσεις σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (Murat, et al., 1996). Η ηπατική νόσος επίσης δείχνει να έχει σαν αποτέλεσμα την ύπαρξη μεγαλύτερου όγκου κεντρικού διαμερίσματος, αλλά και μεγαλύτερο όγκο σταθερής κατάστασης. Η κάθαρση σε αυτή την περίπτωση δεν μεταβάλλεται αλλά ο χρόνος ημίσειας ζωής εξουδετέρωσης είναι ελαφρά παρατεταμένος καθώς και ο χρόνος που απαιτείται για την ανάνηψη του ασθενούς (Servin, et al., 1987).

Η επίδραση της χορήγησης φεντανύλης στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της προποφόλης είναι αντιφατική. Κάποιες μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση φεντανύλης μπορεί να ελαττώσει τον ρυθμό δια-διαμερισματικής κάθαρσης και της κάθαρσης στο ολικό σώμα, καθώς και τους όγκους κατανομής (Benoni, et al., 1990). Όταν η προποφόλη χορηγήθηκε με αλφεντανίλη σε παρόμοιους ρυθμούς χορήγησης, οι μετρηθείσες συγκεντρώσεις προποφόλης ήταν 22% μεγαλύτερες απ' ό,τι όταν η προποφόλη χορηγήθηκε μόνη της (Pavlin, et al., 1996). Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι η φεντανύλη δεν αλλοίωσε την φαρμακοκινητική της προποφόλης μετά από μία μονή δόση και των δύο φαρμάκων (Pavlin, et al., 1996).

Κάποιες από αυτές τις διαφορές που εμφανίζονται στην φαρμακοκινητική της προποφόλης όταν αυτή συγχωρηγείται μαζί με κάποιο οπιοειδές, εξηγούνται από μελέτες σε γάτες οι οποίες έδειξαν ότι η πνευμονική πρόσληψη της προποφόλης ελαττώνεται 30% όταν η χορήγησή της πραγματοποιείται αμέσως μετά από της φεντανύλης (Matot, et al., 1994). Επιπροσθέτως, *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα έδειξαν ότι η προποφόλη ανέστειλε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την ενζυματική αποδομή της σουφεντανύλης και αλφεντανίλης (Janicki, et al., 1992). Η φαρμακοκινητική της προποφόλης δε φαίνεται να αλλοιώνεται από την ύπαρξη νεφρικής νόσου (Morcos & Payne, 1985).

### *1.1.5. Φαρμακοδυναμική Δράση της Προποφόλης στο ΚΝΣ*

Η υπνωτική δράση της προποφόλης πραγματοποιείται κυρίως ενισχύοντας τους διαύλους ιόντων χλωρίου στους υποδοχείς GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ), μέσω της δέσμευσης της στη β-υπομονάδα του υποδοχέα GABA<sub>A</sub>. Σημαντικές για την επαγωγική δράση της προποφόλης είναι επίσης και θέσεις δέσμευσης στη β<sub>1</sub> υπομονάδα (M286) στη β<sub>2</sub> υπομονάδα (M286), καθώς και στη β<sub>3</sub> υπομονάδα (N265) των διαμεμβρανικών θέσεων δέσμευσης του υποδοχέα (Krasowski, et al., 2001; Jurd, et al., 2002). Υποτύποι υποδοχέων στην α-υπομονάδα και στη γ<sub>2</sub>-υπομονάδα επίσης φαίνεται να συμμετέχουν στην δράση της προποφόλης στον υποδοχέα GABA (Lam & Reynolds, 1998).

Η προποφόλη, μέσω της δράσης στους GABA<sub>A</sub> υποδοχείς στον ιππόκαμπο, αναστέλλει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης σε αυτόν και στον προμετωπιαίο φλοιό. Έμμεσο ρόλο στην κατασταλτική δράση της προποφόλης φαίνεται να παίζει επίσης και οι α<sub>2</sub> αδρενεργικοί υποδοχείς (Kushikata, et al., 2002). Η χορήγηση προποφόλης έχει σαν αποτέλεσμα την ευρεία αναστολή της δράσης των N-methyl-D-aspartate (NMDA) υποδοχέων μέσω τροποποίησης των διαύλων νατρίου (Lingamaneni, et al., 2001), κάτι που μπορεί επίσης να συνεισφέρει στη δράση που έχει η προποφόλη στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε μελέτες έχει φανεί ότι η προποφόλη ασκεί άμεση κατασταλτική δράση σε νευρώνες στο νωτιαίο μυελό (Antognini, et al., 2000). Σε διατομημένους νευρώνες των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού η προποφόλη φάνηκε ότι έχει δράση στους GABA<sub>A</sub> υποδοχείς, αλλά και στους υποδοχείς γλυκίνης (Dong, et al., 2002). Η υπναγωγική δράση της προποφόλης είναι αντιστρέψιμη και συνάδει και με το συσχετισμό (που ισχύει και για άλλα γενικά αναισθητικά) μεταξύ της αναισθητικής ισχύος και της σταθεράς κατανομής οκτανόλης/νερού (Tonner, et al., 1992). Σε αντίθεση με τα βαρβιτουρικά η προποφόλη δεν επιδεικνύει αντιαναλγητικές ιδιότητες.

Δύο αξιοσημείωτες παρενέργειες της προποφόλης είναι η αντιεμετική της δράση και η αίσθηση ευεξίας που προκαλεί στους ασθενείς. Η προποφόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις ντοπαμίνης στον nucleus accumbens (ένα φαινόμενο το οποίο εμφανίζεται σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση). Η αντιεμετική δράση της προποφόλης μπορεί να εξηγείται μέσω της ελάττωσης των επίπεδων σεροτονίνης που προκαλεί η ίδια στην area postrema, πιθανώς μέσω της δράσης της στους GABA υποδοχείς (Cechetto, et al., 2001).

Η έναρξη της αναισθησίας μετά από μία δόση 2.5 mg/kg είναι ταχεία (κυκλοφορία χεριού – εγκεφάλου) με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 90 με 100 δευτερόλεπτα. Η median effective dose (ED50) της προποφόλης για να προκαλέσει απώλεια συνείδησης είναι 1 με 1.5 mg/kg μετά από bolus έγχυση, η διάρκεια της αναισθησίας που προκαλεί είναι δοσοεξαρτώμενη, και είναι 5 έως 10 λεπτά μετά από μία δόση 2 έως 2.5 mg/kg (Adam, et al., 1982).

Η ηλικία επηρεάζει σημαντικά τη δόση εισαγωγής, η οποία φαίνεται ότι είναι μέγιστη σε ηλικίες κάτω των 2 ετών (ED<sub>95</sub>: 2,88 mg/kg) και που ελαττώνεται με την αύξηση της ηλικίας (Aun, et al., 1992). Με την αύξηση της ηλικίας ελαττώνεται και η συγκέντρωση προποφόλης που απαιτείται για την απώλεια συνείδησης (Smith, et al., 1992). Σε υπο-υπνωτικές δόσεις, η προποφόλη προκαλεί καταστολή και αμνησία (Mackenzie & Grant, 1987; Wilson, et al., 1988; Veselis, et al., 1992). Οι εγχύσεις προποφόλης, σε δόση τουλάχιστον 2 mg/kg ανά ώρα φάνηκαν να είναι απαραίτητες για να παρέχουν αμνησία σε εθελοντές (χωρίς την ύπαρξη χειρουργικού ερεθίσματος) (Zancy, et al., 1992).

Εγρήγορση κατά τη διάρκεια του χειρουργείου με ρυθμούς χορήγησης προποφόλης υψηλότερους από αυτούς έχει ωστόσο αναφερθεί (Kelly, et al., 1992). Κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων εξαιρετικά υψηλοί ρυθμοί έγχυσης μπορεί να είναι απαραίτητοι για την πρόληψη της εγρήγορσης εάν η προποφόλη χρησιμοποιείται σαν το μόνο αναισθητικό (Smith, et al., 1992). Παραισθησίες (Nelson, 1988), σεξουαλικές φαντασιώσεις, και οπισθότονος (Cameron, 1987) έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση προποφόλης.

Η επίδραση της προποφόλης στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (όπως αυτή εκτιμήθηκε μετά από χορήγηση 2.5mg/kg και στη συνέχεια συνεχή έγχυση), είναι η εμφάνιση μίας αρχικής αύξησης στο ρυθμό α, η οποία ακολουθείται από μετατόπιση προς τις συχνότητες γ και θ. Υψηλοί ρυθμοί έγχυσης προκαλούν burst suppression (Hazeau, et al., 1987). Η διανυσματική ανάλυση του ΗΕΓ έδειξε ότι το ύψος των κυματομορφών αυξάνεται, μετά την εισαγωγή, αλλά στη συνέχεια παραμένει χωρίς αλλοιώσεις όσο τα επίπεδα προποφόλης αίματος είναι από 3 έως 8 μg/ml (Yate, et al, 1986). Σε συγκεντρώσεις προποφόλης μεγαλύτερες από 8 μg/ml, το ύψος των κυματομορφών ελαττώνεται σημαντικά και εμφανίζονται περίοδοι burst suppression (Yate, et al., 1986).

Η προποφόλη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη ελάττωση του BIS, με το 50% και το 95% των ασθενών να μην είναι ικανοί να απαντήσουν σε λεκτικό ερέθισμα όταν ο δείκτης BIS είναι 63 και 51 αντίστοιχα. Η συγκέντρωση προποφόλης κατά την οποία το 50% των ασθενών δεν απάντησε σε λεκτική εντολή ήταν 2,35 μg/ml. Ανικανότητα ανάκλησης γεγονότων παρατηρήθηκε στο 95% των ασθενών που είχαν BIS 77 (Glass, et al., 1997). Η προποφόλη προκαλεί ελάττωση του εύρους των πρώιμων σωματοαισθητικών προκλητών δυναμικών (Maurette, et al., 1988), και μία μικρή μη σημαντική αύξηση στη λανθάνουσα περίοδο των τμημάτων P40 και N50 (Maurette, et al., 1988).

Παρομοίως με άλλα ενδοφλέβια αναισθητικά, η προποφόλη δεν αλλοιώνει τα προκλητά ακουστικά δυναμικά του στελέχους (Savoia, et al., 1988). Παρατηρείται ωστόσο παράταση της διαφοράς φάσης, και ελάττωση του εύρους των ακουστικών δυναμικών του φλοιού η οποία είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση (Vanluchene, et al., 2004). Η συγκέντρωση της προποφόλης στα σημεία δράσης της φαίνεται ότι συσχετίζεται με την ελάττωση στην φασματική εντροπία (η οποία αποτελεί παράγωγο του ΗΕΓ) όπως επίσης και με το BIS (Vanluchene, et al., 2004).

Η επίδραση της προποφόλης στην επιληπτογενή δραστηριότητα του EEG παραμένει αντιφατική. Έχει αναφερθεί η ύπαρξη επιληπτικών κρίσεων μετά από χορήγηση προποφόλης κυρίως κατά την εισαγωγή ή την αφύπνιση από την αναισθησία, και σπανίως κατά τη διατήρηση της ή μετεγχειρητικά. Ωστόσο, σε διάφορα άλλα μοντέλα, η προποφόλη φάνηκε να επιδεικνύει άμεσο αντιεπιληπτογόνο δράση, η οποία ήταν δοσοεξαρτώμενη (al-Hader, et al., 1992; Heaven, et al., 1992), ενώ υπάρχουν ακόμη και αναφορές χορήγησης προποφόλης και για τη θεραπεία των επιληπτικών σπασμών (Chilvers & Laurie, 1990). Η χορήγηση προποφόλης, έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση μικρότερης διάρκειας κλινικής αλλά και ηλεκτροεγκεφαλογραφικής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από ηλεκτροσπασμοθεραπεία σε σύγκριση με τη χορήγηση μεθοεξιτάλης (Dwyer, et al, 1988).

Ενώ η προποφόλη έχει συνδεθεί με την εμφάνιση γενικευμένων επιληπτικών σπασμών, έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την χαρτογράφηση στον φλοιό επιληπτογενών εστιών (Hodkinson, et al., 1987; CSM, 1987). Υπάρχουν λίγες αναφορές εμφάνισης επιληπτικών σπασμών μετά από χορήγηση προποφόλης οι οποίες εμφανίστηκαν 6 μέρες μετά από την αναισθησία. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς είχαν ιστορικό εμφάνισης σπασμών.



Η συχνότητα της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας θεωρείται σπάνια (1 στις 50.000 χορηγήσεις).

Η εμφάνιση ανοχής όσο αναφορά τη δράση της προποφόλης παραμένει αντιφατική. Επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις προποφόλης σε παιδιά τα οποία υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπείες έδειξαν την μη εμφάνιση ανοχής (Keiden, et al., 2004), ενώ αυξανόμενες δόσεις προποφόλης απαιτήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναλαμβανόμενη ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Cohen, et al., 2004). Ίσως μεγαλύτερης σημασίας έχουν αναφορές εθισμού σε προποφόλη (Follette & Farley, 1992). Η προποφόλη έχει χρησιμοποιηθεί για να θεραπεύσει ανθισταμένη κεφαλαλγία σε δόσεις 20 με 30 mg κάθε 3 με 4 λεπτά (400mg max.) (Mendes, et al., 2002).

Η προποφόλη ελαττώνει την ενδοκράνια πίεση (ICP) σε ασθενείς με ήπια φυσιολογική είτε ελαττωμένη ICP (Vandesteene, et al., 1988). Αυτή η μείωση στην ICP (30 έως 50%), σχετίζεται με σημαντικές μειώσεις στην εγκεφαλική πίεση άρδευσης (CPP). Η χρήση της προποφόλης σε ασθενείς με εγκεφαλική κάκωση θα πρέπει να περιορίζεται σε δόσεις στις οποίες προκαλεί ελαφρά έως μέτρια καταστολή (επίπεδα συγκέντρωσης αίματος 2μg/ml, έγχυση 25 με 75 μg/kg/min) (Steiner, et al., 2003). Η χαμηλότερη αγγειοδιασταλτική δράση της προποφόλης στην εγκεφαλική αγγείωση σε σχέση με τα πτητικά αναισθητικά μπορεί να παρέχει πλεονεκτήματα σε ορισμένες χειρουργικές πράξεις.

Η προποφόλη ελαττώνει την ενδοκράνια πίεση 30 με 40 %. Σε σύγκριση με τη θειοπεντάλη, η προποφόλη προκαλεί μεγαλύτερη μείωση στην ενδοκράνια πίεση και είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης, λόγω της χορήγησης σουκινυλχολίνης και του ερεθίσματος της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης (Mirakhur, et al., 1987). Η φυσιολογική εγκεφαλική ανταπόκριση στο διοξείδιο του άνθρακα και ο μηχανισμός αυτορύθμισης διατηρούνται κατά τη διάρκεια χορήγησης προποφόλης (Enns, et al., 1992).

Οι αντιφάσεις όσον αφορά τις νευροπροστατευτικές δράσεις της προποφόλης παραμένουν. Όταν χορηγείται ώστε να προκαλέσει burst suppression, η προποφόλη, οδηγεί στην εμφάνιση σημαντικά καλύτερης νευρολογικής έκβασης, και χαμηλότερης βλάβης εγκεφαλικού ιστού σε μοντέλο πλήρους ισχαιμίας σε αρουραίους, σε σύγκριση με την φεντανύλη (Kochs, et al., 1992). Η προποφόλη όταν χρησιμοποιήθηκε σε συγκεντρώσεις που προκαλούν καταστολή, είτε αμέσως, είτε μία ώρα μετά από την εμφάνιση ισχαιμικού

εγκεφαλικού επεισοδίου, ελάττωσε σημαντικά το μέγεθος της περιοχής του εμφράγματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε intralipid (Gelb, et al., 2002).

Η προ-θεραπεία με προποφόλη ωστόσο, δεν προστατεύει από εστιακή ισχαιμική προσβολή (Bhardwaj, et al., 2001). Σε μοντέλα τραυματισμού νωτιαίου μυελού, η προποφόλη φάνηκε να ελαττώνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων χωρίς να βελτιώνει την ultrastructure την πρώτη ώρα μετά τον τραυματισμό, σε σύγκριση με τη θειοπεντάλη, η οποία φάνηκε να ελαττώνει και τα δύο (Kaptanoglu, et al., 2002). Η νευρωνική προστατευτική δράση της προποφόλης μπορεί να αποδοθεί στην άμβλυνση των αλλαγών στην τριφωσφορική αδενοσίνη, το ασβέστιο, το νάτριο και το κάλιο, οι οποίες προκαλούνται από τον υποξικό τραυματισμό (Amorin, et al., 1995), καθώς επίσης και στην αντιοξειδωτική της δράση (αναστέλλει την λιπιδική υπεροξειδωση) (Ergun, et al., 2001). Η προποφόλη μπορεί να έχει νευροπροστατευτική δράση σε μια ισχαιμική βλάβη η οποία προκαλείται από τοξικότητα διέγερσης, άλλα η νευροπροστατευτική αυτή δράση μπορεί να διατηρηθεί μόνο αν η ισχαιμική προσβολή είναι σχετικά μέτρια και δεν παραμένει για μεγάλη χρονική περίοδο (Kawaguchi, et al., 2005).

Πολλά φάρμακα σχετιζόμενα με την αναισθησία ελαττώνουν την απαιτούμενη δόση ή τις απαιτούμενες συγκεντρώσεις προποφόλης στο αίμα για να επιτευχθεί φαρμακολογική δράση. Η  $C_{p50}$  προποφόλης (συγκέντρωση στο αίμα που απαιτείται για να μην αντιδράσει σε ένα προκαθορισμένο ερέθισμα το 50% των ασθενών) για την απώλεια αντίδρασης σε προφορική εντολή απουσία οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου, είναι 2.3-3.5μg/ml (Smith, et al., 1992; Vuyk, et al., 1992; Forrest, et al., 1994). Η  $54_{p50}$  προποφόλης για να εμποδίσει την αντίδραση του ασθενούς στην τομή του δέρματος είναι 16 μg/ml. Ωστόσο, παρατηρείται σημαντική ελάττωση της όσο αυξάνονται οι συγκεντρώσεις φεντανύλης ή αλφεντανύλης (Smith, et al., 1992; Vuyk, et al., 1992; Forrest, et al., 1994). Η  $C_{p50}$  προποφόλης για τομή στο δέρμα όταν συνδυάζεται με χορήγηση βενζοδιαζεπινών για προνάρκωση (λοραζεπάμη, 1 έως 2 mg) και 66% N<sub>2</sub>O, είναι 2.5μg/ml στο φλεβικό αίμα (Shafer, et al., 1988; Forrest, et al., 1994). Η συγκέντρωση αυτή ελαττώνεται μέχρι και 1.7μg/ml όταν για την προνάρκωση χρησιμοποιείται μορφίνη (0.15mg/kg) αντί για λοραζεπάμη (Spelina, et al., 1986).

Η συγκέντρωση προποφόλης (όταν συνδυάζεται με 66% πρωτοξείδιο του αζώτου) που απαιτείται για την διεξαγωγή μικρής χειρουργικής επέμβασης είναι 1.5 με 4.5μg/ml (Schuttler, et al., 1985; Shafer, et al., 1988) και η συγκέντρωση που απαιτείται για τη

διεξαγωγή μείζονος χειρουργικής επέμβασης είναι 2.5 με 6  $\mu\text{g/ml}$  (Smith, et al., 1992). Αφύπνιση συνήθως εμφανίζεται σε συγκεντρώσεις μικρότερες των 1,6  $\mu\text{g/ml}$  (Schuttler, et al., 1985; Shafer, et al., 1988; Smith, 1992), ενώ ο προσανατολισμός του ασθενούς στο περιβάλλον εμφανίζεται σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες του 1,2  $\mu\text{g/ml}$  (Schuttler, et al., 1985; Shafer, et al., 1988), καθώς οι συγκεντρώσεις της προποφόλης στο πλάσμα ελαττώνονται συνεχώς. Όταν επιτευχθεί ισορροπία στη συγκέντρωση προποφόλης μεταξύ αίματος και σημείου δράσης ωστόσο, οι συγκεντρώσεις στις οποίες εμφανίζεται αφύπνιση (2.2  $\mu\text{g/ml}$ ) είναι πολύ πιο κοντά στις συγκεντρώσεις που συνδέονται με απώλεια ανταπόκρισης σε προφορικές εντολές (Kazama, et al., 1998).

#### ***1.1.6. Δράση της Προποφόλης στο Αναπνευστικό Σύστημα***

Μετά από μία χορήγηση δόσης εισαγωγής στην αναισθησία προποφόλης εμφανίζεται άπνοια, οδηγεί στην εμφάνιση άπνοιας στο 25-30% των ασθενών (Taylor, et al., 1986). Η συχνότητα και η διάρκεια της άπνοιας εξαρτάται από την δόση, την ταχύτητα της έγχυσης, και την ύπαρξη ή όχι ταυτόχρονης χορήγησης άλλων φαρμακευτικών παραγώγων. Η διάρκεια της άπνοιας που εμφανίζεται με τη χορήγηση προποφόλης μπορεί να είναι παρατεταμένη και μεγαλύτερη από 30 δευτερόλεπτα. Η συχνότητα εμφάνισης παρατεταμένης άπνοιας (μεγαλύτερη από 30 δευτερόλεπτα), αυξάνεται ακόμα περαιτέρω με την προσθήκη οπιοειδούς είτε ως προνάρκωση, είτε όταν χορηγείται αμέσως πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (Taylor, et al., 1986; Goodman, et al., 1987). Η εμφάνιση άπνοιας με προποφόλη είναι πιο συχνή απ' ό,τι με άλλα συχνά χρησιμοποιούμενα ενδοφλέβια αναισθητικά (Taylor, et al., 1986; Gold, et al., 1987). Συνήθως, της έναρξης άπνοιας προηγείται σημαντική ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου και ταχύπνοια (Goodman, et al., 1987).

Σε οποιοδήποτε κλινικό περιβάλλον και να χρησιμοποιείται η προποφόλη, το αποτέλεσμα της είναι η έντονη καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας. Η συνεχής χορήγηση προποφόλης (100  $\mu\text{g/kg/min}$ ), έχει σαν αποτέλεσμα 40% ελάττωση στον αναπνεόμενο όγκο και 20% αύξηση στην συχνότητα αναπνοών, με μια σχετικά απρόβλεπτη αλλαγή στον κατά λεπτό όγκο αερισμού (Goodman, et al., 1987). Ο διπλασιασμός του ρυθμού έγχυσης από τα 100 στα 200  $\mu\text{g/kg/min}$ , προκαλεί μία ακόμα περαιτέρω μέτρια ελάττωση στον αναπνεόμενο όγκο αλλά όχι αλλαγές στην αναπνευστική συχνότητα (Goodman, et al., 1987). Η

αναπνευστική αντίδραση στο  $N_2O$ , επίσης ελαττώνεται με την συνεχή έγχυση προποφόλης (Goodman, et al., 1987).

Όταν η προποφόλη χορηγείται με ρυθμό 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  εμφανίζεται 58% ελάττωση στην κλίση της καμπύλης ανταπόκρισης του αναπνευστικού στο  $CO_2$  (Goodman, et al., 1987), μια δράση παρόμοια με την καταστολή που παρατηρείται μετά μία σύντομη έγχυση 3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$  πεντοθάλης. Ο διπλασιασμός του ρυθμού έγχυσης (και κατά συνέπεια και των επιπέδων στο αίμα) προποφόλης έχει σαν αποτέλεσμα μόνο μία ελάχιστη περαιτέρω ελάττωση στην ανταπόκριση στο  $CO_2$  (Goodman, et al., 1987). Η χορήγηση προποφόλης 1.5-2.5  $\text{mg}/\text{kg}$  έχει σαν αποτέλεσμα μία οξεία (13-22%) αύξηση στην  $PaCO_2$  και την ελάττωση στο  $Ph$ . Η  $PaCO_2$  δεν αλλάζει σημαντικά. Αυτές οι αλλαγές είναι παρόμοιες με τις αλλαγές που εμφανίζονται μετά από μία χορήγηση δόσης εισαγωγής θειοπεντάλης και στη συνέχεια χορήγησης στάγδην έγχυσης προποφόλης 54  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Η  $PaCO_2$  εμφανίζει μία μέτρια αύξηση από τα 39 στα 52 $\text{mmHg}$ . Ο διπλασιασμός του ρυθμού έγχυσης δεν έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση περαιτέρω αύξησης της τιμής του  $PaCO_2$ .

Η προποφόλη σε δόσεις 50 με 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  καταστέλλει επίσης την αναπνευστική ανταπόκριση στην υποξία, πιθανότατα μέσω άμεσης δράσης στους χημειοποδοχείς του καρωτιδικού σωματίου (Jonsson, et al., 2005). Η προποφόλη προκαλεί βρογχοδιαστολή στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Conti, et al., 1993). Η προποφόλη επίσης αμβλύνει τον βρογχόσπασμο, ο οποίος προκαλείται από παρασυμπαθητικά ερεθίσματα και από την έκκριση μεταχολίνης (Brown & Wagner, 1999) και φαίνεται επίσης ότι ασκεί άμεση δράση στους μουσκαρινικούς υποδοχείς. Το συντηρητικό το οποίο χρησιμοποιείται μαζί με την προποφόλη φαίνεται να είναι σημαντικό όσο αναφορά την βρογχοδιασταλτική δράση της προποφόλης που περιέχει μεταδιθειώδες (σε σύγκριση με την προποφόλη που δεν περιέχει μεταδιθειώδες), ενώ δεν αναστέλει τη βαγοτονική ή τη βρογχοσύσπαση η οποία προκαλείται από τη μεταχολίνη (Brown, et al., 2001).

Η προποφόλη μπορεί επίσης να έχει επίδραση στην πνευμονική παθοφυσιολογία του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Σε ζωικό μοντέλο σηπτικής εδνοτοξιναιμίας, η προποφόλη (10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$ ) φάνηκε να ελαττώνει σημαντικά την υπεροξειδωση των λιπιδίων μέσω της παραγωγής ελευθέρων ριζών και της κυκλοοξυγενάσης. Επιπροσθέτως η  $PaO_2$  και οι αιμοδυναμικές παράμετροι διατηρήθηκαν πιο κοντά στις αρχικές (Basu, et al., 2001). Τέτοια οφέλη της προποφόλης δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους. Έχει επιβεβαιωθεί

όμως ότι η προποφόλη σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις προστατεύει τα μακροφάγα ποντικών από την απόπτωση και τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από NO (Chang, et al., 2002).

Η προποφόλη επίσης αμβλύνει το μέγεθος της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης (Kondo, et al., 2000). Επίσης μέσω της δράσης της προποφόλης στον πνευμονικό αγγειακό τόνο αναστέλλεται η πνευμονική αγγειοδιαστολή που προκαλείται από την έκλυση ακετυλοχολίνης μέσω του μητρικού οξειδίου και μεταβολή του κυτοχρώματος P-450 (πιθανότατα τον παράγοντα υπερπόλωσης κυλιόμενο από ενδοθήλιο) (Horibe, et al., 2000).

### ***1.1.7. Δράση της Προποφόλης στο Καρδιαγγειακό Σύστημα***

Η καρδιαγγειακή δράση της προποφόλης έχει αναλυθεί μέσω της χρήσης της για την εισαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας (Larsen, et al., 1988). Η πιο εμφανής δράση της προποφόλης είναι η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Ανεξαρτήτως από την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου η χορήγηση μίας δόσης εισαγωγής 2 έως 2.5 mg/kg προκαλεί 25 έως 40% πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (Larsen, et al., 1988; Coates, et al., 1985; Van Aken, et al., 1988). Παρόμοιες αλλαγές εμφανίζονται στη μέση και τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Η πτώση στην αρτηριακή πίεση σχετίζεται με πτώση στην καρδιακή παροχή ή τον καρδιακό δείκτη ( $\pm 15\%$ ) (Coates, et al., 1985; Van Aken, et al., 1988), το δείκτη όγκου παλμού ( $\pm 20\%$ ) (Van Aken, et al., 1988) και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (15 έως 25%) (Coates, et al., 1985).

Επίσης ελαττώνεται και ο δείκτης έργου της αριστερής κοιλίας ( $\pm 30\%$ ). Όσον αναφορά συγκεκριμένα την λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, η προποφόλη προκαλεί σημαντική μείωση στην καμπύλη που εκφράζει τη σχέση τελοσυστολικής πίεσης και όγκου πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας (Wahr, et al., 1996). Σε ασθενείς με βαλβιδική καρδιακή νόσο η πίεση στη πνευμονική αρτηρία και η πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή μειώνονται επίσης. Ένα εύρημα, το οποίο υποδεικνύει ότι η ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης που εμφανίζεται με τη χορήγηση προποφόλης είναι αποτέλεσμα ελάττωσης τόσο στο προφόρτιο όσο και στο μεταφόρτιο. Παρότι η ελάττωση στην αρτηριακή πίεση μετά από δόση εισαγωγής προποφόλης είναι λόγω αγγειοδιαστολής, η άμεση κατασταλτική δράση της προποφόλης στο μυοκάρδιο εμφανίζεται να είναι επίσης αντιφατική. Η πτώση στην

καρδιακή παροχή που εμφανίζεται μετά από χορήγηση προποφόλης μπορεί να οφείλεται σε επίδραση που ασκείται στο συμπαθητικό ερέθισμα της καρδιάς.

Η προποφόλη σε υψηλές συγκεντρώσεις (10  $\mu\text{g/ml}$ ) καταργεί την ινότροπη δράση λόγω της διέγερσης των  $\alpha$  αλλά όχι των  $\beta$  αδρενεργικών υποδοχέων (Lejay, et al., 1998). Κλινικά η μυοκαρδιακή κατασταλτική δράση και η αγγειοδιαστολή φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη και εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση της προποφόλης στο πλάσμα (Pagel & Wartlier, 1993). Η αγγειοδιασταλτική δράση της προποφόλης οφείλεται στην ελάττωση της συμπαθητικής δραστηριότητας (Ebert, et al., 1992), σε άμεση δράση στην ενδοκυτταρική κινητοποίηση ιόντων ασβεστίου στους μύς (Chang, et al., 1993), στην αναστολή της σύνθεσης προστακυκλινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Yamasita, et al., 1999), στην ελάττωση της προκαλούμενης από την αγγιοτενσίνη-2 είσοδο  $\text{Ca}^{++}$  (Samain, et al., 2000), στην διέγερση των διαύλων  $\text{K}^+$ , τριφωσφορικής αδενοσίνης, και στην διέγερση από νιτρικό οξείδιο. Η διέγερση από νιτρικό οξείδιο φαίνεται ότι μπορεί να επηρεαστεί και περισσότερο από τη χορήγηση intralipid παρά προποφόλης (Doursout, et al., 2002).

Ο καρδιακός ρυθμός δεν μεταβάλλεται σημαντικά μετά από τη χορήγηση προποφόλης για την εισαγωγή στην αναισθησία. Η προποφόλη μπορεί είτε να επαναπροσδιορίσει (reset) είτε να αναστείλει το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων και να αμβλύνει έτσι την ταχυκαρδική απόκριση στην υπόταση (Ebert, et al., 1992). Επίσης, ελαττώνει τον καρδιακό παρασυμπαθητικό τόνο κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο (Kanaya, et al., 2003). Η Προποφόλη έχει ελάχιστη επίδραση στη λειτουργία του φλεβόκομβου ή στη φυσιολογική αγωγή μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου (Sharpe, et al., 1995). Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού με τη χορήγηση ατροπίνης αμβλύνεται με τη χορήγηση της προποφόλης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Κατά τη χορήγηση 10  $\text{mg/kg/h}$  προποφόλης, η χορήγηση 30 $\mu\text{g/kg}$  ατροπίνης, αύξησε τον καρδιακό ρυθμό πάνω από 20 bpm σε μόνο 20% των ασθενών, σε σύγκριση με το 100%, στο οποίο εμφανίστηκε κατά την απουσία προποφόλης (Horiguchi & Nishikawa, 2002).

Η προποφόλη καταστέλλει τις κολπικές (υπερκοιλιακές) ταχυκαρδίες και πιθανότατα θα έπρεπε να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια ηλεκτροφυσιολογικών μελετών. Σε μία αναδρομική μελέτη 2406 ασθενών, ο Ebert και οι συνεργάτες (Ebert & Muzi, 1994) έδειξαν ότι 9% των ασθενών εμφάνισαν σοβαρή υπόταση 0 έως 10 λεπτά μετά την εισαγωγή στην γενική αναισθησία. Στατιστικά σημαντικούς δείκτες πρόβλεψης της εμφάνισης υπότασης συμπεριελάμβαναν την ύπαρξη ASA σκορ 3 έως 5, την προϋπάρχουσα μέση αρτηριακή

πίεση κάτω από 70 mmHg, ηλικία  $\geq 50$  ετών, τη χρήση προποφόλης για την εισαγωγή στην αναισθησία, και την αυξανόμενη δόση φεντανύλης κατά την εισαγωγή.

Ο συνδυασμός προποφόλης με φεντανύλης αποτέλεσε έναν ιδιαίτερα έντονο παράγοντα πρόκλησης υπότασης. Παράταση της μετεγχειρητικής παραμονής στο νοσοκομείο ή ακόμα και θάνατος μετεγχειρητικά ήταν συχνότερος στους ασθενείς που εμφάνισαν μετεγχειρητικά υπόταση μετά την εισαγωγή στην αναισθησία παρά στην ομάδα ασθενών που δεν εμφάνισε. Ωστόσο, η χρήση της προποφόλης αυτή καθ' αυτή δεν σχετίστηκε με αύξηση της θνητότητας (Reich, et al., 2005). Περιορισμένες πληροφορίες δείχνουν ότι 0.5mg/kg κεταμίνης μπορεί να παρεμποδίσει την μείωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων μετά από χορήγηση εισαγωγής με προποφόλη, μόνο ή σε συνδυασμό με φεντανύλη (1μg/kg) (Goh, et al., 2005).

Κατά τη διατήρηση αναισθησίας, με έγχυση προποφόλης, η συστολική αρτηριακή πίεση ελαττώνεται σε επίπεδα 20 έως 30% μικρότερα από αυτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία. Σε ασθενείς που τους επιτράπηκε να αναπνέουν ατμοσφαιρικό αέρα κατά τη διάρκεια διατήρησης έγχυσης προποφόλης 100μg/kg/min, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση στις συστηματικές περιφερικές αντιστάσεις (30%), αλλά ο καρδιακός ρυθμός και το stroke index παραμείναν αναλλοίωτα. Σε ασθενείς που χορηγήθηκε προνάρκωση ταυτόχρονα με την έγχυση προποφόλης (54 μg/kg/min και 108μg/kg/min) και συγχωρηγήθηκε N<sub>2</sub>O για την διατήρηση της αναισθησίας κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις δεν ελαττώθηκαν σημαντικά σε σχέση με αυτές πριν την αναισθησία αλλά η καρδιακή παροχή και ο όγκος παλμού βρέθηκαν ελαττωμένες.

Το φαινόμενο αυτό πιθανότατα εξηγείται από την παρατήρηση ότι η έγχυση προποφόλης προκαλεί δοσοεξαρτώμενη ελάττωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, αμβλύνοντας την αντανακλαστική ανταπόκριση στην υπόταση. Παρουσία υπερκαπνίας η αντανακλαστική συμπαθητική αντίδραση φαίνεται να διατηρείται καλύτερα (Ebert & Muzi, 1994). Η αύξηση του ρυθμού χορήγησης προποφόλης από τα 54 στα 108 μg/kg/min (συγκέντρωση προποφόλης αίματος από 2.1 έως 4.2μg/ml) προκαλεί μόνο μία ελαφρά μεγαλύτερη ελάττωση στην αρτηριακή πίεση (-10%). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στο πλάσμα μετά από χορήγηση άπαξ δόσης (bolus dose) είναι σημαντικά υψηλότερες από ότι οι συγκεντρώσεις που παρατηρούνται με τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης.

Επειδή, οι βρογχοδιασταλτικές και οι κατασταλτικές για το μυοκάρδιο δράσεις της προποφόλης φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενες, η ελάττωση στην αρτηριακή πίεση η

οποία προκαλείται από την προποφόλη κατά τη φάση της συνεχούς έγχυσης (διατήρηση της αναισθησίας) είναι πολύ μικρότερη από αυτή που παρατηρείται μετά τη χορήγηση δόσης για την εισαγωγή στην αναισθησία.

Όταν η προποφόλη συγκρίνεται με την μιδαζολάμη για την καταστολή μετά από στεφανιαία υπεραϊμάτωση, η προποφόλη φαίνεται ότι είχε σαν αποτέλεσμα 17% λιγότερο συχνή εμφάνιση ταχυκαρδίας, 28% λιγότερο συχνή εμφάνιση υπέρτασης και 17% συχνότερη εμφάνιση υπότασης. Οι διαφορές αυτές, στις αιμοδυναμικές μεταβλητές, είχαν σαν αποτέλεσμα την μη εμφάνιση διαφοράς στον αριθμό βαρύτητας ή ισχαιμικών επεισοδίων μεταξύ των δύο ομάδων. Μια έγχυση προποφόλης, έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική ελάττωση στην μυοκαρδιακή αιματική ροή, και στην μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου (Larsen, et al., 1988; Stephan, et al., 1986). Ένα εύρημα το οποίο, υποθέτει ότι η συνολική αναλογία μυοκαρδιακής παροχής οξυγόνου προς συνολική απαίτηση οξυγόνου διατηρείται.

Η καρδιοπροστατευτική δράση της προποφόλης σε σύγκριση με τα πτητικά αναισθητικά σε ασθενείς που υπόκεινται σε χειρουργείο καρδιάς με, ή χωρίς καρδιοπνευμονική παράκαμψη είναι λιγότερο μελετημένη. Σε δύο μεγάλες μελέτες που συγκρίνουν την προποφόλη με το σεβοφλουράνιο σε ασθενείς που υπόκεινται σε χειρουργείο καρδιάς, η μετεγχειρητική τροπονίνη φάνηκε να είναι χαμηλότερη και η αιμοδυναμική λειτουργία καλύτερη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σεβοφλουράνιο (Conzen, et al., 2003; Tritapepe, et al., 2007).

Σε μελέτη που συνέκρινε την χορήγηση δεσφλουρανίου με προποφόλη σε ασθενείς που υπόκεινται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη χωρίς την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας φάνηκε να υπάρχουν παρόμοια αποτελέσματα (Guarracino, et al., 2006). Σε αντίθεση σε άλλη μελέτη, η χορήγηση υψηλής δόσης προποφόλης (120  $\mu\text{g}/\text{kg min}$ ), χαμηλής δόσης προποφόλης (60  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) η σεβοφλουρανίου κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας και κατά την διάρκεια του χειρουργείου έδειξε ότι τα επίπεδα τροπονίνης είναι βελτιωμένα, και εν γένει υπήρχε καλύτερη αιμοδυναμική λειτουργία στους ασθενείς που χορηγήθηκε μεγάλη δόση προποφόλης σε σχέση με την ομάδα ασθενών που χορηγήθηκε σεβοφλουράνιο ή χαμηλή δόση προποφόλης (Xia, et al., 2006). Η μελέτη αυτή μπορεί να υποδεικνύει ότι η ύπαρξη καρδιοπροστατευτικής δράσης προποφόλης είναι δοσοεξαρτώμενη αλλά χρήζει επιβεβαίωσης.



Ο καρδιακός ρυθμός, μπορεί να αυξηθεί (Stephan, et al., 1986), να ελαττωθεί (Patrick, et al., 1985) ή να παραμείνει αμετάβλητος (Vermeyen, et al., 1987) όταν η διατήρηση της αναισθησίας γίνεται με προποφόλη. Το μέγεθος της υπότασης, η ικανότητα του ασθενούς να αντιρροπήσει την υπόταση αυτή και η ταυτόχρονη χρήση οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου είναι πιθανότατα οι πιο σημαντικοί παράγοντες στον καθορισμό του τι θα συμβεί στον καρδιακό ρυθμό.

### *1.1.8. Άλλες Δράσεις της Προποφόλης*

Η προποφόλη, με την θειοπεντάλη, δεν αυξάνει τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλείται από τους νευρομυϊκούς αποκλειστές. Η προποφόλη δεν έχει κάποια επίδραση στην προκλητή ηλεκτρομυογραφία. Ωστόσο ικανοποιητικές συνθήκες για διασωλήνωση μετά από την χορήγηση μόνο προποφόλης έχουν αναφερθεί (McKeating, et al., 1988). Η προποφόλη δεν προκαλεί κακοήγη υπερθερμία και αποτελεί κατάλληλη προϋπόθεση στους ασθενείς που πάσχουν από αυτή τη νόσο (Denborough & Hopkinson, 1988).

Μετά από μία χορήγηση προποφόλης ή από παρατεταμένη έγχυση δεν επηρεάζεται η σύνθεση κορτικοστεροειδών, ή η φυσιολογική ανταπόκριση στη διέγερση με αδρενοκορτικοτροπικό τρόπο (ACTH ορμόνη) (Hemelrijck, et al., 1995). Η προποφόλη και το γαλακτώδες διάλυμα στο παρασκεύασμα στο οποίο χορηγείται δεν φαίνεται να αλλοιώνουν την ηπατική αιματολογική ή ινωδολυτική λειτουργία.

Η χορήγηση λιπιδίων, αυτή καθεαυτή, έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων *in vitro* (Aviram & Deckelbaum, 1989), αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις στα σκευάσματα προποφόλης τα οποία κυκλοφορούν έχουν αναφερθεί σε τουλάχιστον ένα μικρό αριθμό ασθενών η ανοσοτροποποιητική αντίδραση αφορούσε αμιγώς την προποφόλη και όχι το λιπιδικό γαλάκτωμα. Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών που εμφανίζουν την αναφυλακτοειδή αυτή αντίδραση στην προποφόλη είχαν προηγούμενο ιστορικό αντιδράσεων αλλεργικών. Σε ασθενείς με αλλεργίες σε πολλά φάρμακα, η προποφόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (Laxenaine, et al., 1992), ενώ η προποφόλη μόνη της διαλυμένη σε σκεύασμα *intralipid* δεν προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης (Doenicke, et al., 1985).

Η προποφόλη, επίσης έχει ισχυρή αντιεμετική δραστηριότητα ακόμη και σε χαμηλές (υπουπνωτικές) δόσεις. Έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την αντιμετώπιση της

μετεγχειρητικής ναυτίας όταν δίνεται σε bolus δόση 10 mg (Borgeat, et al., 1992). Η μέση συγκέντρωση προποφόλης, η οποία σχετίζεται με αντιεμετική δραστηριότητα, ήταν 343 ng/ml (Gan et al., 1997). Τα επίπεδα αυτά, προποφόλης, μπορούν να επιτευχθούν με μία δόση προποφόλης 10 έως 20 mg και στη συνέχεια με σταθερή έγχυση 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Η προποφόλη όταν χρησιμοποιήθηκε σαν αναισθητικό διατήρησης αναισθησίας κατά τη διάρκεια χειρουργείου μαστού, φάνηκε να είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη χορήγηση 4mg ονδανσετρόνης, όταν χορηγήθηκε σαν προφύλαξη για μετεγχειρητική ναυτία και εμετό. Στην ίδια μελέτη η έγχυση προποφόλης για διατήρηση αναισθησίας φάνηκε να έχει ανώτερη δράση σε σχέση με την προσθήκη προποφόλης μόνη της κατά το τέλος της επέμβασης (τεχνική sandwich) (Gan, et al., 1996).

Πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα παρουσιάζονται και με τη χορήγηση προποφόλης σε σταθερή έγχυση (17  $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ ). Σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με υποπνωτικές δόσεις η προποφόλη απαλύνει τον χολοστατικό κνησμό και φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματική όσο η ναλοξόνη στην αντιμετώπιση του κνησμού που προκαλείται από την χορήγηση απιοειδών στο νωτιαίο μυελό (Saiah, et al., 1994), παρότι αυτή η δράση προποφόλης δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες.

Η χορήγηση προποφόλης έχει επίσης σχετιστεί με εμφάνιση παγκρεατίτιδας και φαίνεται να σχετίζεται με την υπερτριγλυκεριδαίμια. Είναι συνήθως σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που έχουν μεγαλύτερη παραμονή στην μονάδα εντατικής θεραπείας και ελάμβαναν προποφόλη για μεγαλύτερο διάστημα. Η παρακολούθηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων, όταν η προποφόλη χρησιμοποιείται για μεγάλα χρονικά διαστήματα, σε υψηλούς ρυθμούς χορήγησης, συνεχούς έγχυσης και ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται τακτικά (Devlin, et al., 2005).

Η προποφόλη ελαττώνει την χημειοτακτικότητα των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων, αλλά δεν επηρεάζει την φαγοκύτωση και την κινητικότητα τους. Η δράση αυτή έρχεται σε αντίθεση με αυτή της θειοπεντάλης, η οποία αναστέλλει όλες αυτές τις χημειοτακτικές ανταποκρίσεις (Skoutelis, et al., 1994). Η προποφόλη αναστέλλει την φαγοκυττάρωση και την εξολόθρευση του *S. Aureus* και της *E. Coli* (Krumholz, et al., 1994). Τα ευρήματα αυτά, είναι ιδιαίτερα σημαντικά, σε συνδυασμό με την παρατήρηση αυξημένου ποσοστού απειλητικών για τη ζωή συστηματικών λοιμώξεων σχετιζόμενες με τη χρήση προποφόλης (Bennett, et al., 1995).

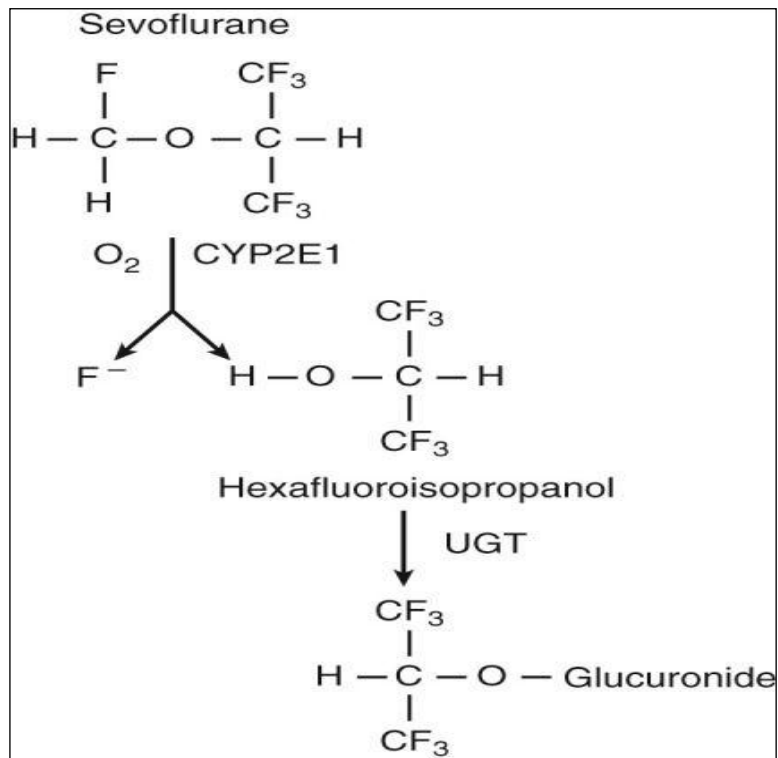
Στα νοσοκομεία ωστόσο, που παρατηρήθηκαν οι λοιμώξεις αυτές, τα ίδια τα ανοιγμένα φιαλίδια και οι σύριγγες στις οποίες χορηγήθηκε προποφόλη είχαν θετικές μικροβιακές καλλιέργειες για τους συγκεκριμένους μικροοργανισμούς. Το intralipid που χρησιμοποιείται σαν διαλύτης για την προποφόλη, αποτελεί ένα άριστο μέσο μικροβιακής καλλιέργειας. Η προσθήκη sodium EDTA έγινε στα πλαίσια της προσπάθειας να καθυστερήσει αυτή η βακτηριακή ανάπτυξη, ωστόσο η τεχνική που χρησιμοποιείται θα πρέπει να ακολουθείται αυστηρά.

## **1.2. Σεβοφλουράνιο**

Το σεβοφλουράνιο περιγράφηκε πρώτα το 1972 (Wallin, et al., 1972; Wallin, at al., 1975) και κυκλοφόρησε για κλινική χρήση στην Ιαπωνία το 1990 στη Γερμανία το 1995 και στις ΗΠΑ το 1996. Η χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα (μόνο το δεσφλουράνιο και το πρωτοξείδιο του αζώτου επιδεικνύουν χαμηλότερη) έχει σαν αποτέλεσμα την ταχεία εισαγωγή και αφύπνιση από την αναισθησία (γρήγορο wash-in και wash-out στο αίμα). Αυτό το καθιστά φάρμακο εκλογής για την εισπνευστική εισαγωγή στην αναισθησία, π.χ. στην παιδιατρική αναισθησία και καθιστά εφικτή την ταχύτερη ανάνηψη από την αναισθησία, σε σύγκριση με τα παραδοσιακά πτητικά αναισθητικά (αλοθάνιο, ενφλουράνιο και ισοφλουράνιο).

### ***1.2.1. Φυσικοχημικές Ιδιότητες Σεβοφλουρανίου***

Το σεβοφλουράνιο είναι άχρωμο, πτητικό και μη εύφλεκτο υγρό με μία χαρακτηριστική ήπια οσμή που θυμίζει αιθέρα. Χημικά είναι πολυφθωριομένος μεθυλ-ισοπροπυλαιθέρας (Γράφημα 4).



**Γράφημα 4.** Δομή του Σεβοφλουρανίου

Η πιο χαρακτηριστική κλινική διαφορά σε σύγκριση με τα παλιότερα πτητικά αναισθητικά είναι ότι θέσεις δέσμευσης του άνθρακα δεσμεύονται μόνο με φθόριο. Το σεβοφλουράνιο είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου έχει σημείο βρασμού τους 58,6 °C και πίεση ατμών τα 157 mmHg. Κατά συνέπεια, το σεβοφλουράνιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε τυπικούς εξατμιστήρες (Pate & Goa, 1996). Έχοντας συντελεστή διαλυτότητας αίματος αερίου (blood/gas) 0.69, το σεβοφλουράνιο είναι λιγότερο διαλυτό από τα άλλα πτητικά αναισθητικά, αλλά πιο διαλυτό από το δεσφλουράνιο [0,42] ή το πρωτοξείδιο του αζώτου [0,47] (Eger, 1994).

Η διαλυτότητα στο αίμα του σεβοφλουρανίου δεν εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς (Malviya & Lerman, 1990). Η αναισθητική ισχύς του σεβοφλουρανίου υπολογίζεται με βάση την ελάχιστη κυψελδική συγκέντρωση (MAC) η οποία, σε σταθερή κατάσταση αναισθησίας προκαλεί ακινησία στο 50% των ασθενών οι οποίοι δέχονται επώδυνο ερέθισμα ((Forster & Dudziak, 1997). Η MAC του σεβοφλουρανίου είναι 50% περίπου λιγότερη από του ισοφλουρανίου, αλλά και τριπλάσια από του δεσφλουρανίου και είναι 1.7 – 2.05 % (Forster & Dudziak, 1997).

Η διαλυτότητα του σεβοφλουρανίου στα πλαστικά στο PVC ή στις σωληνώσεις που χρησιμοποιούνται στις αναισθησιολογικές συσκευές είναι χαμηλότερη απ' αυτή των παλαιότερων πτητικών αναισθητικών (Targ, et al., 1989). Κλινικά, η φαρμακοκινητική του σεβοφλουρανίου, δεν επηρεάζεται από την διαλυτότητα στα υλικά αυτά. Όπως και στα υπόλοιπα πτητικά αναισθητικά, η MAC ελαττώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία ή με την ταυτόχρονη χρήση πρωτοξειδίου του αζώτου (N<sub>2</sub>O) (Bito, et al., 1997) ή οπιοειδών (Bito, et al., 1997). Στα παιδιά, η επίδραση του N<sub>2</sub>O στη MAC του σεβοφλουρανίου, είναι ανάλογη με τη συγκέντρωσή του (60% N<sub>2</sub>O ελαττώνει την MAC κατά 24% σε σύγκριση με την MAC όταν χορηγείται καθαρό οξυγόνο (Frink, et al., 1992).

Η MAC-awake (η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση η οποία καταργεί την φυσιολογική ανταπόκριση σε προφορική εντολή (Ketoh & Ikeda, 1992) κυμαίνεται από 0.6 έως 0.68%. Η διάρκεια της αναισθησίας δεν επηρεάζει την MAC ή την MAC-awake (Kimura, et al., 1994; Yasuda, et al., 1991b). Ερχόμενος σε επαφή με αλκαλικούς απορροφητήρες διοξειδίου του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) (κυρίως soda lime και bara lime) το σεβοφλουράνιο διασπάται (Yasuda, et al., 1991a; Yasuda, et al., 1991b; Saito, et al., 1995; Shiraishi & Ikeda, 1990; Doi, et al., 1993; Baum, et al., 1997; Sigston & Jenkins, 1997; Yurino & Kimura, 1993).

Το πιο σημαντικό προϊόν της διάσπασης του σεβοφλουρανίου είναι ο φλορομεθυλ-2,2-διφθορο-1-(τριφθορομεθυλ), βινύλ-αιθέρας (CF<sub>2</sub>= (CF<sub>3</sub>) OCH<sub>2</sub>F (Compound A-Συστατικό A). Το Compound A, αναφέρεται ότι είναι νεφροτοξικό σε μελέτες σε αρουραίους (Gonsowski, et al., 1994; Kharasch, et al., 1994; Keller & Callan, 1995), αλλά υπάρχει ακόμη διαμάχη για το εάν, αυτό, έχει ισχύ σε ανθρώπους. Ο ρυθμός με τον οποίο οι απορροφητήρες CO<sub>2</sub> διασπών το σεβοφλουράνιο, εξαρτάται από τη συγκέντρωση του αναισθητικού (παρότι ο ρυθμός διάσπασης ελαττώνεται, όσο η ροή φρέσκων αερίων αυξάνεται), τη θερμοκρασία του απορροφητήρα CO<sub>2</sub> (η οποία με τη σειρά της εξαρτάται από την ποσότητα του CO<sub>2</sub> που περνά από τη συσκευή απορρόφησης) (Nishiyama, et al., 1995; Carpenter, et al., 1986; Lockhart, et al., 1991; Carpenter, et al., 1987; Eger, et al., 1998; Eger, 1963) και το περιεχόμενο σε νερό των απορροφητήρων CO<sub>2</sub> (π.χ. είναι πολύ ταχύτερη σε ξηρή απ ότι υγρή soda lime η barium hydroxide lime) (Schwilden, et al., 1990).

Κατά συνέπεια, στα παιδιά, λόγω της χαμηλής ποσότητας CO<sub>2</sub> στα εκπνεόμενα αέρια η παραγωγή Compound A είναι ελάχιστη. In vivo και in vitro μελέτες δείχνουν ότι το σεβοφλουράνιο διασπάται 4 έως 5 φορές πιο γρήγορα με την χρήση barium hydroxide lime από soda lime (Schwilden, et al., 1990). Η ποσότητα CO που μπορεί να παραχθεί από τη

διάσπαση του σεβοφλουρανίου είναι αμελητέα, σε σύγκριση με άλλα πτητικά αναισθητικά, όπως το δεσφλουράνιο. Σε μελέτες, έχει φανεί, ότι, η αναισθησία σε ασθενείς με τη χρήση μάλιστα ξηρών απορροφητήρων CO<sub>2</sub> παράγει ποσότητες CO, οι οποίες δεν είναι καν ανιχνεύσιμες.

### ***1.2.2. Φαρμακοκινητική Σεβοφλουρανίου***

Η μέτρηση των συγκεντρώσεων σεβοφλουρανίου στα βιολογικά υγρά, στους ιστούς και στα διάφορα τμήματα των αναισθητικών κυκλωμάτων, καθώς και στα τμήματα εισπνεόμενων και εκπνεόμενων αερίων μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση χρωματογραφίας αερίων ταυτόχρονα ή όχι με φασματομετρία μάζας (Munday, et al., 1996; Wong & Lerman, 1992; Forster, et al., 1997; Holaday & Smith, 1981; Ni, et al., 1993), καθώς και <sup>19</sup>F ή <sup>31</sup>P φασματομετρία μαγνητικής τομογραφίας (Naito, et al., 1991; Stern, et al., 1990; Xu., et al., 1995). Οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του σεβοφλουρανίου στα ούρα και το πλάσμα έχουν προσδιοριστεί ποσοτικά με τη χρήση ηλεκτροδίων συγκεκριμένων ιόντων (Allison, et al., 1995; Kharash, et al., 1995; Shiraishi, et al., 1990), καθώς και χρωματογραφία ανταλλαγής ιόντων (Davidkova, et al., 1987) ή χρωματογραφία αέρα (Kharasch, et al., 1995).

### ***1.2.3. Πρόσληψη Σεβοφλουρανίου***

Ο χαμηλός συντελεστής διαλυτότητας αίματος: αερίου του σεβοφλουρανίου ισοδυναμεί με ταχεία πρόσληψη και εξουδετέρωση του αναισθητικού (Kennedy & Lonecker, 1990). Σε μελέτη υγιών ασθενών, φάνηκε ότι 30 λεπτά μετά την εισαγωγή στην αναισθησία το κυψελιδικό (wash-in) του σεβοφλουρανίου (ο ρυθμός με τον οποίο το ποσοστό τελοεκπνευτικής συγκέντρωσης σεβοφλουρανίου πλησιάζει την εισπνεόμενη συγκέντρωση ( $F_A/F_i = 0.85$ ) ήταν πιο γρήγορος, από αυτόν που υπήρχε με τα υπόλοιπα πτητικά αναισθητικά (εκτός από το N<sub>2</sub>O και το δεσφλουράνιο).

#### **1.2.4. Κατανομή και Εξουδετέρωση Σεβοφλουρανίου**

Ένα μοντέλο πέντε (5) διαμερισμάτων χαρακτηρίζει την κατανομή και την έκπλυση (την κάθαρση, ή το ρυθμό ελάττωσης της εισπνεόμενης συγκέντρωσης ) του σεβοφλουρανίου (Yasuda, et al., 1991). Τα πέντε αυτά διαμερίσματα απαρτίζονται από τους πνεύμονες , την ομάδα οργάνων με πλούσια αιμάτωση, τους μυς, το λιπώδη ιστό, που γειτνιάζει στα όργανα με πλούσια αιμάτωση και το περιφερικό λίπος. Όπως παρατηρήθηκε και με το δισφλουράνιο, η εκτιμώμενη κατανομή του σεβοφλουρανίου στους ιστούς γενικά δεν διαφέρει σημαντικά από το ισοφλουράνιο με τους μύες να δέχονται τη μεγαλύτερη αναλογία των παραγόντων αυτών.

Η "έκπλυση" ενός αναισθητικού παράγοντα επηρεάζεται από τη διαλυτότητα του στο αίμα, (όπως και η πρόσληψη του) και κατά συνέπεια παράγοντες με χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα είναι πιθανότερο να έχουνε γρήγορη έκπλυση από τους ιστούς. Τις πρώτες δύο ώρες μετά από τη διακοπή της αναισθησίας η έκπλυση του σεβοφλουρανίου είναι περίπου 1.6 φορές πιο γρήγορη από του ίσοφλουρανίου, ενώ το δεσφλουράνιο εξουδετερώνεται 2 με 2.5 φορές πιο γρήγορα από το ισοφλουράνιο (Yasuda, et al., 1991). Άρα δύο ημέρες μετεγχειρητικά η εκπνεόμενη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου προς την εκπνεόμενη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου την ώρα της διακοπής της αναισθησίας είναι 2 με 3 φορές μικρότερη από αυτή που παρατηρείται με το ισοφλουράνιο. Το σεβοφλουράνιο κατά συνέπεια αποβάλλεται γρηγορότερα από το ισοφλουράνιο παρά το μεγαλύτερο συντελεστή αίματος ιστών που έχει.

Συνολικά, παρότι η Fa προς FaO για το σεβαφλουράνιο, ελαττώνεται πιο γρήγορα από ότι για το ισοφλουράνιο, η αποβολή από άλλους ιστούς του σώματος είναι παρόμοια και για τους δύο παράγοντες. Στην κλινική πρακτική, η ταχεία "έκπλυση" του σεβοφλουρανίου είναι ξεκάθαρη από το σημαντικά μικρότερο χρόνο που απαιτείται (43 versus 207 λεπτά ), ώστε η τελοεκπνευστική συγκέντρωση να ελαττωθεί 50% μετά τη διακοπή της αναισθησίας σε σχέση με το αλοθάνιο (Epstein, et al., 1995).

Η μέση συνολική κάθαρση του σεβοφλουρανίου είναι όμοια με αυτή του ισοφλουρανίου (3.6 L/min) και η μέση πνευμονική αποβολή και των δύο παραγόντων είναι επίσης παρόμοια (3.58 versus 3.62L/min.). Οι συνολικές διαδερμικές απώλειες (οι συνδυασμένες απώλειες κατά το wash in και το wash out) του σεβοφλουρανίου, όπως και με τους υπόλοιπους εκπνευστικούς παράγοντες είναι πολύ λίγες, ώστε να επηρεάσουν το συνολικό νευροκινητικό προφίλ ή την ανάνηψη των ασθενών από την αναισθησία (Lockhart, et al., 1991).

### *1.2.5. Μεταβολισμός Σεβοφλουρανίου*

Για τον εντοπισμό *in vivo* δεικτών της μεταβολής των φθοριωμένων αιθέρων, όπως το σεβοφλουράνιο χρησιμοποιούνται οργανικοί και ανόργανοι φθοριούχοι μεταβολιστές στο αίμα και τα ούρα (Akata, et al., 1995). Το σεβοφλουράνιο υπόκειται σε περιορισμένο ηπατικό μεταβολισμό, όπως φαίνεται από αυξήσεις στα οργανικά και ανόργανα επίπεδα φθορίου, στον ορό και τα ούρα υγείων εθελοντών (Fugii, et al., 1987; Frick, et al., 1994), καθώς και χειρουργικών ασθενών (Matsumura, et al., 1994), μετά από έκθεση σε αυτό. *In vitro* (Kharasch & Thummel, 1993) και *in vivo* (Frink, et al., 1992) μελέτες δείχνουν ότι το κυτόχρωμα P450 (CYP) 2 E 1 είναι το κατά κύριο λόγο υπεύθυνο για τη κατάλυση της αποφθορίωσης του σεβοφλουρανίου.

Ο *in vivo* μεταβολισμός του σεβοφλουρανίου είναι δοσοεξαρτώμενος (Frink, 1993; Frink, et al., 1992; Malan, et al., 1994) συνολικά 1 έως 5 % από τη συνολική δόση που απορροφάται μεταβολίζεται (Kharasch, et al., 1995), συγκρινόμενη με το 75% του μεθοξυφλουρανίου (Carpenter, et al., 1986), το 46% του αλοθανίου, το 2.4 έως 8% ενφλουρανίου (Chase, et al., 1971). Ο ηπατικός μεταβολισμός του σεβοφλουρανίου απελευθερώνει ανόργανα ιόντα φθορίου (F<sup>-</sup>) (112) και το κατά κύριο λόγο οργανικό παραπροϊόν χεξαφθοροισοπροπανώλη (HFIP εικόνα 12) (Fujii, et al., 1987; Wallin, et al., 1975), η οποία αποτελεί το 82% του συνόλου των οργανικών φθοριομένων μεταβολιτών. Στους ανθρώπους το HFIP υπόκειται σε γλυκουρονίωση αμέσως μετά το σχηματισμό του και τα συζευγμένα γλυκουρανίδια κατά κύριο λόγο απεκκρίνονται στα ούρα. (Martis, et al., 1981). Η κορυφή στην απέκκριση από τα ούρα του HFIP γλυκορονιδίου, το οποίο έχει χρόνο ημίσειας ζωής απέκκρισης 55 ώρες, εμφανίζεται τις πρώτες 12 ώρες μετά τη διακοπή της χορήγησης αναισθησίας με σεβοφλουράνιο (Kikuchi, et al., 1987). Δυο έως έξι μέρες μετά την αναισθησία με σεβοφλουράνιο ελάχιστο ή καθόλου από το μεταβολίτη αυτό δε βρίσκεται στο πλάσμα.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του φθόριο F<sup>-</sup> μεταβολίτη έχει επίσης μελετηθεί εκτενώς (Goldberg, et al., 1995). Η διάρκεια της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο έχει ελάχιστη επίδραση στα επίπεδα φθορίου. Σε μία μελέτη 15 ασθενών ο ρυθμός ελάττωσης των επιπέδων ιόντων φθορίου στον ορό για μία περίοδο 20 ωρών μετά την αναισθησία δεν διέφερε σημαντικά μετά από αυτό που εμφανίστηκε μετά από μακράς διάρκειας αναισθησία, επίσης η ημιζωές στα ιόντα φθορίου ήτανε παρόμοιες. Το σεβοφλουράνιο



υπόκειται σε ελάχιστη νεφρική αποθροίωση, αυτό φάνηκε σε *in vitro* μελέτες κατά τις οποίες τα ιόντα φθορίου παραγόταν σε ρυθμό 0.05nm/mg/hr, από ανθρώπινα νεφρικά μικροσωμάτια σε σχέση με 4nm/mg/hr από μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος. Αυτή η απουσία σημαντικού ενδονεφρικού μεταβολισμού του σεβοφλουρανίου, φαίνεται να είναι η κυρίαρχη αιτία για την έλλειψη νευροτοξικότητας μετά τη χρήση του, παρά τα αυξημένα επίπεδα πλάσματος ιόντων φθορίου σε σύγκριση με αυτά μετά από αναισθησία με μεθοξυφλουράνιο.

#### ***1.2.6. Φαρμακοδυναμικά Χαρακτηριστικά Σεβοφλουρανίου***

Η στόχοι για την δράση των αναισθητικών σε μοριακό επίπεδο φαίνεται να είναι υποδοχείς πρωτεΐνης περισσότερο από ότι φαίνεται να είναι λιπιδικές μεμβράνες (Franks & Lieb, 1994). Οι παράγοντες που προκαλούν γενική αναισθησία, επίσης, τροποποιούν ενδοκυτταρική δραστηριότητα, η οποία μπορεί ή μπορεί και να μην συνεισφέρει κάτι το οποίο μπορεί ή μπορεί και να μην συνεισφέρει στην κατάσταση την επονομαζόμενη ως γενική αναισθησία (Kosk-Kosicka & Roszczynska, 1993; Ogasawara, et al., 1995). Η τροποποίηση φαρμακοδυναμικών υποδοχέων όπως, τον A τον υποδοχέα του Γ αμυνοβουτυρικού οξέος, φαίνεται, επίσης να αποτελεί συστατικό της επονομαζόμενης αναισθητικής δράσης (Harris, et al., 1993; Moody, 1995). Ακόμη και σήμερα, ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός υπεύθυνος για την γενική αναισθησία παραμένει ανεπαρκώς αποσαφηνισμένος.

Όπως και με άλλους πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες (Marshall & Longnecker, 1990; Eger, 1994), το σεβοφλουράνιο επηρεάζει διάφορα συστήματα συμπεριλαμβανομένου του Κ.Ν.Σ, του καρδιαγγειακού συστήματος, του αναπνευστικού συστήματος και της νευρομυϊκής δραστηριότητας. Γενικά οι δράσεις αυτές είναι δόσοεξαρτώμενες, κατασταλτικές και παρόμοιες με αυτές του δεσφλουρανίου, του ισοφλουρανίου και του αλωθανίου.

### ***1.2.7. Επιδράσεις Σεβοφλουρανίου στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα***

Μελέτες σε ζώα επιβεβαιώνουν ότι, το σεβοφλουράνιο παράγει μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση στην ενδοκράνιο πίεση και μια ελάττωση στην εγκεφαλική αγγειακή αντίσταση, η οποία υποδηλώνει αγγειοδιασταλτική εγκεφαλική δράση (Conzen, et al., 1992; Crawford, et al., 1992; Manolar, 1986). Υποκαπνικές συνθήκες (σε σκύλους), ωστόσο η ICP δεν φαίνεται να αυξάνεται, αλλά να εμφανίζεται μόνο μία δοσοεξαρτώμενη ελάττωση στην εγκεφαλική πίεση άρδευσης (Takahashi, et al., 1993). Σε υποκαπνικούς ασθενείς με υπερεσκιμυελιακές επεξεργασίες μια MAC σεβοφλουρανίου διευκόλυνε την επίτευξη διατήρησης ICP εντός 5mmHg από το best line των ασθενών πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (Ebert, et al., 1995).

Σε χειρουργικούς ασθενείς με ισχαιμική εγκεφαλική νόσο, οι οποίοι δέχτηκαν αναισθησία με σεβοφλουράνιο φάνηκε ότι η εγκεφαλική αιματική ροή δεν επηρεάστηκε από αλλαγές στη μέση αρτηριακή πίεση (89 έως 113mmHg) (Kitaguchi, et al., 1993), παρότι ήταν 34% χαμηλότερη από ότι σε ξύπνιους ασθενείς (Kuriyama, et al., 1981). Η μέση εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) αυξήθηκε (από 22 σε 37ml/100gr/min) με αυξήσεις όταν παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη μέση αρτηριακή πίεση διοξειδίου του άνθρακα (PACO<sub>2</sub>) από 36 σε 46mmHg κατά τη διάρκεια αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, το οποίο είναι ενδεικτικό διατήρησης της αιματικής εγκεφαλικής ροής και της ανταπόκρισης της σε αλλαγές στην PACO<sub>2</sub>.

Ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου (O<sub>2</sub>) σε ασθενείς με ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσο ήταν 1.34ml/100gr/min κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, ενώ σε ξύπνιους ασθενείς φάνηκε να είναι 2.81ml/100gr/min. Το σεβοφλουράνιο, άρα, φαίνεται να προκαλεί ελάττωση στο μεταβολικό μεταβολισμό. Σε γάτες, σε νορμοκαπνικές συνθήκες CMRO<sub>2</sub> ήταν ανεπηρέαστη από τη χορήγηση σεβοφλουρανίου (έως 4 mac) σε υποκαπνικές συνθήκες ωστόσο ελαττώνεται πάνω από 50% σε επίπεδα 2 mac (Kitaguchi, et al., 1993).

### ***1.2.8. Ηλεκτροεγκεφαλογραφική Επίδραση Σεβοφλουρανίου***

Η αλογονομένοι αιθέρες έχουν ένα εύρος δράσεων στην ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα. Το σεβοφλουράνιο προκαλεί δοσοεξαρτώμενες αλλαγές στο ανθρώπινο

ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, (ERG ΗΕΓ), οι οποίες είναι γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται με το δεσφλουράνιο ή το ισοφλουράνιο (Kameyama, 1994; Rampil, et al., 1991; Rampil, et al., 1988). Σε ζώα το σεβοφλουράνιο κατέστειλε την δραστηριότητα του ΗΕΓ σε δόσεις μεγαλύτερες, ή ίσες του ενός mac (Osawa, et al., 1994; Scheller, et al., 1990) και δεν σχετίστηκε με την εμφάνιση επιληπτικής δραστηριότητας σε συγκεντρώσεις έως 2.5 mac υπό νορμοκαπνικές ή υποκαπνικές συνθήκες, ακόμη και παρουσία ακουστικών ερεθισμάτων.

Σε ανθρώπους με δόσεις από 0.5 έως 1.5 mac η δοσοεξαρτώμενη καταστολή των σωματοαισθητικών προκλήτων δυναμικών που προκαλεί το σεβοφλουράνιο, είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται από το ισοφλουράνιο, παρά από το ινφλουράνιο (Nishiyama & Ito, 1993). Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι παρά τη δοσοεξαρτώμενη καταστολή της φλοιϊκής νευρωνικής δραστηριότητας, οι αισθητικές πληροφορίες μπορεί να υφίστανται επεξεργασία σε χαμηλό βάθος αναισθησίας με σεβοφλουράνιο.

### ***1.2.9. Επίδραση Σεβοφλουρανίου στο Καρδιαγγειακό***

Η δράση του σεβοφλουρανίου στο καρδιαγγειακό σύστημα γενικά έχει χαρακτηριστικά τα οποία θυμίζουν, πλην λίγων εξαιρέσεων, αυτά του δεσφλουρανίου και του ισοφλουρανίου (Malan, et al., 1995; Kikura & Ikeda, 1993). Σε δόσεις μεγαλύτερες από ένα mac, η χορήγηση σεβοφλουρανίου δεν προκαλεί τόσο εμφανή ταχυκαρδία όσο η χορήγηση ενός mac ισοφλουρανίου (Kikura & Ikeda, 1993; Kasuda, et al., 1990; Yli-Hankala, et al., 1993). Η χορήγηση σεβοφλουρανίου σε δόσεις από 0.4 έως 1.2 mac (σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς χωρίς προαναισθητική χορήγηση απιοειδών ή άλλων φαρμάκων), έχει συσχετιστεί με σταθερό και χαμηλό ετεροκαρδιακό ρυθμό από ότι με το ισοφλουράνιο (Ebert, et al., 1995; Frink, et al., 1992; Johnston, et al., 1976). Η προσθήκη προνάρκωσης με απιοειδή ελαχιστοποιεί τις διαφορές στις επιδράσεις στο καρδιακό ρυθμό μεταξύ των δύο αυτών παραγόντων.

Σε αντίθεση με το αλοθάνιο και το ενφλουράνιο (Johnston, et al., 1976), το σεβοφλουράνιο δεν επηρεάζει την ευαισθησία του μυοκαρδίου στην επινεφρίνη (Navarro, et al., 1994). Κατά τη διάρκεια αναισθησίας με σεβοφλουράνιο δεν παρατηρήθηκαν πρόωρες κοιλιακές συστολές με δόσεις επινεφρίνης μικρότερες των 5μg/kg. Δόσεις πάνω από 5μg/kg προκάλεσαν μεγαλύτερες ίσες με 3 πρόωρες κοιλιακές συστολές σε λιγότερους ασθενείς

όταν ελάμβαναν αναισθησία με σεβοφλουράνιο παρότι σε ασθενείς που λάμβαναν αναισθησία με ισοφλουράνιο.

Το σεβοφλουράνιο ασκεί δόσοεξαρτώμενη κατασταλτική δράση στη καρδιακή παροχή και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, παρόμοια με το ισοφλουράνιο σε υγιείς εθελοντές. Προκαλεί επίσης δόσοεξαρτώμενη ελάττωση στην αρτηριακή πίεση (Kawana, et al., 1995) συγκρίσιμη με αυτή που προκαλείται από το δεσφλουράνιο, το ισοφλουράνιο, αλλά σημαντικά λιγότερη από το αλοθάνιο, η το ελφλουράνιο (Calahan, et al., 1991; Shigematsu, et al., 1993). Το σεβοφλουράνιο προκαλεί μεγαλύτερη ελάττωση στη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση, από ότι το ισοφλουράνιο, παρότι η δράση αυτή δεν είναι δόσοεξαρτώμενη.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (νεογνά έως ασθενείς των 10 ετών) στους οποίους χορηγήθηκε περίπου 1 mac σεβοφλουρανίου η πτώση στη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν μικρότερη από αυτή που παρατηρήθηκε με το δεσφλουράνιο (Taylor & Lerman, 1991) και ήταν αντιστρόφως ανάλογη σχετιζόμενη με την ηλικία (Lerman, 1993). Σε αντίθεση, υγιείς εθελοντές που δεν έλαβαν προνάρκωση εμφάνισαν περίπου 30% ελάττωση στη μέση αρτηριακή πίεση όταν χορηγήθηκε 1.2 mac σεβοφλουρανίου παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με το δεσφλουράνιο. Η αρτηριακή πίεση φαίνεται ότι ανταποκρίνεται σημαντικά πιο γρήγορα σε αλλαγές στην εισπνεόμενη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου από ότι ισοφλουρανίου (Philip & Calalang, 1992) ή ενφλουρανίου (Inada, et al., 1987).

Το σεβοφλουράνιο φαίνεται να ασκεί μία άμεση δράση στους λείους μυς των αγγείων, όπως φαίνεται από την προοδευτική πτώση στην αρτηριακή πίεση και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, χωρίς να προκαλεί σημαντικές αλλαγές στην δραστηριότητα των συμπαθητικών νευρών, η τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, όταν αυτό χορηγείται σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (0.41 και 0.83 mac) (Akata, et al., 1995). Στοιχεία από μελέτες in vitro δείχνουν ότι αυτή η αγγειοδιασταλτική δράση του σεβοφλουρανίου παρατηρείται επίσης με άλλους εισπνεόμενους παράγοντες (παρουσία νορεπινεφρίνης) (Akata, et al., 1995). Πιθανότατα υπερισχύει (in vivo) της αναστολής που προκαλεί στην αγγειακή χαλάρωση μέσω ενδοθηλιακών παραγόντων (Lischke, et al., 1995).

Το σεβοφλουράνιο καταστέλλει την καρδιοαγγειακή λειτουργία και τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου (Mutoh, 1993). Η καρδιοαγγειακή κατασταλτική δραστηριότητα αμβλύνεται με την ταυτόχρονη συγχορήγηση EN<sub>2</sub> O<sub>2</sub> 60% (π.χ. παρατηρείται σε μικρότερη πτώση στη

μέση αρτηριακή από ότι σε χορήγηση σεβοφλουρανίου μόνο,) από την ύπαρξη αυτόματης αναπνοής, ή την παρατεταμένη έκθεση στο φάρμακο (5.5 ώρες υπό ελεγχόμενη αναπνοή). Η καταστολή της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου είναι 15 έως 20% λιγότερη, κατά τη χορήγηση του σεβοφλουρανίου, από ότι του ενφλουρανίου.

Η καρδιακή λειτουργία, σε υγιείς εθελοντές, φάνηκε να διατηρείται καλύτερα κατά τη διάρκεια αναισθησίας με σεβοφλουράνιο (1 με 2 mac) από ότι με τη χορήγηση αλοθανίου (1 mac). Συγκεκριμένα ο καρδιακός δείκτης ελαττώθηκε σημαντικά περισσότερο κατά τη χορήγηση αλοθανίου από ότι σεβοφλουρανίου. Στοιχεία από παιδιατρικές μελέτες δείχνουν ότι το σεβοφλουράνιο προκαλεί καταστολή της μυοκαρδιακής δραστηριότητας παρόμοια με αυτήν του αλοθανίου. Έχει αναφερθεί ότι ο καρδιακός δείκτης παρέμεινε σταθερός σε ενήλικες υγιείς εθελοντές παρότι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις ελαττώθηκαν σε εθελοντές που χορηγήθηκε σεβοφλουράνιο σε 1.5 ή 2 mac. Διάφορες μελέτες σε ζώα μελέτησαν την δράση σεβοφλουρανίου στην μυοκαρδιακή άρδευση. Το σεβοφλουράνιο φαίνεται να έχει αμελητέα επίδραση στην στεφανιαία αρτηριακή αιματική ροή, παρότι φαίνεται να προκαλεί ελάττωση στις στεφανιαίες αγγειακές αντιστάσεις (Hirano, et al., 1995; Harkin, et al., 1994; Kazama & Ikeda, 1988). Σε χοίρους, φάνηκε να προκαλεί δοσοεξαρτώμενη και παράλληλη πτώση στην άρδευση του μυοκαρδίου και στην μυοκαρδιακή κατανάλωση O<sub>2</sub> (Manolar & Parks, 1884). Άρα, το σεβοφλουράνιο διευκολύνει τις μυοκαρδιακές μεταβολικές απαιτήσεις, παράλληλα με την πτώση στη μυοκαρδιακή άρδευση.

In vitro πληροφορίες (απομονωμένο μοντέλο αρουραίου) δείχνουν, ότι, το σεβοφλουράνιο έχει λιγότερη ισχυρή άμεση αγγειοδιασταλτική δράση στα στεφανιαία αγγεία, από ότι το αλοθάνιο ή το ισοφλουράνιο (Larach & Schuler, 1991). Ωστόσο, το σεβοφλουράνιο, όπως και το δεσφλουράνιο (Hartman, et al., 1991) δεν προκαλεί φαινόμενο "στεφανιαίας υποκλοπής", σε μοντέλα κύνων (σκύλων) (Kersten, et al., 1994a; Kersten, et al., 1994b). Δηλαδή η μυοκαρδιακή αιματική ροή δεν ελαττώνεται ή δεν παρεκτρέπεται από το μυοκαρδιακό στρώμα με την περιορισμένη ή ανεπαρκή άρδευση προς ένα άλλο με πιο επαρκή άρδευση. Έχει παρατηρηθεί ότι, οι μυοκαρδιακές μεταβολικές αλλαγές προκαλούμενες από την ισχαιμία, αμβλύνονται σημαντικά όταν χορηγείται αναισθησία με σεβοφλουράνιο σε σκύλους (Takahata, et al., 1995). Άλλες, in vivo πληροφορίες από μελέτες σε ζώα, επιβεβαιώνουν ότι το σεβοφλουράνιο προκαλεί άμεση αρνητική, ινότροπη δράση προκαλώντας ή όχι αποκλεισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Το

σεβοφλουράνιο, όπως το ισοφλουράνιο και το αλοθάνιο, όταν χορηγείται σε δόση 1 έως 2 mac, δεν έχει φανεί να παρατείνει τους χρόνους κολποκοιλιακής αγωγής σε σκύλους στους οποίους έχει χορηγηθεί αναισθησία (Nakaigawa, et al., 1995).

#### **1.2.10. Αιματική Ροή Σεβοφλουρανίου**

Το σεβοφλουράνιο προκαλεί δοσοεξαρτώμενη ελάττωση στην περιφερική αιματική ροή και στις αγγειακές αντιστάσεις σε υγιείς εθελοντές. Ωστόσο η προοδευτική αυτή πτώση στις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (όπως π.χ. στον πήχη) ήταν λιγότερο εμφανείς όταν χορηγήθηκε σεβοφλουράνιο από ότι ισοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο (Ebert & Muzi., 1993). Διάφορες μελέτες σε ζώα διερεύνησαν την επίδραση της χορήγησης σεβοφλουρανίου στο κυκλοφορικό εν συντομία το σεβοφλουράνιο μεταβάλλει την αιματική ροή στους ιστούς και τις αντιστάσεις στην αιματική ροή. Ο κυκλοφορούν όγκος αίματος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της αυτόματης αναπνοής, αλλά δεν επηρεάζεται από την ελεγχόμενη αναπνοή κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθησίας με σεβοφλουράνιο (Hamada, 1993).

Φαίνεται να υπάρχει δοσοεξαρτώμενη ελάττωση στην άρδευση σε περιφερικούς μυς (Ide, et al., 1996), ενώ η αιματική ροή στα σπλάχνα και τα ζωτικά όργανα δείχνει να διατηρείται (Crawford, et al., 1994; Kanaya, et al., 1995; Fujita, et al., 1991). Σε σκύλους, η χορήγηση σεβοφλουρανίου έως 2 mac, όπως και ισοφλουρανίου, διατήρησε την ηπατική αρτηριακή αιματική ροή παρά την πτώση στην καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση (Frink, et al., 1992). Η ηπατική οξυγόνωση, φαίνεται να διατηρείται με αναισθησία έως 1 mac, αλλά ελαττώθηκε κατά 23%, όταν η χορήγηση αυξήθηκε πέρα του σημείου των 1.5 mac. Αντίθετα, σε χορήγηση 1.5 mac αλοθανίου και ενφλουρανίου, εμφανίστηκε πτώση στην ηπατική αρτηριακή ροή (48 και 38 % αντιστοίχως), καθώς επίσης και στην ηπατική οξυγόνωση.

Το σεβοφλουράνιο, όπως και το ισοφλουράνιο, φαίνεται να διατηρεί τη συνολική ηπατική ροή, καθώς και την ηπατική ροή στην πυλαία όταν αυτό χορηγείται σε δόσεις αναισθησίας μέχρι 1 mac (Bernard, et al., 1992), αλλά σε δόσεις πάνω από 1 mac η συνολική αιματική ροή, φαίνεται να ελαττώνεται κατά 26% και η ροή αίματος στην πυλαία φλέβα κατά 31%. Σε δόσεις άνω των 2 mac, παρατηρείται περεταίρω ελάττωση. Η νεφρική αιματική ροή φαίνεται να διατηρείται κατά τη χορήγηση αναισθησίας 1 mac με σεβοφλουράνιο (μελέτες

σε αρουραίους) ενώ με το αλοθάνιο φάνηκε να ελαττώνεται κατά 18% (Sugioka, 1992). Κατά συνέπεια η επίδραση του σεβοφλουρανίου στην περιοχική και τη σπλαχνική αιματική ροή, φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή του ισοφλουρανίου.

Το σεβοφλουράνιο, όταν χορηγείται σε δόση 1 mac, ελαττώνει την ικανότητα αυτό ρύθμισης της θερμοκρασίας (π.χ. ο ουδός κατά τον οποίο προκαλείται αγγειοσυσπασση ελαττώνεται σε κάτω από 35.5 °C στους ανθρώπους). Παρότι ταυτόχρονη συγχορήγηση πρωτοξειδίου του αζώτου αντιρροπεί εν μέρει για την ελάττωση αυτή (Onaki, et al., 1995). Μελέτες σε ζώα, δείχνουν ότι, το σεβοφλουράνιο, όπως το ισοφλουράνιο, παράγει δοσοεξαρτώμενη πτώση στον ουδό τρόμου με μελέτες σε ζώα να δείχνουν αναστολή του τρόμου σε χορήγηση σεβοφλουρανίου σε συγκέντρωση πάνω από 0,4 mac.

### ***1.2.11. Δράσεις στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα και στους Τασεοϋποδοχείς***

Σε αντίθεση με το δεσφλουράνιο το οποίο προκαλεί μία αρχική συμπαθητικό διεγερτική αντίδραση κατά τη χορήγηση του, το σεβοφλουράνιο δε σχετίζεται με αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και αύξηση των επιπέδων κατεχολαμινών πλάσματος (σε σχέση με το σημείο αναφοράς του ενσυνείδητου ασθενούς), όταν χορηγείται αναισθησία ή κατά την εισαγωγή στην αναισθησία ή κατά την χορήγηση του σε καθεστώς steady state αναισθησίας σε δόσεις 0.4 έως 0.2 mac. Επίσης, οι ταχείες αυξήσεις στην εισπνεόμενη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου, δεν σχετίστηκαν με αυξήσεις στη μέση αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό ή την δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Σε αντίθεση τέτοια δράση παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις ή ταχεία αύξηση της εισπνεόμενης συγκέντρωσης δεσφλουρανίου (Moore, et al., 1994).

Όπως και άλλοι πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες, το σεβοφλουράνιο, ελαττώνει τη λειτουργία των τασεοϋποδοχέων κατά συνέπεια όσο αυξάνει η mac σεβοφλουρανίου που χορηγείται σε υγιείς εθελοντές, παρατηρείται και αντίστοιχη ελάττωση της αύξησης του καρδιακού ρυθμού μέσω των αντανακλαστικών, καθώς και της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας ως ανταπόκριση στις αλλαγές στην αρτηριακή πίεση. Η άμβλυση αυτή της ευαισθησίας είναι γενικά παρόμοια με αυτή που παρατηρείται ισοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο.

### *1.2.12. Δράση Σεβοφλουρανίου στο Αναπνευστικό*

Το σεβοφλουράνιο, όπως και άλλοι εισπνεόμενοι αναπνευστικοί παράγοντες προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή (Green, 1995). Σε δόσεις περισσότερες ίσες της 1 mac προκαλεί μεγαλύτερη αναπνευστική καταστολή από το ινφλουράνιο ή το αλοθάνιο (Kubota, 1992). Η μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνδυασμού καταστολής της διαδιαφραγματικής λειτουργίας (Ide, 1992) της συσταλτικότητας και κεντρικής καταστολής των προμηκικών αναπνευστικών νευρώνων (Kochi, et al., 1991; Doi, et al., 1988).

Η καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας οδηγεί σε αύξηση στο ρυθμό αναπνοής, ελάττωσης του αναπνεόμενου όγκου, αύξησης της πίεσης του διοξειδίου  $PCO_2$  και κατά συνέπεια ελάττωσης του Ph αίματος και εντέλει άπνοια σε δόση μεταξύ 1.5 και 2 mac (Doi, et al., 1988; Setter, et al., 1994). Παρότι, ο ρυθμός αναπνοής αυξάνει, δεν αντιρροπεί την ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου κατά συνέπεια παρατηρείται ελάττωση του κατά όγκου αερισμού με τη χορήγηση σεβοφλουρανίου. Σε σύγκριση με το αλοθάνιο, το ισοφλουράνιο, ή το ενφλουράνιο σε υγιείς εθελοντές, το σεβοφλουράνιο δεν προκάλεσε ερεθισμό του αεραγωγού κατά τη χορήγηση του σε ανθρώπους. Το σεβοφλουράνιο, επίσης δεν προκάλεσε τη διέγερση των αντανακλαστικών βήχα σε αντίθεση με τους άλλους 3 παράγοντες (Doi, et al., 1993). Σε αντίθεση με το σεβοφλουράνιο το δεσφλουράνιο προκάλεσε παροδικό ερεθισμό των ανώτερων αεραγωγών ο οποίος μπορεί να είναι ανεκτός από ενήλικες αλλά όχι από παιδιά (Patel & Goa, 1995).

Τα εισπνεόμενα αναισθητικά προκαλούν δοσοεξαρτώμενη άμεση αναστολή της σύσπασης των τραχειακών λείων μυϊκών ινών, όπως φαίνεται από μελέτες σε διάφορα ζωικά μοντέλα (Hashimoto, et al., 1994; Brichant, et al., 1991). Ωστόσο η συγκεκριμένη μηχανισμοί ή σημεία δράσεις δεν έχουν κατανοηθεί επαρκώς. Σε ίσες συγκεντρώσεις η σειρά ισχύος (από το ισχυρότερο στο λιγότερο ισχυρό όσο αναφορά τον ανταγωνισμό της προκαλούμενης απροκαρμπαχόλης αύξησης της σύσπασης στους λείους μυϊκούς ίνες σκύλων, δείχνει ότι το σεβοφλουράνιο έχει την λιγότερη ισχυρή ανασταλτική δράση (Yamakage, et al., 1993). Ωστόσο, το σεβοφλουράνιο, φάνηκε να είναι το ίδιο δραστικό όσο ισοφλουράνιο στην άμβλυση του βρογχόσπασμου, ο οποίος προκλήθηκε από αναφυλακτοειδή αντίδραση (προκαλούμενη από χορήγηση αντιγόνων) σε σκύλους (Mitsuhata, et al., 1994). Το σεβοφλουράνιο, όπως και το ισοφλουράνιο αναστέλλει την υποξική πνευμονική



αγγειοσύσπαση σε δόσοεξαρτώμενο τρόπο, σύμφωνα με *in vitro* μελέτες (Ishibe, et al., 1993).

### ***1.2.13. Δράση Σεβοφλουρανίου στο Νευρομυϊκό Σύστημα***

Η δράση του σεβοφλουρανίου στην νευρομυϊκή σύναψη είναι παρόμοια με των υπόλοιπων πτητικών αναισθητικών. Η χορήγηση σεβοφλουρανίου παρέχει επαρκεί μυϊκή χαλάρωση για την διενέργεια αρκετών περιφερικών χειρουργικών διαδικασιών και επίσης αυξάνει τη δράση των νευρομυϊκών αποκλειστών στη νευρομυϊκή σύναψη. Εκτός από την ευόδωση του νευρομυϊκού αποκλεισμού κυρίως μετασυναπτικά από ότι προσυναπτικά (Gissen, et al., 1966), φαίνεται ότι το σεβοφλουράνιο τροποποιεί και την μυϊκή συσταλτικότητα pierce (Fukushima, et al., 1993; Izawa, et al., 1992).

Η χορήγηση αναισθησίας με σεβοφλουράνιο επιτρέπει την ενδοτραχειακή διασωλήνωση χωρίς την χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών σε ενήλικες (Kimura, et al., 1994), αλλά και σε παιδιά (Inomata, et al., 1994; Stead, et al., 1994). Η  $ac\ ei$  (η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση που απαιτείται για να επιτρέψει ενδοτραχειακή διασωλήνωση) είναι 4.52% ,σε ενήλικες ηλικίας 16 έως 59 έτη και 2.69 έως 2.83% σε παιδιά 1 έως 9 έτη (Taguchi, et al., 1994).

Η τοποθέτηση λαρυγγικής μάσκας, μπορεί να είναι εφικτή με τη χορήγηση σεβοφλουρανίου σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις, από ότι απαιτείται για την ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Εκτιμάται ότι η  $mac\ LMI$ , η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση που απαιτείται για την τοποθέτηση λαρυγγικής μάσκας, χωρίς αντίδραση στο 50% των ασθενών είναι 2%.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2. Μέθοδος Έρευνας

#### 2.1. Σκοπός της Πειραματικής Μελέτης

Η υπόθεση της μελέτης και η σχέση της με την κλινική πράξη αφορά στο γεγονός ότι, η χορήγηση γενικής αναισθησίας με τα νεότερα ενδοφλέβια ή πτητικά αναισθητικά, μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του ήπατος, σε κυτταρικό επίπεδο, ή να αποτελέσει ερέθισμα για την εκκίνηση των διαδικασιών απόπτωσης και νέκρωσης.

Η επίδραση των αναισθητικών αυτών στο ήπαρ έχει μελετηθεί με τη χρήση βιοχημικών δεικτών ηπατικής λειτουργίας, καθώς και με νεότερους δείκτες με μεγαλύτερη ευαισθησία. Εντούτοις, δεν έχει μελετηθεί η επίδραση που μπορεί να έχουν τα αναισθητικά αυτά στο ήπαρ με τη χρήση δεικτών (markers) μέτρησης κυτταρικής απόπτωσης ή νέκρωσης.

#### 2.2. Δειγματοληψία και Μεθοδολογία

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου (Αρ. Πρωτ. Σ-74/07-07-2009) και κατεγράφη σε αρχείο κλινικών μελετών ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) με αριθμό αναγνώρισης *NCT01000337*. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση (Informed consent), αφού ενημερώθηκαν πλήρως για τη διενέργεια της έρευνας. Αυτή η προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διενεργήθηκε μεταξύ Οκτωβρίου 2009 και Ιουλίου 2011 στο Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο στην Αθήνα.

Ενήλικες γυναίκες ασθενείς, οι οποίες υπόκειντο σε εκλεκτικό χειρουργείο για μαστεκτομή ή θυρεοειδεκτομή, τυχαία, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με τη χρήση τυχαιοποιημένων αριθμών, οι οποίοι είχαν παραχθεί από υπολογιστή ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)) και έλαβαν ολική ενδοφλέβια αναισθησία με προποφόλη (ομάδα προποφόλης) ή εισπνεόμενη αναισθησία με σεβοφλουράνιο (ομάδα Σεβοφλουρανίου).

Δύο σύνολα από 30 μοναδικούς αριθμούς παρήχθησαν. Κάθε σύνολο αντιστοιχούσε σε ένα μία από τις ομάδες, και οι αριθμοί του κάθε συνόλου σε ανεξάρτητους ασθενείς. Ο στατιστικός, καθώς και ο τεχνικός του εργαστηρίου, που ανέλυε τα δείγματα αίματος ήταν "τυφλοί" ως προς τις ομάδες της μελέτης. Σε αντίθεση, ο αναισθησιολόγος, που χορηγούσε αναισθησία, είχε γνώση της ομάδας στην οποία ήταν τοποθετημένη η κάθε ασθενής.

Κριτήρια αποκλεισμού του δείγματος αποτέλεσαν αν η ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών, βάρος σώματος μεγαλύτερο από 20% του ιδανικού, ηπατική νεφρική η καρδιαγγειακή νόσος, αυξημένα επίπεδα ενζύμων AST και ALT, αλλεργίες σε φάρμακα, προηγούμενες χημειοθεραπείες, βρογχικό άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος, αιματολογικές νόσοι, εγκυμοσύνη, εθισμός σε αλκοόλ, ναρκωτικά, ιστορικό επιληψίας, ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου τους τελευταίους 6 μήνες και η λήψη γενικής αναισθησίας κατά την περίοδο των τελευταίων τριών μηνών.

Πριν από τη μελέτη, η εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος διενεργήθηκε με τη χρήση του προγράμματος GPower 3.1 ([http://www. psycho.uni-duesseldorf.de](http://www.psych.uni-duesseldorf.de)). Για ένα effect size 0.20, και υποθέτοντας ένα διπλής κατεύθυνσης τυπικό λάθος τύπου I (two-sided type I error) της τάξης του 0.05 και μία power 0.80, εκτιμήθηκε ότι χρειαζόταν ένα δείγμα 60 ασθενών (30 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Το μέγεθος του δείγματος αυξήθηκε ακόμη περαιτέρω, ώστε να επιτραπουν dropouts και ελλιπή δεδομένα (missing data). Για αυτούς τους λόγους, συμπεριελήφθησαν συνολικά 67 ασθενείς στην μελέτη.

## **2.3. Πρωτόκολλα Έρευνας**

### **2.3.1. Τεχνική Αναισθησίας**

Στο χειρουργείο, σε όλους τους ασθενείς, χρησιμοποιήθηκε standard monitoring, το οποίο περιελάμβανε μη επεμβατική μέτρηση συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, μέτρηση του καρδιακού ρυθμού με ηλεκτροκαρδιογράφημα, και του κορεσμού σε οξυγόνο του περιφερικού αίματος (S<sub>po2</sub>) με σφυγμική οξυμετρία (S/5 Anaesthesia Monitor, GE Healthcare oy, Helsinki, Finland). Διεγχειρητικά, χρησιμοποιήθηκε Bispectral Index (BIS) monitoring (Aspect Medical Systems A-2000 XP, Newton, MA, USA), έχοντας ως στόχο τιμές BIS, μεταξύ 40 and 50, σε όλους τους ασθενείς.

Ένας φλεβοκαθετήρας 18G τοποθετήθηκε στην οπίσθια επιφάνεια της παλάμης των ασθενών, και έγινε αιμοληψία 10 ml αίματος πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία. Στη συνέχεια στους ασθενείς χορηγήθηκαν ενδοφλέβια 50 mg ρανιτιδίνη (Zantac, GlaxoSmithKline, Middlesex, UK) και 10 mg μετοκλοπραμίδη (Primperan, Sano -Aventis, Paris, France). Σε όλους τους ασθενείς έγινε προοξυγόνωση για 3 λεπτά. Πριν από την εισαγωγή στην αναισθησία στους ασθενείς, χορηγήθηκε ενδοφλέβια ένα gr παρακεταμόλης (Aprotel, Uni-Pharma, Athens, Greece) και 100 mg τραμαδόλη (Tramal, vianex SA, Athens, Greece). Διεγχειρητικά συμπληρωματική αναλγησία διασφαλίστηκε με την χορήγηση 50% N<sub>2</sub>O.

### ***2.3.2. Χειρουργική και Μετεγχειρητική Παρακολούθηση***

Στην ομάδα προποφόλης, η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με την ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης (2-2.5 mg/kg) (Lipuro, B. Braun Medical Supplies Inc., Taguig City, Philippines), και η διατήρηση της με τη συνεχή χορήγηση ενδοφλέβιας προποφόλης. Η δόση διατήρησης της προποφόλης ήταν 6 mg/kg, μέσω μιας συνηθισμένης αντλίας σύριγγας (Graseby syringe pump 3100, Graseby Medical Ltd., UK), αλλά ο ρυθμός αυτός τροποποιούνταν από τον αναισθησιολόγο, κατά την κρίση του, ώστε να διατηρήσει δείκτη BIS μεταξύ 40 και 50.

Στην ομάδα σεβοφλουρανίου, η εισαγωγή στην αναισθησία πραγματοποιήθηκε με τη χορήγηση Σεβοφλουρανίου 8% (Sevorane, Abbott Laboratories, Illinois, USA), με οξυγόνο σε ροή 6 litres/min μέχρι οι τιμές του δείκτη BIS να ελαττωθούν σε 40 έως 50. Καθότι, είναι δύσκολο να χορηγηθούν ισοδύναμες δόσεις αναισθητικών προποφόλης και σεβοφλουρανίου σε όρους mg και εισπνεόμενη συγκέντρωσης αντίστοιχα, οι δόσεις έγχυσης προποφόλης και η εισπνεόμενη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου ρυθμίστηκαν, ώστε διεγχειρητικά οι τιμές του δείκτη BIS να κυμαίνεται μεταξύ 40 και 50, το οποίο είναι ενδεικτικό επαρκούς βάθους αναισθησίας.

Διεγχειρητικά και οι δύο ομάδες λάμβαναν 50% N<sub>2</sub>O σε οξυγόνο με μία συνολική ροή αερίων 2 l/min. Σε όλους τους ασθενείς η διασωλήνωση διευκολύνθηκε με τη χορήγηση 0.6 mg kg Ροκουρόνιου (Esmeron, N.v. organon, Netherlands). Όλοι οι ασθενείς

τοποθετήθηκαν σε μηχανικό αερισμό, ώστε να διατηρηθεί τέλοεκπνευστικό CO<sub>2</sub> περίπου 4.7 kPa. Στο τέλος του χειρουργείου, ο υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός αντιστρέφεται με τη χορήγηση Sugammadex 2 mg/kg (Bridion, N.V. organon, Netherlands). Μετά την αποσωλήνωση, οι ασθενείς μεταφέρονταν στην μονάδα μετεγχειρητικής φροντίδας, όπου και παρακολουθούνταν για 60 λεπτά. Η μετεγχειρητική αναλγησία αποτελείται από τη χορήγηση ενδοφλέβιας τραμαδόλης (100 mg) και παρακεταμόλης (1gr), τρεις φορές την ημέρα.

### ***2.3.3. Ανάλυση Δειγμάτων Αίματος και Επεξεργασία Ιστών***

Τα δείγματα αίματος για την μέτρηση επιπέδων M30, M65, AST, και ALT ελήφθησαν πριν από την αρχή της επέμβασης, αμέσως μετά το τέλος της επέμβασης, καθώς και 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά. Ως τέλος της επέμβασης, ορίστηκε ως ο χρόνος στον οποίον πραγματοποιήθηκε η συρραφή του δέρματος. Τα δείγματα αίματος για τα M30 και M65, παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου μία ώρα. Ο ορός διαχωρίστηκε με φυγοκέντριση και τα δείγματα στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε φιαλίδια 1ml, όπου και καταψύχθηκαν στους -80°C μέχρι την ανάλυσή τους.

Οι μέθοδοι M30 ELISA and M65-Apoptosense ELISA (PEvIvA, Alexis, Grunwald, Germany) χρησιμοποιήθηκαν για να μετρήσουν την CK 18 που έχει πεπτει από κασπάσες και την συνολική CK 18 αντίστοιχα. (10,11) . Η τεχνική M30 Apoptosense συγκεκριμένα, μετράει ένα νεο-επιτόπιο, το οποίο σχηματίζεται από την πέψη της κασπάσης CK 18 στο σημείο Asp396 (K18Asp396- NE M30).

Η ειδικότητα του αντιδραστηρίου αυτού, επιβεβαιώθηκε μέσω ανοσοκαθίζησης των δειγμάτων, σε δείγματα ορών. Το M-65 ELISA είναι ένα solid phase enzyme immunoassay-ELISA, το οποίο χρησιμοποιεί δύο anti-CK18 mouse μονοκλωνικά IgG αντισώματα (κλώνος M6 και κλώνος M5, και τα δύο IgG2b) (Kramer, et al., 2004). Το πολυτριβλείο που παρέχεται από τον κατασκευαστή είναι προκεκαλυμμένο με αντισώματα M6, ειδικά για την CK 18. Τα επίπεδα ορού, ALT και AST, μετρήθηκαν με της συνήθεις εργαστηριακές μεθόδους του νοσοκομείου.

Το πρωταρχικό εύρημα της μελέτης, ήταν οι τιμές του M30, 24 ώρες μετεγχειρητικά, στην ομάδα προποφόλης ή σεβοφλουρανίου. Το δευτερογενές εύρημα ήταν τα επίπεδα M65, η αναλογία M30/M65 και τα επίπεδα ALT και AST, που μετρήθηκαν στα ίδια χρονικά σημεία

με τους δείκτες M30 και M65.

#### **2.4. Στατιστική Ανάλυση**

Όσον αφορά στην επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν διάφορες μέθοδοι ανάλογα με τις απαιτήσεις της εκάστοτε ανάλυσης. Η παρουσίαση των δεδομένων με πίνακες ήταν ένας βασικός άξονας κίνησης, όχι μόνο για να φαίνονται τα αποτελέσματα που λάβαμε από το δείγμα και οι χρήσιμες πληροφορίες που συνεπάγονται αλλά και για να αποκτούν ουσία και να γίνουν κατανοητές και οι αναλύσεις ή οι επεξεργασίες που κάναμε ώστε να φτάσουμε σε κάποια βασικά συμπεράσματα.

Επιπροσθέτως, παρουσιάζονται οι μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις για το σύνολο των υπό εξέταση μεταβλητών. Τα συμπεράσματα της έρευνας προήλθαν από την ερμηνεία τόσο των ποσοτικών όσο και των ποιοτικών δεδομένων. Υπολογίστηκαν ο μέσος όρος (Mean), οι δείκτες διασποράς όπως η τυπική απόκλιση (Standard Deviation), το τυπικό σφάλμα (StD.Error) και η διακύμανση (Variance).

Μία άλλη μέθοδος ελέγχου στατιστικά σημαντικών διαφορών, είναι το t-test για ανεξάρτητα δείγματα, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στις περιπτώσεις όπου η κατηγοριοποιημένη μεταβλητή ήταν διχοτομική (πχ. ομάδα προποφύλης και σεβοφλουρανίου) και επιθυμούσαμε να ελέγξουμε τη διαφορά των μέσων μεταξύ των ομάδων της διχοτομικής μεταβλητής.

Σε όλες τις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκε t-Test εφαρμόστηκαν τα test Kolmogorov-Smirnov και Levene. Το πρώτο τεστ χρησιμοποιείται για να ελέγξει την κανονικότητα του δείγματος και πρέπει ο δείκτης του να είναι πάνω από το 0,10 και το δεύτερο για να ελέγξει την ομοιομορφία της διακύμανσης του δείγματος που εξετάζεται και πρέπει να είναι πάνω από 0,05. Τα αποτελέσματα δεν παρέβαιναν τους κανόνες αυτούς.

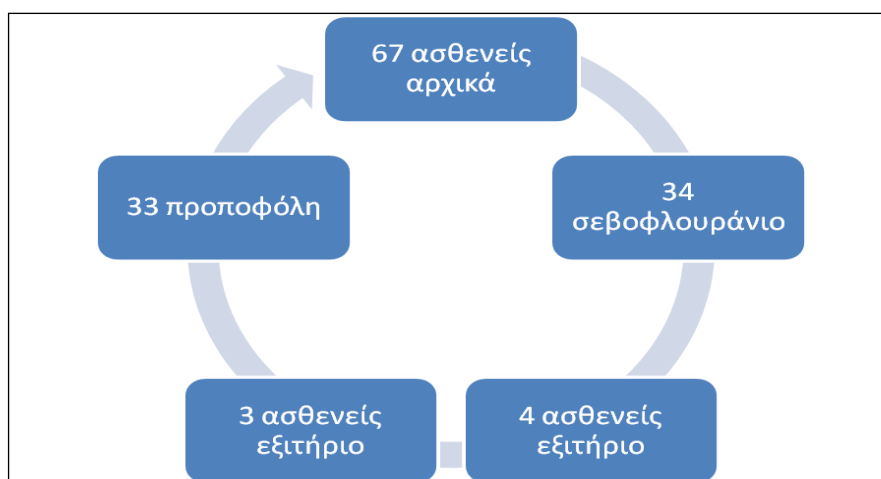
Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση μικτού μοντέλου παλινδρόμησης μη δομημένης συνδιακύμανσης για την μελέτη των σχέσεων μιας εξαρτημένης μεταβλητής και περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών δημιουργώντας μοντέλα. Παρουσιάζεται η πρόβλεψη των τιμών για το κάθε μοντέλο.

Η ανάλυση παλινδρόμησης είναι μια διαδικασία που εφαρμόζεται για την ανάλυση των σχέσεων μιας εξαρτημένης μεταβλητής και μιας ή περισσότερων ανεξάρτητων. Χρησιμοποιείται και για την πρόβλεψη των τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής αλλά και για τον καθορισμό της δομής της σχέσης μέσα από τη μαθηματική εξίσωση που συσχετίζει την εξαρτημένη μεταβλητή με τις ανεξάρτητες σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measures).

Η ανάλυση μικτού μοντέλου παλινδρόμησης έγινε με την PROC MIXED command, συμπεριλαμβανομένου των CLASS δηλώσεων, όπου οι δομές διακύμανσης-συνδιακύμανσης (variance-covariance structures) εδόθησαν με μη-δομημένη δήλωση (unstructured statement). Το ίδιο μοντέλο παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν οι τιμές των AST και ALT, σε κάθε χρονική στιγμή μεταξύ των δύο ομάδων. Η στατιστική εκτίμηση έγινε με τη χρήση του SAS 9.1.3 s.p.4. (SAS Institute Inc., USA).

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους συνολικά 67 ασθενείς, οι 7 εξήλθαν από το νοσοκομείο νωρίτερα και άρα το δείγμα των 48 ωρών δεν συλλέχθηκε. (Γράφημα 5). Έτσι μόνο 60 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στην τελική ανάλυση. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, κανείς από τους ασθενείς δεν εμφάνισε κορεσμό του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο κατω από 97% ή αρτηριακή υπόταση και άρα η πτώση στην συστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 20% της αρχικής τιμής, αποκτήθηκε πριν από την εισαγωγή στη γενική αναισθησία.



**Γράφημα 5.** Σχέδιο μελέτης

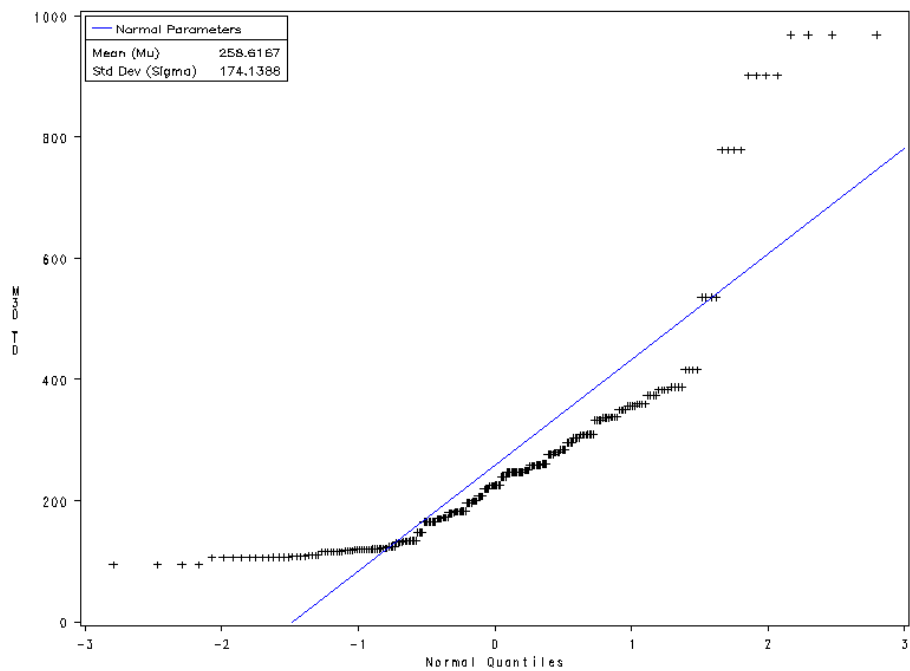
Στα Γραφήματα 6-10 παρουσιάζεται η κατανομή του δείγματος (μέσος και τυπική απόκλιση) για τις μεταβλητές υπό εξέταση (δείκτες M30/ M60, ένζυμα AST και ALT).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών, η διάρκεια του χειρουργείου και η κατανάλωση του αναισθητικού σε κάθε ομάδα φαίνεται στον Πίνακα 2.

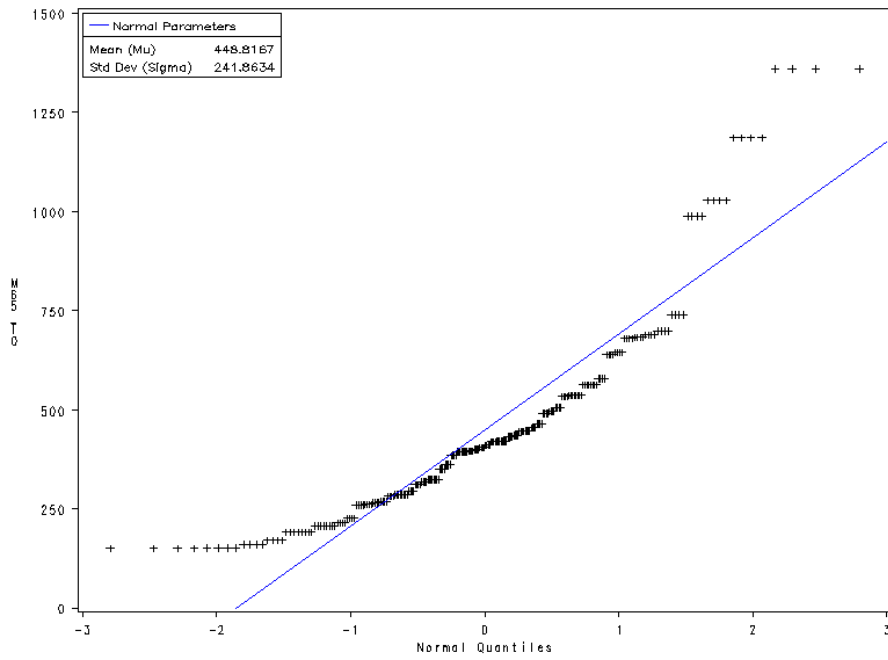


**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά ασθενών, χρόνος χειρουργείου και κατανάλωση αναισθητικών

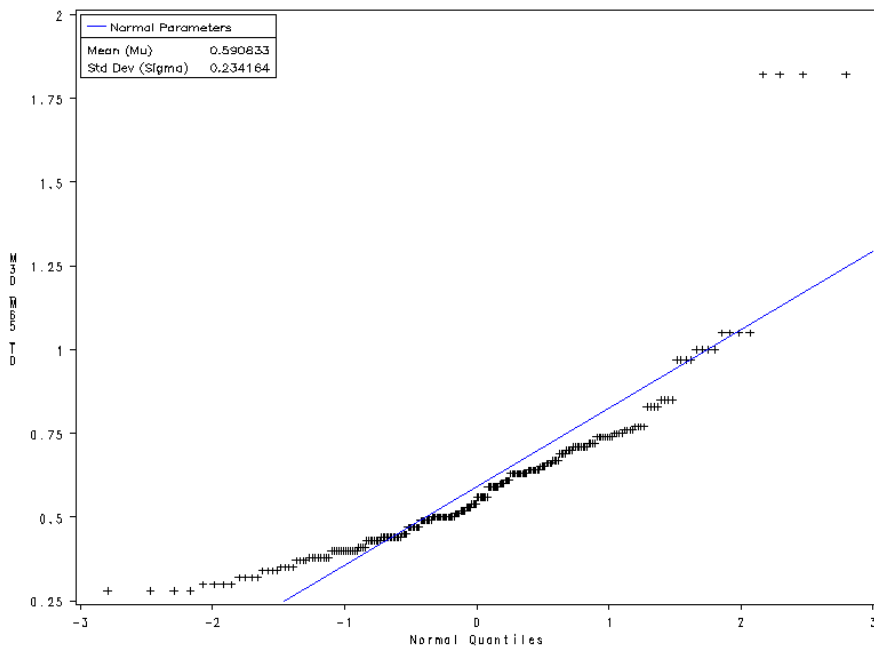
Μεταβλητή	Μέσος ± ΤΑ	Median (min–max)	Lower 95% CI for Mean	CI for Mean Upper 95%
<b>ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ (n=30)</b>				
Ηλικία	48.30 ± 10.81	47.50 (25 - 66)	44.26	52.34
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	26.44 ± 3.35	26.95 (20.3 - 33.3)	25.19	27.69
Ύψος	163.40 ± 5.62	162.50 (153 – 175)	161.30	165.50
Χρόνος χειρουργείου (λ.)	102.00 ± 26.96	100.00 (60 – 160)	91.93	112.07
Μαστεκτομή/θυρεοειδεκτομή	12/18			
Κατανάλωση (mg)	1038.02 ± 352.93	1048.50 (65 - 1940.5)	906.23	1169.80
<b>ΣΕΒΟΦΛΟΥΡΑΝΙΟ (n=30)</b>				
Ηλικία	53.93 ± 10.19	57.50 (33 – 66)	50.13	57.74
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	26.47 ± 3.58	26.10 (20.2 - 34.7)	25.13	27.80
Ύψος	163.50 ± 6.78	163.00 (150 – 185)	160.97	166.03
Χρόνος χειρουργείου (λ.)	93.67 ± 19.38	95.00 (50 – 140)	86.43	100.90
Μαστεκτομή/θυρεοειδεκτομή	16/14			
Κατανάλωση (g)	105.50 ± 35.15	94.25 (57.5 - 193.5)	92.38	118.62



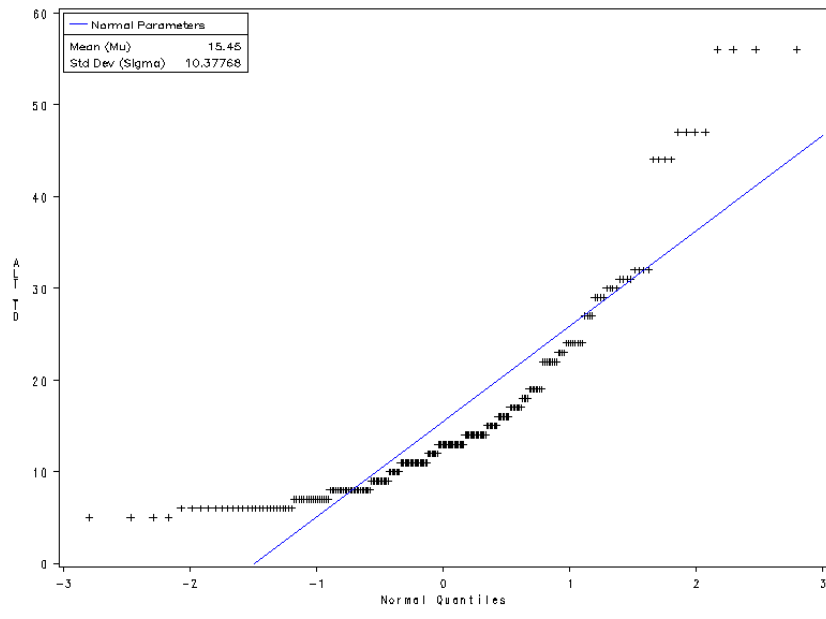
**Γράφημα 6.** Δείκτης M30 κατανομή του δείγματος



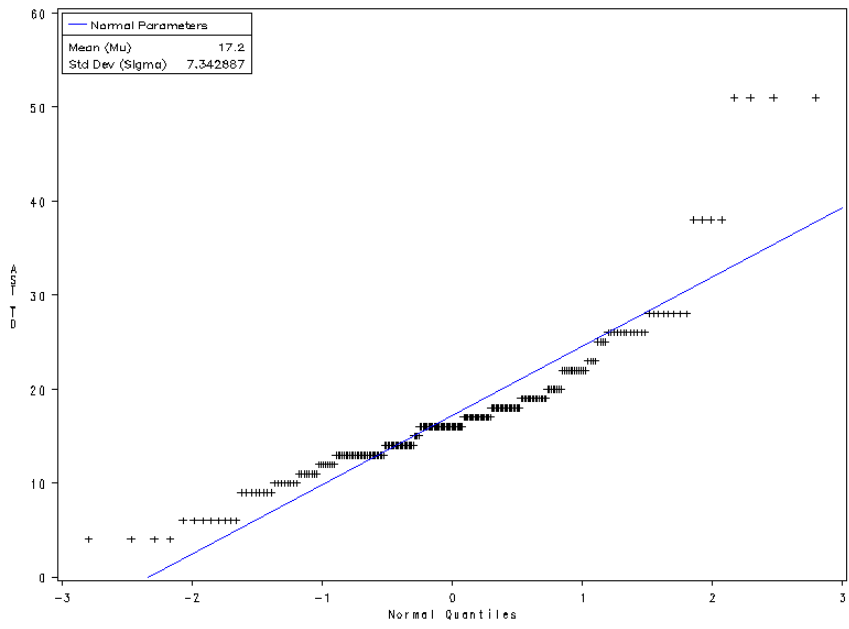
**Γράφημα 7.** Δείκτης M65 (κατανομή)



**Γράφημα 8.** Δείκτες M30/ M65 (κατανομή)



**Γράφημα 9.** Επίπεδα ALT (κατανομή μετρήσεων)



**Γράφημα 10.** Επίπεδα AST (κατανομή μετρήσεων)

Για την εύρεση τυχόν στατιστικά σημαντικών διαφορών χρησιμοποιήθηκε το t-test για εξαρτημένα δείγματα. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στον δείκτη κυτταρικού θανάτου M30, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3, προεγχειρητικά, αμέσως μετά το χειρουργείο, καθώς και 24 ώρες μετεγχειρητικά. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον δείκτη M30 σε ασθενείς που έλαβαν προποφόλη, 48 ώρες μετά το χειρουργείο,  $t(29) = 12.27, p = 0.04$ .

**Πίνακας 3.** Ανάλυση δείκτη M30

M 30	Προ-εγχειρητικά (T0)	Αμέσως μετά το χειρουργείο (T1)	24h μετά (T2)	48h μετά (T3)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean ± SD</li> <li>CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean ± SD</li> <li>CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean ± SD</li> <li>CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean ± SD</li> <li>95% CI (Lower - Upper)</li> <li>Median (min-max)</li> </ul>
<b>Προποφόλη n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>279.97 ± 228.96</li> <li>194.47 - 365.46</li> <li>233.00 (94 – 969)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>299.97 ± 243.85</li> <li>208.91 - 391.02</li> <li>230.00 (108 – 1202)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>267.17 ± 197.66</li> <li>193.36 - 340.97</li> <li>206.50 (89 – 864)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>254.20 ± 188.61</li> <li>183.77 - 324.63</li> <li>205.00 (103 – 900)</li> </ul>
<b>t-test</b>		<b>T0 - T1</b>	<b>T0 - T2</b>	<b>T0 - T3</b>
<b>DF</b>		29	29	29
<b>SE</b>		21.186	8.642	12.276
<b>p</b>		<b>0.353</b>	<b>0.1494</b>	<b>0.0446</b>
<b>Σεβοφλουράνιο n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>237.27 ± 95.46</li> <li>201.62 - 272.91</li> <li>222.00 (106 – 416)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>241.83 ± 108.60</li> <li>201.28 - 282.39</li> <li>219.50 (106 – 510)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>231.10 ± 93.67</li> <li>196.12 - 266.08</li> <li>215.50 (110 – 498)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>234.10 ± 127.27</li> <li>186.58 - 281.62</li> <li>190.00 (105 – 614)</li> </ul>
<b>t-test</b>		<b>T0 - T1</b>	<b>T0 - T2</b>	<b>T0 - T3</b>
<b>DF</b>		29	29	29
<b>SE</b>		10.49	11.121	17.246
<b>p</b>		<b>0.6665</b>	<b>0.5835</b>	<b>0.8556</b>
<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance: Σύγκριση Δείκτη M30 κάθε φορά, με τις ομάδες για τον έλεγχο στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων</b>				
<b>Effect</b>	<b>Num DF</b>	<b>Den DF</b>	<b>F Value</b>	<b>p</b>
<b>ΟΜΑΔΑ</b>	1	58	0.88	<b>0.3512</b>
<b>ΧΡΟΝΟΣ M30</b>	3	58	1.38	<b>0.2591</b>
<b>ΟΜΑΔΑ-ΧΡΟΝΟΣ M30</b>	3	58	0.57	<b>0.6349</b>

Αντιστοίχως, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στον δείκτη κυτταρικού θανάτου M65, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4, προεγχειρητικά, , μετεγχειρητικά, καθώς και 24 ώρες και 48 ώρες μετά το χειρουργείο. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον δείκτη M65 σε ασθενείς που έλαβαν σεβοφλουράνιο, αμέσως μετά το χειρουργείο,  $t(29) = 22.45, p = 0.02$ .

Σε αυτό συνηγορεί η ανάλυση του μεικτού μοντέλου παλινδρόμησης με την PRoC MIXED command, όπου οι δομές διακύμανσης-συνδιακύμανσης (variance-covariance structures) εδόθησαν με μη-δομημένη δήλωση (unstructured statement). Αναδείχθηκε μια σημαντική επίδραση στο χρόνο μεταξύ των υπο-ομάδων στη μελέτη,  $F(3,58) = 4.08, p = 0.01$ .

**Πίνακας 4.** Ανάλυση δείκτη M65

M 65	Προ-εγχειρητικά (T0)	Αμέσως μετά το χειρουργείο (T1)	24h μετά (T2)	48h μετά (T3)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• 95% CI (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• CI 95% (Lower -Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>
<b>προποφόλη n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 470.30 ± 261.98</li> <li>• 372.48 - 568.12</li> <li>• 421.00 (152 – 1186)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 478.27 ± 271.53</li> <li>• 376.88 - 579.66</li> <li>• 385.50 (182 – 1191)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 456.43 ± 338.91</li> <li>• 329.88 - 582.98</li> <li>• 371.50 (133 – 1865)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 485.53 ± 272.56</li> <li>• 383.76 - 587.31</li> <li>• 418.50 (168 – 1363)</li> </ul>
<b>Paired t-test</b>		<b>T0 - T1</b>	<b>T0 - T2</b>	<b>T0 - T3</b>
<b>DF</b>		29	29	29
<b>SE</b>		12.876	38.111	34.117
<b>p</b>		0.5409	0.7186	0.6586
<b>Σεβοφλουράνιο n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 427.33 ± 225.70</li> <li>• 343.06 - 511.61</li> <li>• 398.00 (150 – 1360)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 480.90 ± 227.51</li> <li>• 395.95 - 565.85</li> <li>• 458.00 (221 – 1237)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 389.17 ± 158.12</li> <li>• 330.12 - 448.21</li> <li>• 380.00 (146 – 714)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 404.20 ± 144.01</li> <li>• 350.42 - 457.98</li> <li>• 408.00 (182 – 714)</li> </ul>
<b>Paired t-test</b>		<b>T0 - T1</b>	<b>T0 - T2</b>	<b>T0 - T3</b>
<b>DF</b>		29	29	29

SE		22.453	26.841	29.147
p		0.0238	0.1657	0.4338
<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance:</b>				
Σύγκριση Δείκτη M65 κάθε φορά, με τις ομάδες για τον έλεγχο στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων				
Επίδραση	Num DF	Den DF	F Value	p
TEAM	1	58	0.66	<b>0.4192</b>
Time M65	3	58	4.08	<b>0.0107</b>
TEAM-Time M65	3	58	1.76	<b>0.1643</b>

Στην αναλογία M30/M65, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5, προεγχειρητικά, αμέσως μετά το χειρουργείο, καθώς και 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές.

**Πίνακας 5.** Αναλογία δεικτών M30/M65

M30/M65	Προ-εγχειρητικά (T0)	Αμέσως μετά το χειρουργείο (T1)	24h μετά (T2)	48h μετά (T3)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean ± SD</li> <li>CI 95%(Lower - Upper)</li> <li>Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean ± SD</li> <li>CI 95% (Lower - Upper)</li> <li>Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean ± SD</li> <li>CI 95% (Lower - Upper)</li> <li>Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean ± SD</li> <li>CI 95% (Lower - Upper)</li> <li>Median (min-max)</li> </ul>
<b>προποφόλη n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.59 ± 0.29</li> <li>0.48 - 0.70</li> <li>0.51 (0.32 - 1.82)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.64 ± 0.40</li> <li>0.49 - 0.79</li> <li>0.51 (0.29 - 2.44)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.63 ± 0.27</li> <li>0.53 - 0.73</li> <li>0.57 (0.15 - 1.56)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.57 ± 0.33</li> <li>0.44 - 0.69</li> <li>0.48 (0.18 - 1.77)</li> </ul>
<b>Paired t-test</b>		<b>T0 - T1</b>	<b>T0 - T2</b>	<b>T0 - T3</b>
<b>DF</b>		DF = 29	DF=29	DF=29
<b>SE</b>		0.0673	0.0317	0.0342
<b>p</b>		0.4907	0.1924	0.5
<b>Σεβοφλουράνιο n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.59 ± 0.17</li> <li>0.53 - 0.65</li> <li>0.59 (0.28 - 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.54 ± 0.25</li> <li>0.45 - 0.64</li> <li>0.46 (0.28 - 1.24)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.63 ± 0.23</li> <li>0.55 - 0.72</li> <li>0.57 (0.33 - 1.27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.58 ± 0.23</li> <li>0.50 - 0.67</li> <li>0.58 (0.31 - 1.43)</li> </ul>
<b>Paired t-test</b>		<b>T0 - T1</b>	<b>T0 - T2</b>	<b>T0 - T3</b>

<b>DF</b>		29	29	29
<b>SE</b>		0.038	0.036	0.0396
<b>p</b>		0.2296	0.2723	0.8673

**PROC MIXED (μη δομημένη συνδιακύμανση):**  
**Σύγκριση αναλογίας M30/M65 κάθε φορά, με τις ομάδες για τον έλεγχο στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων**

<b>Επίδραση</b>	<b>Num DF</b>	<b>Den DF</b>	<b>F Value</b>	<b>p</b>
<b>ΟΜΑΔΑ</b>	1	58	0.11	<b>0.7466</b>
<b>Χρόνος M30/M65</b>	3	58	2.12	<b>0.1075</b>
<b>ΟΜΑΔΑ/χρόνος M30/M65</b>	3	58	0.62	<b>0.6054</b>

Οι τιμές του ενζύμου ALT δεν φάνηκε να αλλάζουν επίσης, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 6, προεγχειρητικά, μετεγχειρητικά, καθώς και 24 ώρες και 48 ώρες μετά το χειρουργείο, χωρίς να διαφαίνεται κάποια σημαντική επίδραση μεταξύ των ομάδων.

**Πίνακας 6.** Ανάλυση τιμών ενζύμου ALT

<b>ALT</b>	<b>Προ-εγχειρητικά (T0)</b>	<b>Αμέσως μετά το χειρουργείο (T1)</b>	<b>24h μετά (T2)</b>	<b>48h μετά (T3)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• 95% CI (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>
<b>προποφόλη n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17.50 ± 12.04</li> <li>• 13.00 - 22.00</li> <li>• 14.00 (6 – 56)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15.93 ± 10.74</li> <li>• 11.92 - 19.95</li> <li>• 11.50 (6 – 46)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24.93 ± 37.17</li> <li>• 11.05 - 38.81</li> <li>• 11.50 (6 – 200)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24.73 ± 31.82</li> <li>• 12.85 - 36.61</li> <li>• 13.00 (6 – 165)</li> </ul>
<b>σεβοφλουράνιο n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13.40 ± 8.26</li> <li>• 10.32 - 16.48</li> <li>• 11.50 (5 – 47)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13.47 ± 7.29</li> <li>• 10.75 - 16.19</li> <li>• 11.00 (6 – 31)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16.47 ± 13.43</li> <li>• 11.45 - 21.48</li> <li>• 11.00 (6 – 57)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14.90 ± 9.83</li> <li>• 11.23 - 18.57</li> <li>• 11.00 (6 – 44)</li> </ul>

**PROC MIXED with Unstructured Covariance:**  
**Σύγκριση τιμών ALT κάθε φορά, με τις ομάδες για τον έλεγχο στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων**

<b>Επίδραση</b>	<b>Num DF</b>	<b>Den DF</b>	<b>F Value</b>	<b>p</b>
<b>TEAM</b>	1	58	2.17	<b>0.1463</b>
<b>Time -ALT</b>	3	58	1.89	<b>0.1412</b>



<b>TEAM/Time - ALT</b>	3	58	1.70	<b>0.1774</b>
------------------------	---	----	------	---------------

Οι τιμές του ενζύμου AST δεν φάνηκε να αλλάζουν επίσης, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 7, προεγχειρητικά, μετεγχειρητικά, καθώς και 24 ώρες και 48 ώρες μετά το χειρουργείο, χωρίς να διαφαίνεται κάποια σημαντική επίδραση στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

**Πίνακας 7.** Ανάλυση τιμών ενζύμου AST

AST	Preoperative (T0)	Transfer to PACU (T1)	24h after (T2)	48h after (T3)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• CI 95% (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean ± SD</li> <li>• 95% CI (Lower-Upper)</li> <li>• Median (min-max)</li> </ul>
<b>προποφόλη n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18.17 ± 9.06</li> <li>• 14.78 - 21.55</li> <li>• 17.00 (4 – 51)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17.50 ± 10.47</li> <li>• 13.59 - 21.41</li> <li>• 16.00 (5 – 65)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 29.50 ± 64.16</li> <li>• 5.54 - 53.46</li> <li>• 15.00 (10 – 365)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24.10 ± 36.96</li> <li>• 10.30 - 37.90</li> <li>• 16.50 (11 – 218)</li> </ul>
<b>σεβοφλουράνιο n=30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20.23 ± 21.91</li> <li>• 12.05 - 28.42</li> <li>• 16.00 (6 – 133)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16.43 ± 4.11</li> <li>• 14.90 - 17.97</li> <li>• 16.00 (10 – 27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16.40 ± 3.63</li> <li>• 15.05 - 17.75</li> <li>• 16.00 (11 – 25)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16.53 ± 4.40</li> <li>• 14.89 - 18.18</li> <li>• 16.00 (11 – 32)</li> </ul>
<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance:</b>				
Σύγκριση τιμών AST κάθε φορά, με τις ομάδες για τον έλεγχο στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων				
<b>επίδραση</b>	Num DF	Den DF	F Value	<b>p</b>
<b>TEAM</b>	1	58	1.22	<b>0.2744</b>
<b>VISIT-AST</b>	3	58	0.91	<b>0.4427</b>
<b>TEAM/VISIT-AST</b>	3	58	1.12	<b>0.3489</b>

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζεται η ανάλυση διαφορών για τις δυο ομάδες κατανάλωσης προποφόλης και σεβοφλουρανίου μεταξύ της αναλογίας των δεικτών M30 και M65, προεγχειρητικά, αμέσως μετά το χειρουργείο, 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά, χωρίς να αναδειχθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συνδυασμών υπό εξέταση.

**Πίνακας 8.** Ανάλυση διαφορών για την αναλογία των δεικτών M30/M65

t-test για εξαρτημένα δείγματα: Διαφορές στους μέσους όρους στους δείκτες m30 to m65 ratio from baseline visit (T0) to other visits (T1, T2, T3) για τις δύο ομάδες											
ΟΜΑΔΑ=1	Statistics Difference	N	Lower CI	Mean	Upper CI	Lower CI	SD	Upper CI	SE	Min	Max
			Mean		Mean	SD		SD			
<b>T0 to T1</b>	M30/M65 T0 - M30/M65 T1	30	-0.185	-0.047	0.0907	0.2937	0.3688	0.4957	0.0673	-1.79	0.65
<b>Baseline to 24 hours</b>	M30/M65 T0 - M30/M65 T2	30	-0.107	-0.042	0.0225	0.1384	0.1737	0.2336	0.0317	-0.36	0.36
<b>Baseline to 48 hours</b>	M30/M65 T0 - M30/M65 T3	30	-0.047	0.0233	0.0932	0.149	0.1871	0.2516	0.0342	-0.55	0.46
	T-Tests Difference	DF	t Value	Pr >  t  p values							
<b>Baseline to after surgery</b>	M30_M65_T0 - M30_M65_T1	29	-0.7	0.4907							
<b>Baseline to 24 hours</b>	M30_M65_T0 - M30_M65_T2	29	-1.33	0.1924							
<b>Baseline to 48 hours</b>	M30_M65_T0 - M30_M65_T3	29	0.68	0.5							
ΟΜΑΔΑ=2	Statistics Difference	N	Lower CI	Mean	Upper CL	Lower CL	SD	Upper CL	SE	Minimum	Maximum
			Mean		Mean	SD		SD			
<b>Baseline to after surgery</b>	M30_M65_T0 - M30_M65_T1	30	-0.031	0.0467	0.1244	0.1659	0.2083	0.28	0.038	-0.55	0.41
<b>Baseline to 24 hours</b>	M30_M65_T0 - M30_M65_T2	30	-0.114	-0.04	0.0334	0.1572	0.1974	0.2654	0.036	-0.59	0.41
<b>Baseline to 48 hours</b>	M30_M65_T0 - M30_M65_T3	30	-0.074	0.0067	0.0876	0.1726	0.2167	0.2913	0.0396	-0.57	0.38
	T-Tests Difference	DF	t Value	Pr >  t  p values							
<b>Baseline to after surgery</b>	M30_M65_T0 - M30_M65_T1	29	1.23	0.2296							
<b>Baseline to 24 hours</b>	M30_M65_T0 - M30_M65_T2	29	-1.12	0.2723							

Baseline to 48 hours	M30_M65_T0 - M30_M65_T3	29	0.17	0.8673							
----------------------	-------------------------	----	------	--------	--	--	--	--	--	--	--

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζεται η ανάλυση διαφορών για τις δυο ομάδες κατανάλωσης προποφόλης και σεβοφλουρανίου για τον δείκτη M30, προεγχειρητικά, αμέσως μετά το χειρουργείο, 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά, χωρίς να αναδειχθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπο-ομάδων και των συνδυασμών τους (προεγχειρητικά-αμέσως μετά το χειρουργείο, προεγχειρητικά-24 ώρες μετεγχειρητικά και 48 ώρες μετεγχειρητικά).

**Πίνακας 9.** Ανάλυση διαφορών μεταξύ των υπο-ομάδων για τον δείκτη M30

t-test για εξαρτημένα δείγματα:	Διαφορές στους μέσους όρους στον δείκτη M30 (συνολικά για το δείγμα) from baseline visit (T0) to other visits (T1, T2, T3)										
	Statistics Difference	N	Lower CI	Mean	Upper CL	Lower CL	SD	Upper CL	SE	Minimum	Maximum
<b>ΟΜΑΔΑ=1</b>			Mean	Mean	Mean	SD	SD	SD			
Baseline to after surgery	M30_T0 - M30_T1	30	-63.33	-20	23.33	92.415	116.04	155.99	21.186	-442	188
Baseline to 24 hours	M30_T0 - M30_T2	30	-4.875	12.8	30.475	37.697	47.334	63.632	8.642	-99	150
Baseline to 48 hours	M30_T0 - M30_T3	30	0.6598	25.767	50.874	53.548	67.237	90.388	12.276	-101	204
	T-Tests Difference	D F	t Value	Pr >  t	p values						
Baseline to after surgery	M30_T0 - M30_T1	29	-0.94	0.353							
Baseline to 24 hours	M30_T0 - M30_T2	29	1.48	0.1494							
Baseline to 48 hours	M30_T0 - M30_T3	29	2.1	0.0446							
<b>ΟΜΑΔΑ=2</b>											
	Statistics Difference	N	Lower CI	Mean	Upper CI	Lower CI	SD	Upper CI	SE	Minimum	Maximum
			Mean	Mean	Mean	SD	SD	SD			
Baseline to after surgery	M30_T0 - M30_T1	30	-26.02	-4.567	16.887	45.757	57.454	77.237	10.49	-162	95
Baseline to 24 hours	M30_T0 - M30_T2	30	-16.58	6.1667	28.911	48.51	60.912	81.884	11.121	-189	173
Baseline to 48 hours	M30_T0 - M30_T3	30	-32.11	3.1667	38.439	75.23	94.462	126.99	17.246	-334	184
	T-Tests Difference	D F	t Value	Pr >  t	p values						
Baseline to after surgery	M30_T0 - M30_T1	29	-0.44	0.6665							

<b>Baseline to 24 hours</b>	M30_T0 -	2	0.55	0.58							
	M30_T2	9		35							
<b>Baseline to 48 hours</b>	M30_T0 -	2	0.18	0.85							
	M30_T3	9		56							

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζεται η ανάλυση διαφορών για τις δυο ομάδες κατανάλωσης προποφόλης και σεβοφλουρανίου για τον δείκτη M65, προεγχειρητικά, αμέσως μετά το χειρουργείο, 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά, χωρίς να αναδειχθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπο-ομάδων και των συνδυασμών τους (προεγχειρητικά-αμέσως μετά το χειρουργείο, προεγχειρητικά-24 ώρες μετεγχειρητικά και 48 ώρες μετεγχειρητικά).

**Πίνακας 10.** Ανάλυση διαφορών μεταξύ των υπο-ομάδων για τον δείκτη M30

t-test για εξαρτημένα δείγματα:	Διαφορές στους μέσους όρους στον δείκτη M65 (συνολικά για το δείγμα) from baseline visit (T0) to other visits (T1, T2, T3)										
	Statistics Difference	N	Lower CI	Mean	Upper CI	Lower CI	SD	Upper CI	SE	Minimum	Maximum
			Mean		Mean	SD		SD			
<b>ΟΜΑΔΑ=1</b>											
<b>Baseline to after surgery</b>	M65_TO - M65_T1	30	-34.3	-7.967	18.368	56.166	70.524	94.807	12.876	-161	107
<b>Baseline to 24 hours</b>	M65_TO - M65_T2	30	-64.08	13.867	91.813	166.24	208.74	280.62	38.111	-837	440
<b>Baseline to 48 hours</b>	M65_TO - M65_T3	30	-85.01	-15.23	54.544	148.82	186.87	251.21	34.117	-565	483
	T-Tests Difference	D F	t Value	Pr >  t							
<b>Baseline to after surgery</b>	M65_TO - M65_T1	29	-0.62	0.5409	p values						
<b>Baseline to 24 hours</b>	M65_TO - M65_T2	29	0.36	0.7186							
<b>Baseline to 48 hours</b>	M65_TO - M65_T3	29	-0.45	0.6586							
<b>ΟΜΑΔΑ=2</b>											
	Statistics Difference	N	Lower CL	Mean	Upper CI	Lower CI	SD	Upper CL	SE	Minimum	Maximum
			Mean		Mean	SD		SD			
<b>Baseline to after surgery</b>	M65_TO - M65_T1	30	-99.49	-53.57	-7.645	97.943	122.98	165.33	22.453	-356	129
<b>Baseline to 24 hours</b>	M65_TO - M65_T2	30	-16.73	38.167	93.063	117.08	147.01	197.63	26.841	-314	647
<b>Baseline to 48 hours</b>	M65_TO - M65_T3	30	-36.48	23.133	82.745	127.14	159.64	214.61	29.147	-178	808
	T-Tests Difference	D F	t Value	Pr >  t							
<b>Baseline to after surgery</b>	M65_TO - M65_T1	29	-2.39	0.0238	p values						
<b>Baseline to 24 hours</b>	M65_TO - M65_T2	29	1.42	0.1657							
<b>Baseline to 48 hours</b>	M65_TO - M65_T3	29	0.79	0.4338							

Στους Πίνακες 11, 12, 13, 14 και 15 παρουσιάζονται τα μικτά μοντέλα μη δομημένης συνδιακόμανσης για τις μεταβλητές υπό μελέτη. Δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις μεταξύ των ομάδων.

**Πίνακας 11.** Σύγκριση τιμών των ομάδων για τον δείκτη M30

<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance</b>				
<b>The Mixed Procedure</b>				
This compares the m30 scores of each visit, by teams to see if there is a significant difference between teams				
<b>Model Information</b>				
<b>Data Set</b>	WORK.MERGED1			
<b>Dependent Variable</b>	SCORE_M30			
<b>Covariance Structure</b>	Unstructured			
<b>Subject Effect</b>	PATIENT_NO(TEAM)			
<b>Estimation Method</b>	REML			
<b>Residual Variance Method</b>	None			
<b>Fixed Effects SE Method</b>	Model-Based			
<b>Degrees of Freedom Method</b>	Between-Within			
<b>Class Level Information</b>				
<b>Class</b>	Levels	Values		
<b>TEAM</b>	2	1 2		
<b>PATIENT_NO</b>	60			
<b>VISIT_M30</b>	4	0 1 2 3		
				p value
<b>Effect</b>	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
<b>TEAM</b>	1	58	0.88	0.3512
<b>VISIT_M30</b>	3	58	1.38	0.2591
<b>TEAM*VISIT_M30</b>	3	58	0.57	0.6349
				No significance

**Πίνακας 12. Σύγκριση τιμών των ομάδων για τον δείκτη M65**

The SAS System					
<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance this compares the m65 scores of each visit, by teams to see if there is a significant difference between teams</b>					
<b>The Mixed Procedure</b>					
<b>Model Information</b>					
<b>Data Set</b>	WORK.MERGED1				
<b>Dependent Variable</b>	SCORE_M65				
<b>Covariance Structure</b>	Unstructured				
<b>Subject Effect</b>	PATIENT_NO(TEAM)				
<b>Estimation Method</b>	REML				
<b>Residual Variance Method</b>	None				
<b>Fixed Effects SE Method</b>	Model-Based				
<b>Degrees of Freedom Method</b>	Between-Within				
<b>Class Level Information</b>					
<b>Class</b>	Levels	Values			
<b>TEAM</b>	2	1 2			
<b>PATIENT_NO</b>	60				
<b>VISIT_M65</b>	4	0 1 2 3			
<b>Type 3 Tests of Fixed Effects</b>					
<b>Effect</b>	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F	
<b>TEAM</b>	1	58	0.66	0.4192	
<b>VISIT_M65</b>	3	58	4.08	0.0107	
<b>TEAM*VISIT_M65</b>	3	58	1.76	0.1643	

**Πίνακας 13. Σύγκριση τιμών των ομάδων για την αναλογία των δεικτών M30/M65**

PROC MIXED with Unstructured Covariance					
The Mixed Procedure this compares the m30_m65 ratios of each visit, by teams to see if there is a significant difference between teams					
Model Information					
Data Set	WORK.MERGED1				
Dependent Variable	SCORE_M30_M65				
Covariance Structure	Unstructured				
Subject Effect	PATIENT_NO(TEAM)				
Estimation Method	REML				
Residual Variance Method	None				
Fixed Effects SE Method	Model-Based				
Degrees of Freedom Method	Between-Within				
Class Level Information					
Class	Levels	Values			
TEAM	2	1 2			
PATIENT_NO	60				
VISIT_M30_M65	4	0 1 2 3			
Type 3 Tests of Fixed Effects					
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F	
TEAM	1	58	0.11	0.7466	
VISIT_M30_M65	3	58	2.12	0.1075	
TEAM*VISIT_M30_M65	3	58	0.62	0.6054	p value



**Πίνακας 14. Σύγκριση τιμών των ομάδων για το ένζυμο ALT**

<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance</b>				
<b>The Mixed Procedure this compares the ALT scores of each visit, by teams to see if there is a significant difference between teams</b>				
<b>Model Information</b>				
<b>Data Set</b>	WORK.MERGED1			
<b>Dependent Variable</b>	SCORE_ALT			
<b>Covariance Structure</b>	Unstructured			
<b>Subject Effect</b>	PATIENT_NO(TEAM)			
<b>Estimation Method</b>	REML			
<b>Residual Variance Method</b>	None			
<b>Fixed Effects SE Method</b>	Model-Based			
<b>Degrees of Freedom Method</b>	Between-Within			
<b>Class Level Information</b>				
<b>Class</b>	Levels	Values		
<b>TEAM</b>	2	1 2		
<b>PATIENT_NO</b>	60			
<b>VISIT_ALT</b>	4	0 1 2 3		
<b>Type 3 Tests of Fixed Effects</b>				
<b>Effect</b>	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
<b>TEAM</b>	1	58	2.17	0.1463
<b>VISIT_ALT</b>	3	58	1.89	0.1412
<b>TEAM*VISIT_ALT</b>	3	58	1.70	0.1774
				p value

**Πίνακας 15. Σύγκριση τιμών των ομάδων για το ένζυμο AST**

The SAS System						
<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance this compares the AST scores of each visit, by teams to see if there is a significant difference between teams</b>						
The Mixed Procedure						
Model Information						
Data Set	WORK.MERGED1					
Dependent Variable	SCORE_AST					
Covariance Structure	Unstructured					
Subject Effect	PATIENT_NO(TEAM)					
Estimation Method	REML					
Residual Variance Method	None					
Fixed Effects SE Method	Model-Based					
Degrees of Freedom Method	Between-Within					
Class Level Information						
Class	Levels	Values				
TEAM	2	1 2				
PATIENT_NO	60					
VISIT_AST	4	0 1 2 3				
Type 3 Tests of Fixed Effects						
Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F		
TEAM	1	58	1.22	0.2744		
VISIT_AST	3	58	0.91	0.4427		
TEAM*VISIT_AST	3	58	1.12	0.3489	p value	

Τέλος, στο Παράρτημα παρουσιάζονται αναλυτικά οι συγκρίσεις για την εύρεση τυχόν διαφορών μεταξύ των ομάδων ασθενών που κατανάλωσαν προποφόλη και σελβοφουράνιο αντίστοιχα.

## 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο κεφάλαιο αυτό πραγματοποιείται η ερμηνεία των ευρημάτων που προέκυψαν από την παρουσίαση και ανάλυση των δεδομένων στο Κεφάλαιο 3 και επιχειρείται η σύνθεση του θεωρητικού και πρακτικού μέρους της ερευνητικής διαδικασίας.

Η συζήτηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων παρατίθεται σε σχέση με το ερώτημα, το σκοπό και τους επιμέρους στόχους της έρευνας στους ακόλουθους άξονες: την ανακεφαλαίωση της μεθοδολογικής προσέγγισης της έρευνας, την αξιολόγηση των πορισμάτων, την ερμηνεία των πορισμάτων με βάση τους περιορισμούς της έρευνας, την επισήμανση νέων ερωτημάτων και προτάσεων για μελλοντική έρευνα.

Τα αποτελέσματα της έρευνας δεν ανέδειξαν σημαντικές αλλαγές στους δείκτες M30 και M65, σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργείο με αναισθησία με προποφόλη ή σεβοφλουράνιο. Τα επίπεδα AST και ALT στον ορό, δεν εμφάνισαν επίσης αλλαγές άμεσα μετεγχειρητικά, καθώς και 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά. Η προποφόλη, όταν χορηγήθηκε σε μικρές γυναικολογικές επεμβάσεις, σε υγιείς γυναίκες, δεν φάνηκε να έχει επίδραση στα επίπεδα AST, ALT ή αλκαλικής φωσφατάσης (Robinson & Patterson, 1985).

Η ηπατική γλουταθιόνη S-τρανσφεράση είναι ευρέως κατανοημένη στον ηπατικό ιστό, επιτρέπει την πρόωρη ανίχνευση ηπατικής βλάβης και αποτελεί έναν πιο ευαίσθητο δείκτη από τις AST και ALT. Σε μία προηγούμενη μελέτη, η προποφόλη δεν φάνηκε να αυξάνει τα επίπεδα ισοενζύμων B1 και B2 της ηπατικής γλουταθιόνης S- τρανσφεράσης σε επίπεδα πάνω από τα φυσιολογικά σε ασθενείς που υπόκεινται σε μεγάλης διάρκειας χειρουργεία πλαστικής χειρουργικής (διάρκεια >10 ώρες) (Murray & Phillips, 1994).

Οι Ray κ.α. (1996) ανέφεραν ότι, η χορήγηση αναισθησίας με σεβοφλουράνιο σε 41 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε μικρές ή μεσαίες ορθοπεδικές, ρινικές και ωτορινολαρυγγολογικές επεμβάσεις, σχετίστηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις ηπατικής γλουταθιόνης S- τρανσφεράσης την πρώτη μετεγχειρητική ώρα, αλλά δεν επηρέασε τα επίπεδα στις 3, 6 και 24 ώρες μετεγχειρητικά.

Η χορήγηση αναισθησίας με σεβοφλουράνιο για ουρολογικές ή γυναικολογικές (Haminy, et al., 2004) επεμβάσεις, σχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα α-GST 60 έως 120 λεπτά μετεγχειρητικά, ενώ τα επίπεδα α-GST δεν εμφάνισαν αλλαγή σε γυναίκες ασθενείς που υπεβλήθησαν σε υστερεκτομή με αναισθησία με προποφόλη (Haminy, et al., 2004)

Τα επίπεδα TNF-σχετιζόμενης απόπτωσης, συμπεριλαμβανομένου των ligand (TRAIL) επιπέδων, αυξήθηκαν σημαντικά μετά από χορήγηση αναισθησίας με σεβοφλουράνιο για ανοικτή χολεκυστεκτομή, όταν συγκρίθηκαν με τις αρχικές τιμές, και με τις τιμές των TRAIL που μετρήθηκαν μετά από αναισθησία με προποφόλη ή ισοφλουράνιο (Osman, et al., 2012). Η τιμή της κασπάσης-3 δεν διέφερε μεταξύ των τριών αναισθητικών. Σημαντικές αλλά παρόμοιες αυξήσεις στα επίπεδα AST και ALT βρέθηκαν και με τα τρία αναισθητικά (Osman, et al., 2012). Ωστόσο, στην ίδια μελέτη των Osman κ.α. (2012), το είδος της επέμβασης αποτελούσε περιοριστικό παράγοντα, μιας και στη χολεκυστεκτομή είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ της ηπατικής βλάβης από τον αναισθητικό παράγοντα, και σε αυτή που προκαλείται από το χειρουργείο.

Οι εκλεκτικοί δείκτες κυτταρικού θανάτου M30 και M65 δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η επίδραση των γενικών αναισθητικών στην ακεραιότητα του ήπατος. Οι δείκτες αυτοί, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόγνωση της έκβασης των ασθενών με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Όταν η ολική χολερυθρίνη αντικαταστάθηκε από το M65 στο Model for End-Stage Liver Disease (MELD), η ευαισθησία του στο να προβλέπει την επιβίωση στους ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια βελτιώθηκε (Graig, et al., 2011).

Σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια λόγω λήψης παρακεταμόλης, τα επίπεδα M30 ήταν αυξημένα και ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που πέθαναν ή που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος από ότι σε αυτούς οι οποίοι επέζησαν χωρίς παρέμβαση (Graig, et al., 2011). Τα επίπεδα M65 ήταν επίσης αυξημένα, αλλά δεν φάνηκε διαχωρισμός μεταξύ των ασθενών που επέζησαν και των ασθενών που απεβίωσαν ή που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος (Graig, et al., 2011).

Διάφοροι παράγοντες μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα των δεικτών M30 και M65 περιεγχειρητικά όπως η διενέργεια χειρουργείου στο ήπαρ, τη χοληδόχο κύστη ή το παγκρέας, η λήψη φαρμάκων, καθώς και η πτώση στην ηπατική αιματική ροή λόγω υπότασης. Οι ασθενείς μας ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί. Καθώς και οι δύο ομάδες ασθενών υπεβλήθησαν σε επιφανειακά χειρουργεία, τα οποία δεν εμπεριέχουν τραυματισμούς στο ήπαρ, και καθώς και η διαχείριση τους περιεγχειρητικά ήταν παρόμοια εκτός από το κύριο γενικό αναισθητικό (προποφόλη ή σεβοφλουράνιο), μια πιθανή αύξηση στα επίπεδα M30 και M65 σε κάποια ομάδα, θα έδειχνε κάποια πιθανή αποπτωτική ή/και νεκρωτική δράση του αναισθητικού που χρησιμοποιήθηκε. **Καμία από τις δύο ομάδες δεν εμφάνισε αυξήσεις**

*σε κανέναν από τους παραπάνω δείκτες, και κατά συνέπεια δεν υπήρξε ένδειξη για την ύπαρξη απόπτωσης/νέκρωσης στις συνθηκές που υπήρχαν κατά την παρούσα μελέτη.*

Τα κακοήθη κύτταρα και η επακόλουθη απόπτωση μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα δεικτών M30 και M65 (De Haas, et al., 2008). Οι ασθενείς, οι οποίες προγραμματίστηκαν για να υποβληθούν σε μαστεκτομή, είχαν χειρουργήσιμο καρκίνο μαστού και αυτό μπορεί να θεωρηθεί περιορισμός στη μελέτη. Θα πρέπει να σημειωθεί πως, οι αρχικές τιμές και κατά συνέπεια οι μετεγχειρητικές τιμές των δεικτών αυτών, ήταν μέσα στο φυσιολογικό εύρος τιμών σε όλους τους ασθενείς.

Άλλοι περιορισμοί στη μελέτη, ήταν η ευρεία διακύμανση της κατανομής των τιμών M30 και M65, το σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα των μετρήσεων, το ότι δεν συμπεριελήφθησαν πιθανώς μακροπρόθεσμες επιδράσεις των αναισθητικών στο ήπαρ πέρα από τις πρώτες 48 μετεγχειρητικές ώρες και η αποτυχία να συλλεχθούν δείγματα από επτά ασθενείς στις 48 ώρες μετεγχειρητικά, λόγω πρώιμου εξιτηρίου των ασθενών.

Η κινητική των δεικτών M30 και M65, όταν εκτιμήθηκαν ως βιολογικοί δείκτες κυτταρικού θανάτου προκαλούμενου από φάρμακα σε αρουραίους και σε ανθρώπους με καρκίνο όρχεων, εμφάνισε μεταβολές για ημέρες μετά από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις (De Haas, et al., 2008; Cummings, et al., 2008), το οποίο σημαίνει ότι μία υποτιθέμενη παροδική αύξηση στα επίπεδα των δεικτών M30 και M65 μπορεί να εμφανιστεί και σε χρονική στιγμή κατά πολύ μεταγενέστερη από αυτές που έγινε η συλλογή των δειγμάτων. Σε αυτή την περίπτωση, το κλινικό αντίκτυπο του αναισθητικού παράγοντα όσον αφορά την προ- ή την αποπτωτική του δράση, θα ήταν αμελητέο.

Ο παρών σχεδιασμός της μελέτης, παρά τους περιορισμούς του, έδειξε ότι αυτοί οι δείκτες δεν αλλοιώθηκαν από τα δύο αναισθητικά που χρησιμοποιήθηκαν, γεγονός που σημαίνει ότι δεν ενοχοποιήθηκαν για έμμεση ηπατική βλάβη. Τα συμπεράσματα αυτά βέβαια, δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε χειρουργεία κοιλιάς που αφορούν την χοληδόχο κύστη και το ήπαρ, όπου κυριαρχεί η άμεση ηπατοκυτταρική βλάβη λόγω του χειρουργικού τραύματος στο όργανο στόχο.

Συμπερασματικά, στην συγκεκριμένη μελέτη, οι δείκτες M30 και M65 δεν έδειξαν σημαντικές μεταβολές, σχετιζόμενες με την χορήγηση αναισθησίας με προποφόλη ή σεβοφλουράνιο σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μαστεκτομή ή θυρεοειδεκτομή. Ωστόσο, η μεγάλη διακύμανση στην κατανομή των επιλεγμένων δεικτών στους ασθενείς της μελέτης

αποτελεί ένα περιοριστικό παράγοντα αφού ήταν δύσκολο να ορισθούν τιμές αναφοράς από το μελετηθέν δείγμα. Αυτό έχει ως συνέπεια την αδυναμία διεξαγωγής γενικεύσιμων κλινικών συμπερασμάτων. Παρά τον περιορισμό αυτό όμως, στους ασθενείς που μελετήθηκαν δεν αναδείχθηκε σαφής διεγχειρητική ή μετεγχειρητική ηπατική βλάβη, σημαντική αρκετά ώστε να καταφανεί μέσα από «παθολογικές» τιμές στις μετρήσεις που έγιναν. Πρακτικά λοιπόν, προκύπτει ότι και οι δύο αναισθητικοί παράγοντες φαίνεται να είναι εξίσου ασφαλείς ως προς τη χρήση τους σε μη ενδοκοιλιακή χειρουργική, όσον αφορά την ηπατική απόπτωση/νέκρωση.

Μία παράμετρος της μελέτης με άγνωστη κλινική σημασία, που θα προσφερόταν για περαιτέρω έρευνα είναι η προοπτική διερεύνηση των παραπάνω δεικτών αποκλειστικά σε ασθενείς με κακοήθη ή και καλοήθη χειρουργική πάθηση, μιας και στο παρόν υλικό οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή ήταν ασθενείς με καρκίνο, ενώ αυτοί που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή ήταν περιπτώσεις με ως επί το πλείστον καλοήθη πάθηση ή καλά διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, ο οποίος διαγνώστηκε τυχαία, στο παρασκεύασμα της ιστολογικής. Οι συμπαγείς όγκοι του μαστού και του θυρεοειδούς ακολουθούν ίδιο μοτίβο στη διαδικασία της μικροδιήθησης, της «μετανάστευσης» και τελικά της μετάστασης, το οποίο βασίζεται στην αλληλεπίδραση όγκου στρώματος και μετάβασης μεταξύ επιθηλίου και στρώματος.

Οι προμεταφραστικοί παράγοντες που παίζουν ρόλο σε αυτή τη διαδικασία, όπως τα miR 145, 21 και 221, είναι γνωστό ότι εμπλέκονται με τη διαδικασία έναρξης ηπατικής ίνωσης. Αυτή, με τη σειρά της, θα δύναται να επηρεάσει το μεταβολισμό των δύο αυτών αναισθητικών παραγόντων και πιθανώς να ενισχύσει τις ηπατοτοξικές τους δράσεις. Μία τέτοια μελέτη θα μπορούσε λοιπόν πιθανώς να συνεισφέρει στην εξαγωγή συμπερασμάτων που θα αποσαφήνιζαν κλινικούς περιορισμούς ή νέες εφαρμογές στη χρήση αυτών των φαρμάκων.

## Περίληψη

Τα γενικά αναισθητικά, παρότι θεωρούνται ασφαλή, σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν ένοχοποιηθεί για την εμφάνιση βαριάς ηπατικής βλάβης, και ακόμη και μοιραία έκβαση στους ασθενείς.

Η προποφόλη, δείχνει να ασκεί αποπτωτική δράση σε κύτταρα ανθρώπινης προμυελολυτικής λευχαιμίας (κύτταρα HL-60) τα οποία είναι αναισθητα στο προαποπτωτικό στρες, επειδή το φάρμακο παρεμβαίνει τόσο σε μιτοχονδριακές οδούς όσο και σε διαδικασίες της κυτταρικής επιφάνειας. Το Σεβοφλουράνιο επίσης φαίνεται να προκαλεί ηπατοτοξικότητα.

Ο δείκτης M-30 (κυτταροκερατίνης 18 η οποία έχει πεπτει από κασπάσες), είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο αναγνωρίζει ένα νεοεπιτόπιο το οποίο δημιουργείται από την κυτοκερατίνη 18 η οποία έχει πεπτει από κασπάσες στο σημείο Asp396, και χρησιμεύει ως βιολογικός δείκτης της επιθηλιακής απόπτωσης στο ήπαρ. Ο δείκτης M-65 (ακέραιη κυτοκερατίνη 18) είναι ένα υπόστρωμα το οποίο εκφράζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα (π.χ. τα υπατοκύτταρα) και υποδεικνύει την εμφάνιση νέκρωσης. Τα επίπεδα των δεικτών M30 και M65 έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της βαριάς ηπατικής ανεπάρκειας σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η ίνωση σε βαριά αλκοολικούς ασθενείς, στον εντοπισμό ασθενών οι οποίοι υποφέρουν από έλλειψη α1 -αντιθρυψίνης και οι οποίοι αργότερα αναπτύσσουν ηπατική νόσο, καθώς και ως προγνωστικοί δείκτες στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια λόγω λήψης τοξικών δόσεων ακεταμινοφαίνης.

Σκοπός αυτής της διατριβής είναι να εντοπιστούν οι πιθανές αλλαγές στους αποπτωτικούς και/η νεκρωτικούς δείκτες M30 και M65 καθώς και στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) σε γυναίκες οι οποίες υπόκεινται σε εκλεκτική μαστεκτομή ή σε θυρεοειδεκτομή με τη χορήγηση αναισθησίας με προποφόλη ή σεβοφλουράνιο. Αυτή η προοπτική τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, διενεργήθηκε μεταξύ οκτωβρίου 2009 και Ιουλίου 2011 στο αρεταίειο πανεπιστημιακό νοσοκομείο στην Αθήνα.

Ενήλικες γυναίκες ασθενείς οι οποίες υπόκειντο σε εκλεκτικό χειρουργείο για μαστεκτομή ή θυρεοειδεκτομή, τυχαία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με τη χρήση τυχαίοποιημένων αριθμών και έλαβαν η ολική ενδοφλέβια αναισθησία με προποφόλη (ομάδα προποφόλης) η εισπνεόμενη αναισθησία με σεβοφλουράνιο (ομάδα Σεβοφλουρανίου).

Τα δείγματα αίματος για την μέτρηση επιπέδων M30, M65, AST, και ALT ελήφθησαν πριν από την αρχή της επέμβασης, αμέσως μετά το τέλος της επέμβασης, καθώς και 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά.

Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης, ήταν οι τιμές των M30 24 ώρες μετεγχειρητικά στην ομάδα προποφόλης ή σεβοφλουρανίου. Το secondary outcome ήταν τα επίπεδα M65, η αναλογία M30 / M65, και τα επίπεδα ALT και AST που μετρήθηκαν στα ίδια χρονικά σημεία με τους δείκτες M30 και M65. Η στατιστική εκτίμηση έγινε με τη χρήση του SAS 9.1.3 s.p.4.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στους δείκτες κυτταρικού θανάτου M30 και M65 και στην αναλογία M30/M65 αμέσως μετά το χειρουργείο καθώς και 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά. Οι τιμές των ενζύμων AST και ALT στις ίδιες χρονικές στιγμές δεν φάνηκε να αλλάζουν επίσης (Πίνακας 3).

Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν αλλαγές στους δείκτες M30 και M65 σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργείο με αναισθησία με προποφόλη ή σεβοφλουράνιο. Τα επίπεδα AST και ALT στον ορό δεν εμφάνισαν επίσης αλλαγές άμεσα μετεγχειρητικά καθώς και 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά. Τα επίπεδα των δεικτών M30 και M65 μετρήθηκαν μέχρι και την 48η μετεγχειρητική ώρα.

Οι εκλεκτικοί δείκτες κυτταρικού θανάτου M30 και M65 δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η επίδραση των γενικών αναισθητικών στην ακεραιότητα του ήπατος. Ο παρών σχεδιασμός μελέτης παρά τους περιορισμούς του, έδειξε ότι αυτοί οι δείκτες δεν αλλοιώθηκαν από τα δύο αναισθητικά που χρησιμοποιήθηκαν. Τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε χειρουργεία κοιλιάς που αφορούν την χοληδόχο κύστη και το ήπαρ, όπου ο ηπατικός κυτταρικός τραυματισμός λόγω του χειρουργείου κυριαρχεί.

Συμπερασματικά στην συγκεκριμένη μελέτη οι δείκτες M30 και M65 δεν έδειξαν σημαντικές μεταβολές σχετιζόμενες με την χορήγηση αναισθησίας με προποφόλη ή σεβοφλουράνιο σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο μαστεκτομής ή θυρεοειδεκτομής. Κατά συνέπεια και οι δύο αναισθητική παράγοντες φαίνεται να είναι εξίσου ασφαλείς, όσον αφορά την απόπτωση / νέκρωση.



## Summary

General anaesthesia and surgery may cause liver injury. Even the new anaesthetics, though considered safe, on rare occasions have been incriminated for severe liver damage and patient's fatal outcome.

Propofol has been shown to exert an apoptotic effect on the human promyelocytic leukemia cells (HL-60 cells), which are sensitive to proapoptotic stress, as the drug interferes with both the mitochondrial and cell surface pathways<sup>5</sup>. In the clinical setting, cases of hepatotoxicity after exposure to propofol anaesthesia for short duration surgery have been reported, with high transaminase levels and liver histology indicating hepatocellular injury. Sevoflurane has also been incriminated for hepatotoxicity.

The M30 (caspase-cleaved cytokeratin-18) is a monoclonal antibody, which recognizes a neoepitope generated from caspase cleaved keratin18 at the Asp396 site, and serves as a biomarker of epithelial apoptosis in the liver. The M65 (intact cytokeratin-18) is a substrate expressed by epithelial cells like hepatocytes suggesting necrosis<sup>6</sup>. The circulating levels of the M30 and M65 have been used to assess severe liver impairment in pathological conditions like fibrosis in heavy alcohol drinkers, to identify patients suffering from  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency who later will develop liver disease, and as predictive markers in acute liver failure due to acetaminophen toxic doses.

The aim of the study was to identify possible changes in the apoptotic and/or necrotic markers M30 and M65 and in the alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) enzymes, in female patients undergoing surface surgery under propofol or sevoflurane anaesthesia. This prospective, randomized clinical study was conducted between October 2009 and July 2011 in Aretaieio University Hospital, Athens, Greece.

Female adult patients, American Society of Anesthesiology (ASA) II-III, undergoing elective surgery for mastectomy or thyroidectomy were randomly assigned using computer-generated random numbers to receive either total intravenous anaesthesia with propofol (Propofol group) or inhalational anaesthesia with sevoflurane (Sevoflurane group).

In the propofol group anaesthesia was induced with i.v. administration of propofol and maintained with continuous propofol intravenous infusion. In the sevoflurane group,

anaesthesia was induced and maintained with sevoflurane.

Blood samples for M30, M65, AST, and ALT levels were obtained before the beginning of surgery, immediately after the end of surgery, as well as 24 and 48 hours postoperatively. Levels of M30 and M65 were measured until 48 hours postoperatively.

The primary outcome of the study was the M30 values 24 hours postoperatively in the propofol or sevoflurane groups. The secondary outcomes were the M65 levels, the M30/M65 ratio and the ALT and AST levels measured at the same time points with the M30 and M65 markers. Statistical evaluation was performed using SAS 9.1.3 s.p.4.

We found no significant changes in the M30, M65 cell death markers or in the M30/M65 ratio immediately after surgery and 24 and 48 hours postoperatively. The ALT and AST enzyme values did not change at the same time points.

The M30 and M65 selected cell-death markers, relatively new, have not been used so far to assess the effect of general anaesthetics on liver integrity. The M30 apoptotic cell marker to identify possible pro-apoptotic effect of the two anaesthetics, propofol and sevoflurane might be more important than markers for screening necrotic death. However, none of the markers we measured was significantly increased postoperatively for the time points we collected the blood samples.

In conclusion, under the present study design M30 and M65 markers did not exhibit significant changes related to propofol or sevoflurane anaesthesia in patients undergoing surface surgery. Therefore, both agents appear to be equally safe in terms of apoptosis / necrosis. Nevertheless, the markers used showed wide variations in distribution among study patients preventing meaningful conclusions.

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

Adam, H. K., Kay, B., & Douglas, E. J. (1982) Blood disopropofol levels in anesthetised patients: Correlation of concentrations after single or repeated doses with hypnotic activity. *Anaesthesia*, 37:536-540.

Akata, T., Kodama K. & Takahashi S. (1995) Volatile anaesthetic actions on norepinephrine-induced contraction of small splanchnic resistance arteries. *Can J Anaesth*; 42 (11): 1040-50.

Akata, T., Nakashima, M., Kodama, K., Boyle, W., Takahashi, S., al-Hader A., Hasan M. & Hasan, Z. (1992) The comparative effects of propofol, thiopental, and diazepam, administered intravenously, on pentylenetetrazol seizure threshold in the rabbit. *Life Sci*, 51:779-786.

Allegaert, K., Peeters, M.Y., Verbesselt, R. (2007) Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth*, 99:864-870.

Allison, J.M., Gregory, R.S., Birch, K.P, & Crowder, J.G. (1994) Determination of anaesthetic alveolar anesthetic concentration in adults. *Anesth Analg*. Aug,79(2):378-81.

Amorim, P., Chambers, G., Cottrell, J., & Kass, I.S. (1995) Propofol reduces neuronal transmission damage and attenuates the changes in calcium, potassium, and sodium during hyperthermic anoxia in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology*, 83:1254-1265.

Anand K, Ramsay MA, Crippin, JS. (2001) Hepatocellular injury following the administration of propofol. *Anesthesiology*, 95 : 1523-4.

Antognini, J., Wang, X., Piercy, M., & Carstens, E. (2000) Propofol directly depresses lumbar dorsal horn neuronal responses to noxious stimulation in goats. *Can J Anaesth*, 47:273-279.

*Apoptosis*, 8 : 263-8.

Aun, C.S., Short, S.M., & Leung, D.H. (1992) Induction dose-response of propofol in unpremedicated children. *Br J Anaesth*, 68:64-67.

Aviram, M. & Deckelbaum, R.J. (1989) Intralipid infusion into humans reduces in vitro platelet aggregation and alters platelet lipid composition. *Metabolism*, 38:343-347.

Bailey, J.M., Mora, C.T. & Shafer, S.L. (1996) Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*, 84:1288-1297.

Basu, S., Mutschler, D.K. & Larsson, A.O. (2001) Propofol (Diprivan-EDTA) counteracts oxidative injury and deterioration of the arterial oxygen tension during experimental septic shock. *Resuscitation*, 50:341-348.

Baum, V.C., Yemen, T.A. & Baum, L.D. (1991) Immediate 8% sevoflurane beagle. *Anesthesiology*. Aug, 75(2):313-8.

Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P, Sowa JP, Kassalik M, Gieseler RK. (2010) Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol*, 53 : 639-47.

- Bechmann LP, Marquitan G, Jochum C, Saner F, Gerken G, Canbay A. (2008) Apoptosis versus necrosis rate as a predictor in acute liver failure following acetaminophen intoxication compared with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int*, 28: 713-6.
- Bennett, S. N., McNeil, M. M. & Bland, L. A. (1995) Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med*, 333:147-154.
- Benoni, G., Cuzzolin., L. & Gilli, E. (1990) Pharmacokinetics of propofol: Influence of fentanyl administration. *Eur J Anaesthesiol*, 183:1457.
- Bernard, J.M., Doursout, M.F., Wouters P, Hartley CJ, Merin RG & Chelly JE. (1971) Effect biotransformation of ethrane in man. *Anesthesiology*. Sep;35(3):262-7.
- Bhardwaj, A., Castro, I.A. & Alkayed, N.J. (2001) Anesthetic choice of halothane versus propofol: Impact on experimental perioperative stroke. *Stroke*, 32:1920-1925.
- Bivén K, Erdal H, Hägg M, Ueno T, Zhou R, Lynch M. (2003) A novel assay for discovery and characterization of proapoptotic drugs and for monitoring apoptosis in patient sera.
- Borgeat, A., Wilder-Smith, O.H., Saiah, M. & Rifat, K. (1992) Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology*, 76:510-512.
- Brown, R.H. & Wagner, E.M. (1999) Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: Propofol versus ketamine. *Anesthesiology*, 90:822-828.
- Cahalan, M.K., Weiskopf, R.B., Eger, E.I., Yasuda, N., Ionescu, P., Rampil, I.J. & Cameron, A. (1987) Opisthotonos again. *Anaesthesia*, 42:1124.
- Carpenter, R.L., Eger, I.E.I. & Johnson, B.H. (1994) Pharmacokinetics of cats. *Anesth Analg*, 79(1):52-7.
- Cechetto, D.F., Diab. T., Gibson. C.,J. & Gelb, A.W. (2001) The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg*, 92:934-942.
- Chang, H., Tsai, S. & Chang, Y. (2002) Therapeutic concentrations of propofol protects mouse macrophages from nitric oxide-induced cell death and apoptosis. *Can J Anaesth*, 49:477.
- Chang, K.S. & Davis, R.F. (1993) Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca<sup>2+</sup> channel blocker. *Anesth Analg*, 76:24-32.
- Chase, R.E., Holaday, D.A., Fiserova-Bergerova, V., Saidman, L.J. & Mack, F.E. (1994) The children. *Anesthesiology*, 81(3):628-31.
- Chen, T.L., Ueng, T.H. & Chen, S.H. (1995) Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *Br J Anaesth*, 74:558-562.
- Chilvers, C.R. & Laurie, P.S. (1990) Successful use of propofol in status epilepticus. *Anaesthesia*, 45:995-996.
- Coates, D., Prys-Roberts, C. & Spelina, K. (1985) Propofol (Diprivan) by intravenous infusion with nitrous oxide: Dose requirements and hemodynamic effects. *Postgrad Med J*, 61:76.

Cohen, Y., Feldinger, E., Ogorek, D. & Weinbroum, A.A. (2004) Increased propofol requirement during succeeding administrations for electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth*, 16:282-285.

Conti, G., Dell'Utri, D. & Vilardi, V. (1993) Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 37:105-109.

Conzen, P.F., Vollmar, B., Habazettl, H., Frink, E.J., Peter, K. & Messmer K. (1992) Systemic and contractility in dogs. *Anesth Analg.*, 74(5):739-46.

Conzen, P.F., Fischer, S., Detter, C. & Peter, K. (2003) Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*, 99:826-833.

Craig DG, Lee P, Pryde EA, Masterton GS, Hayes PC, Simpson KJ. (2011) Circulating apoptotic and necrotic cell death markers in patients with acute liver injury. *Liver Int*, 31 : 1127-36.

Crawford, M.W., Lerman, J., Saldivia, V. & Carmichael, F.J. (1994) Hemodynamic and organ blood coronary collateral circulation. *Adv Pharmacol.*, 31:269-84.

Cummings J, Hodgkinson C, Odedra R, Sini P, Heaton SP, Mundt KE. (2008) Preclinical evaluation of M30 and M65 ELISA as biomarkers of drug induced tumor cell death and antitumor activity. *Mol Cancer Ther*, 7 :455-63.

Dawidowicz, A.L., Fornal, E., Mardarowicz, M. & Fijalkowska, A. (2000) The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*, 93:992-997.

De Haas EC, di Pietro A, Simpson KL, Meijer C, Suurmeijer AJH, Lancashire LJ. (2008) Clinical Evaluation of M30 and M65 ELISA cell death assays as circulating biomarkers in a Denborough, M. & Hopkinson, K.C. (1988) Propofol and malignant hyperpyrexia. *Lancet*, 1:191.

Devlin, J.W., Lau, A.K., Tanios, M.A. (2005) Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: An analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy*, 25:1348-1352.

Doenicke, A., Lorenz, W. & Stanworth, D. (1985) Effects of propofol ("Diprivan") on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med J*, 61(Suppl 3):15-20.

Dong, X.P. & Xu, T.L. (2002) The actions of propofol on gamma-aminobutyric acid-A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat. *Anesth Analg*, 95:907-914.

Doursout, M.F., Joseph, P.M. & Liang, Y.Y. (2002) Role of propofol and its solvent, intralipid, in nitric oxide-induced peripheral vasodilatation in dogs. *Br J Anaesth*, 89:492-498.

Dwyer, R., McCaughey, W. & Lavery, J. (1988) Comparison of propofol and methohexitone as anaesthetic agents for electroconvulsive therapy. *Anaesthesia*, 43:459-462.

- Dyck, J., Varvel, J. & Hung, O. (1991) The pharmacokinetics of propofol vs. age. *Anesthesiology*, 75:A315.
- Ebert, T., Muzi, M. & Goff, D. (1992) Does propofol really preserve baroreflex function in humans?. *Anesthesiology*, 77:A337.
- Ebert, T.J. & Muzi, M. (1994) Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg*, 78:369-375.
- Ebert, T.J., Muzi, M. & Berens, R. (1992) Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*, 76:725-733.
- Eger, E.I. (1988) Uptake and distribution. In: Miller, R.D., Editor. An electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology*, 69(3):298-302.
- Enns, J., Gelb, A. & Manninen, P. (1992) Cerebral autoregulation is maintained during propofol-nitrous oxide anaesthesia in humans. *Can J Anaesth*, 39:A43.
- Epstein, R.H., Mendel, H.G. & Guarnieri, K.M. (1995) Sevoflurane versus halothane for general anesthesia in pediatric patients: a comparative study of vital signs, induction, and emergence. *J Clin Anesth*, 7 :237-44.
- Follette, J.W. & Farley, W.J. (1992) Anesthesiologist addicted to propofol. *Anesthesiology*, 77:817-818.
- Forrest, F.C., Tooley, M.A., Saunders, P.R. & Prys-Roberts, C. (1994) Propofol infusion and the suppression of consciousness: The EEG and dose requirements. *Br J Anaesth*, 72:35-41.
- Fujii, K., Morio, M. & Kikuchi, H. (1987) Pharmacokinetic study on excretion of inorganic fluoride ion, a metabolite of sevoflurane. *Hiroshima J Med Sci*, 36:89-92.
- Fujii, K., Morio, M. & Kikuchi, K. (1987) Inochromatographic analysis of a glucuronide as a sevoflurane metabolite. *Hiroshima J Anaesth*, 23 (1) :3-7.
- Fukushima, K., Izawa, H. & Miwa, Y. (1993) The interaction between inhalation anesthetics and vecuronium and its reversibility by neostigmine in man [abstract]. *Anesth Analg*, Feb; 76 (2S) Suppl.: S110.
- Gan, T.J., Glass, P.S. & Howell, S.T. (1997) Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology*, 87:779-784.
- Gelb, A.W., Bayona, N.A., Wilson, J.X. & Cechetto, D.F. (2002) Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. *Anesthesiology*, 96:1183-1190.
- Gepts, E., Camu, F., Cockshott, I.D., & Douglas, E.J. (1987) Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg*, 66:1256-1263.
- Gissen, A.J., Karis, J.H. & Nastuk, W.L. (1966) Effect of halothane on neuromuscular transmission. *JAMA*, 197 (10): 770-4.

- Glass, P.S., Bloom, M. & Kearse, L. (1997) Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836-847.
- Goh, P.K., Chiu, C.L. & Wang, C.Y. (2005) Randomized double-blind comparison of ketamine-propofol, fentanyl-propofol and propofol-saline on haemodynamics and laryngeal mask airway insertion conditions. *Anaesth Intensive Care*, 33:223-228.
- Gold, M.I., Abraham, E.C. & Herrington, C. (1987) A controlled investigation of propofol, thiopentone and methohexitone. *Can J Anaesth*, 34:478-483.
- Goldberg, M.E., Larijani, G.E. & Cantillo, J. (1995) Time-course of elimination of serum inorganic fluoride ion following sevoflurane administration {abstract}. *Anesth Analg*, 80 (2S) Suppl: S152.
- Goodman, N.W., Black, A.M. & Carter, J.A. (1987) Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth*, 59:1497-1503.
- Gray, P.A., Park, G.R. & Cockshott, I.D. (1992) Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. *Xenobiotica*, 22:105-114.
- Guarracino, F., Landon, G. & Tritapepe L. (2006) Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: A multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 20:477-483.
- Hägg M, Bivén K, Ueno T, Rydlander L, Björklund P, Wiman KG (2002) A novel high-throughput assay for screening of pro-apoptotic drugs. *Invest New Drugs*, 20:253-9.
- Hamimy W, Ashour E, Afify M. (2004) Effect of regional epidural ropivacaine anesthesia on  $\alpha$ -glutathione-S-transferase: Comparison with low flow sevoflurane and total intravenous propofol anesthesia. *J Biol Sci*, 4 : 398-404.
- Hashimoto, Y., Hirota, K. & Matsuki, A. (1994) Continuous measurement of the bronchodilating effect of sevoflurane with a superfine bronchofiberscope [abstract]. *Anesthesiology*, 81 (3A) Suppl.: A1438.
- Hazeau, C., Tisserant, D. & Vespignani H. (1987) Electroencephalographic changes produced by propofol. *Ann Fr Anesth Reanim*, 6:261.
- Heavner, J., Arthur, J. & Zou, J. (1992) Propofol vs. thiopental for treating bupivacaine induced seizures in rats. *Anesthesiology*, 77:A802.
- Hiraoka, H., Yamamoto, K., & Miyoshi, S. (2005) Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol*, 60:176-182.
- Hodkinson, B.P., Frith, R.W. & Mee, E.W. (1987) Propofol and the electroencephalogram. *Lancet*, 2:1518.
- Horibe, M., Ogawa, K., Sohn, J.T. & Murray, P.A. (2000) Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation: Role of nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Anesthesiology*, 93:447-455.

- Horiguchi, T. & Nishikawa, T. (2002) Heart rate response to intravenous atropine during propofol anesthesia. *Anesth Analg*, 95:389-392.
- Izawa, H., Takeda, J. & Fukushima, K. (1992) The interaction between sevoflurane and vecuronium and its reversibility by neostigmine in man [abstract]. *Anesthesiology*, 77(3A), Suppl.: A960.
- James, R., & Glen, J.B. (1980) Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. *J Med Chem*, 23:1350-1357.
- Janciauskiene S, Wallmark A, Piitulainen E, Köhnlein T, Welte T, Sveger T. (2011) Performance of enhanced liver fibrosis plasma markers in asymptomatic individuals with ZZ  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur J Gastroenterol Hepat*, 23 : 716-20.
- Janicki, P.K., James, M.F. & Erskine, W.A. (1992) Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. *Br J Anaesth*, 68:311-312.
- Jonsson, M.M., Lindahl, S.G. & Eriksson, L.I. (2005) Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction. *Anesthesiology*, 102:110-116.
- Jurd, R., Arras, M., Lambert, S. & Drexler, B. (2002) General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABAA receptor beta-3 subunit. *FASEB J*.
- Kanaya, N., Hirata, N., Kurosawa, S. (2003) Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology*, 98:34-40.
- Kaptanoglu, E., Sen, S. & Beskonakli, E. (2002) Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental and propofol in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg Anesthesiol*, 14:114-122.
- Kataria, B.K., Ved, S.A. & Nicodemus, H.F. (1994) The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*, 80:104-122.
- Kawaguchi M, Furuya H, Patel PM: Neuroprotective effects of anesthetic agents. *J Anesth* 2005; 19:150-156.
- Kay, B., & Rolly, G. (1977) The effect of a change of formulation on the incidence of pain after intravenous injection. *Acta Anaesthesiol Belg*, 28(4):317-322.
- Kay, N.H., Sear, J.W. & Uppington, J. (1986) Disposition of propofol in patients undergoing surgery: A comparison in men and women. *Br J Anaesth*, 58:1075-1079.
- Kazama, T., Ikeda, K. & Morita, K. (1999) Comparison of the effect-site  $k(eO)$ s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology*, 90:1517-1527.
- Kazama, T., Ikeda, K., Morita, K. & Sanjo, Y. (1998) Awakening propofol concentration with and without blood-effect site equilibration after short-term and long-term administration of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 88:928-934.



Keidan, I., Perel, A., Shabtai, E.L. & Pfeffer, R.M. (2004) Children undergoing repeated exposures for radiation therapy do not develop tolerance to propofol: Clinical and bispectral index data. *Anesthesiology*, 100:251-254.

Kelly, J.S. & Roy, R.C. (1992) Intraoperative awareness with propofol-oxygen total intravenous anesthesia for microlaryngeal surgery. *Anesthesiology*, 77:207-209.

Kennedy, S.K. & Lonecker, D.E. (1990) History and principles of anesthesiology. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al., editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press, 269-84.

Kirkpatrick, T., Cockshott, I.D., Douglas, E.J. & Nimmo, W.S. (1988) Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth*, 60:146-150.

Kneiseler G, Bachmann HS, Bechmann LP, Dechene A, Heyer T, Baba H. (2010) A rare case of propofol-induced acute liver failure and literature review. *Case Rep Gastroenterol*, 64 : 57-65.

Kochs, E., Hoffman, W.E. & Werner, C. (1992) The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology*, 76:245-252.

Kondo, U., Kim, S.O. & Murray, P.A. (2009) Propofol selectively attenuates endothelium-dependent pulmonary vasodilation in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 93:437-446.

Kosk-Kosicka, D. & Roszczynska, G. (1993) Inhibition of plasma membrane Ca<sup>2+</sup> - ATPase activity by volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 79 ( 4 ): 774-80

Kramer G, Erdal H, Mertens HJ, Nap M, Mauermann J, Steiner G. (2004) Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular

Krasowski, M.D., Nishikawa, K. & Nikolaeva, N. (2001) Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABAA receptor beta subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology*, 41:952-964.

Krumholz, W., Endrass, J. & Hempelmann, G. (1994) Propofol inhibits phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Can J Anaesth*, 41:446-449.

Kuipers, J. A., Boer, F. & Olieman, W. (1999) First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: Assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology*, 91:1780-1787.

Kurita, T., Morita, K., Kazama, T. & Sato, S. (2002) Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *Anesthesiology*, 96:1498-1503.

Kuriyama, Y., Sawada, T., Niimi, T., Karasawa, J., Kikuchi, H., Kuro, M., Naritomi, H., Kushikata, T., Hirota, K. & Yoshida H. (2002) Alpha-2 adrenoceptor activity affects propofol-induced sleep time. *Anesth Analg*, 94:1201-1206.

- Lam, D.W. & Reynolds, J.N. (1998) Modulatory and direct effects of propofol on recombinant GABAA receptors expressed in xenopus oocytes: Influence of alpha-and gamma2-subunits. *Brain Res*, 784:179-187.
- Larsen, R., Rathgeber, J. & Bagdahn, A. (1988) Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients: A comparison with etomidate. *Anaesthesia*, 43(Suppl):25-31.
- Lavallard VJ, Bonnafous S, Patouraux S, Saint-Paul MC, Rousseau D, Anty R. (2011) Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PLoS One*, 18 (6): e17599.
- Laxenaire, M.C., Mata-Bermejo, E., Moneret-Vautrin, D.A., Gueant, J.L. (1992) Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology*, 77:275-280.
- Lejay, M., Hanouz, J.L., Lecarpentier, Y. (1998) Modifications of the inotropic responses to alpha- and beta-adrenoceptor stimulation by propofol in rat myocardium. *Anesth Analg*, 87:277-283.
- Lerman, J. (1993) Sevoflurane and desflurane in paediatric patients. *Curr Opin Anesthesiol*, 6: 527-31.
- Lingamaneni, R., Birch, M.L. & Hemmings, H.C. (2001) Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. *Anesthesiology*, 95:1460-1466.
- Lockhart, S.H., Yasuda, N. & Peterson, N. (1991) Comparison of percutaneous losses of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*, 72 (2): 212-5.
- Lorente L, Martin MM, González-Rivero AF, Ferreres J, Séle-Violán J, Labarta L. (2014) Serum levels of caspase-cleaved cytokeratin-18 and mortality are associated in severe septic Mackenzie, N. & Grant, I.S. (1987) Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia*, 42:3-6.
- Malan, T.P., Sameshima, T. & Mata, H. (1994) Concentration dependence of sevoflurane metabolism in rats { abstract }. *Anesthesiology*, 81 (3A) Suppl: A438.
- Manohar, M. (1986) Regional brain blood flow and cerebral cortical O<sub>2</sub> consumption during sevoflurane anesthesia in healthy isocapnic swine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 8( 6 ): 1268-75.
- Marsh, B., White, M., Morton, N. & Kenny, G.N. (1991) Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 67:41-48.
- Marshall, B.E. & Longnecker, D.E. (1990) General anaesthetics. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AL, et al., editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8<sup>th</sup> ed. New York: Pergamon Press, 285 - 310.
- Matot, I., Neely, C.F., Katz, R.Y. & Marshall, B.E. (1994) Fentanyl and propofol uptake by the lung: Effect of time between injections. *Acta Anaesthesiol Scand*, 38:711-715.
- Maurette, P., Simeon, F. & Castagnera, L. (1988) Propofol anaesthesia alters somatosensory evoked cortical potentials. *Anaesthesia*, 43(Suppl):44-45.

McKeating, K., Bali, I.M. & Dundee, J.W. (1988) The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia*, 43:638-640.

Mendes, P.M., Silberstein, S.D. & Young, W.B. (2002) Intravenous propofol in the treatment of refractory headache. *Headache*, 42:638-641.

Mirakhur, R.K., Shepherd, W.F. & Darrah, W.C. (1987) Propofol or thiopentone: Effects on intraocular pressure associated with induction of anaesthesia and tracheal intubation (facilitated with suxamethonium). *Br J Anaesth*, 59:431-436.

Mitsuhashi, H., Saitoh, J., Shimizu, R., Takeuchi, H., Hasome, N., Horiguchi, Y. & Moody EJ. (1995) Prospects for the development of new volatile anaesthetics. *Expert Opin Invest Drug*, 4(10): 971-83.

Moore, M.A., Weiskopf, R.B., Eger, E.I., Noorani, M., McKay, L., Damask, M., Morcos, W. & Payne, J. (1985) The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J*, 61:62-63.

Morcos, W. & Payne, J. (1985) The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J*, 61:62-63.

Mori, K. (1995) Effects of sevoflurane on central nervous system electrical activity in MS. *J Anal Toxic*, 19: 115-9.

Murat, I., Billard, V. & Vernois, J. (1996) Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns: Comparison of three data analysis approaches. *Anesthesiology*, 84:526-532.

Murray JM, Phillips AS, Fee JPH. (1994) Comparison of the effects of isoflurane and propofol on hepatic glutathione-S-transferase concentrations during and after prolonged anaesthesia. *Br J Anaesth*, 72 : 559-601.

Ogasawara, H., Ishihara, H. & Matsuki, A. (1995) Effect of sevoflurane anesthesia on catecholamine metabolism in rat brain [abstract]. *Anesth Analg*, 80 (2S) Suppl.:S357.

Osman ES, Khafagy HF, Samhan YM, Hassan MM, El-Shanawany FM, Fathallah AR. (2012) *In vivo* effects of different anesthetic agents on apoptosis. *Korean J Anaesthesiology*, 63 :18-24.

Pagel, P.S. & Warltier, D.C. (1993) Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 78:100-108.

Patrick, M., Blair, I. & Feneck, R. (1985) A comparison of the haemodynamic effects of propofol (Diprivan) and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J*, 61:23.

Pavlin, D.J., Coda, B. & Shen, D.D. (1996) Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiology*, 84:23-37.

Philip, J.H., Ji, X.B. & Calalang, I.D. (1992) Sevoflurane controls blood pressure faster than isoflurane [abstract]. *Anesthesiology*, 77 (3A) Suppl.:A384.

Donegan-Raouf, A., A van Obbergh, L.J., de Ville de Goyet., J. & Verbeeck, R., K. (1996) Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: Possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol*, 50:91-96.

Ray DC, Bomont R, Mizushima A, Kugimiya T, Forbes Howie A. (1996) Effect of sevoflurane anaesthesia on plasma concentrations of glutathione S-transferase. *Br J Anaesth*, 77 : 404-7.

Reich, D.L., Hossain, S., Krol, M. (2005) Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101:622-628.

Robinson FP, Patterson CC. (1985) Changes in liver function tests after propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J*, 61 (Suppl 3): 160-1.

Saiah, M., Borgeat, A. & Wilder-Smith, O.H. (1994) Epidural-morphine-induced pruritus: Propofol versus naloxone. *Anesth Analg*, 78:1110-1113.

Samain, E., Bouillier, H. & Marty, J. (2000) The effect of propofol on angiotensin II-induced Ca(2+) mobilization in aortic smooth muscle cells from normotensive and hypertensive rats. *Anesth Analg*, 90:546-552.

Savoia, G., Esposito, C. & Belfiore. F. (1988) Propofol infusion and auditory evoked potentials. *Anaesthesia*, 43(Suppl):46-49.

Schnider, T.W., Minto, C.F. & Shafer, S.L. (1999) The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 90:1502-1516.

Schuttler, J., Stoeckel, H., & Schwilden, H. (1985) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J*, 61:53.

Servin, F., Desmots, J.M. & Farinotti, R. (1987) Pharmacokinetics of the continuous infusion of propofol in the cirrhotic patient: Preliminary results. *Ann Fr Anesth Reanim*, 6:228-229.

Shafer, A., Doze, V.A., Shafer, S.L. & White, P.F. (1988) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*, 69:348-356.

Sharpe, M.D., Dobkowski, W.B. & Murkin, J.M. (1995) Propofol has no direct effect on sinoatrial node function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in

Wolff-Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia. *Anesthesiology*, 82:888-895.

Simons, P., Cockshott, I., & Douglas, E. (1985) Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of (14)C-propofol (Diprivan) to male volunteers. *Postgrad Med J*, 1985, 61:64.

- Simons, P., Cockshott, I., & Douglas, E. (1985) Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of (14) C-propofol (Diprivan) to male volunteers. *Postgrad Med J*, 61:64.
- Singhal S, Gray T, Guzman G, Verma A, Anand K. (2010) Sevoflurane hepatotoxicity: a case report of sevoflurane hepatic necrosis and review of the literature. *Am J Ther*, 17 : 219-22.
- Skoutelis, A., Lianou, P., Papageorgiou, E. (1994) Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*, 38:858-862.
- Smith, C., McEwan, A., Jhaveri, R. (1992) Reduction of propofol Cp50 by fentanyl. *Anesthesiology*, 77:A340.
- Spelina, K.R., Coates, D.P., Monk, C.R. (1986) Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man, I: Patients premedicated with morphine sulphate. *Br J Anaesth*, 58:1080-1084.
- Stead, S.W., Miller, J. & Beatie, C.D. (1994) Rapidity of induction and elimination of halothane and sevoflurane in pediatric outpatients [abstract]. *Anesthesiology*, 81 (3A) Suppl.: A 1314.
- Steiner, L.A., Johnston, A.J. & Chatfield, D.A. (2003) The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. *Anesth Analg*, 97:572-576.
- Stephan, H., Sonntag, H. & Schenk, H.D. (1986) Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth*, 58:969-975.
- Takahashi, H., Murata, K. & Ikeda, K. (1993) Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. *Br J Anaesth*, 71 (4): 551-5.
- Takizawa, D., Hiraoka, H., & Goto, F. (2005) Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology*, 102:327-330.
- Taylor, M.B., Grounds, R.M., Mulrooney, P.D. & Morgan, M. (1986) Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia: Comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 1986; 41:816-820.
- Tonner, P.H., Poppers, D.M., & Miller, K.W. (1992) The general anesthetic potency of propofol and its dependence on hydrostatic pressure. *Anesthesiology*, 77:926-931.
- Tritapepe, L., Landoni, G., & Guarracino, F. (2007) Cardiac protection by volatile anaesthetics: A multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol*, 24:323-331.
- Tsuchiya M, Asada A, Arita K, Utsumi T, Yoshida T, Sato EF. (2002) Induction and mechanism of apoptotic cell death by propofol in HL-60 cells. *Acta Anaesthesiol Scand*, 46:1068-74.
- Turillazzi E, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. (2007) A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. *Toxicol Pathol*, 35 : 780-5.

- Upton, R.N., Ludbrook, G.L., Grant, C. & Martinez, A.M. (1999) Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesth Analg*, 89:545-552.
- Van Aken H., Meinshausen, E. & Prien, T. (1988) The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N<sub>2</sub>O in humans. *Anesthesiology*, 68:157-163.
- Van, Hemelrijck, J., Weekers, F. & Van Aken, H. (1995) Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg*, 80:573-576.
- Vandesteene, A., Trempont, V. & Engelman, E. (1988) Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*, 43(Suppl):42-43.
- Vanluchene, A.L., Vereecke, H., Thas, O. (2004) Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: A comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology*, 101:34-42.
- Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen LA. (1987) Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth*, 59:1115-1120.
- Veroli, P., O'Kelly, B., & Bertrand, F. (1992) Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*, 68:183-186.
- Veselis RA, Reinsel RA, Wronski M. (1992) EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol. *Br J Anaesth*, 69:246-254.
- Vuyk J, Engbers FH, Lemmens HJ. (1992) Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology*, 77:3-9.
- Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG. (1996) Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization: Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Institutions of the McSPI Research Group. *Anesthesiology*, 84:1350-1360.
- Wilson E, Mackenzie N, Grant IS. (1988) A comparison of propofol and midazolam by infusion to provide sedation in patients who receive spinal anaesthesia. *Anaesthesia*, 43(Suppl):91-94.
- Xia Z, Huang Z, Ansley DM. (2006) Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: A comparison with isoflurane. *Anesth Analg*, 103:527-532.
- Yamashita A, Kajikuri J, Ohashi M. (1999) Inhibitory effects of propofol on acetylcholine-induced, endothelium-dependent relaxation and prostacyclin synthesis in rabbit mesenteric resistance arteries. *Anesthesiology*, 91:1080-1089.
- Yasuda N, Lockhart SH, Eger EL. (1991) Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*, 72(3):316-24.
- Yate PM, Maynard DE, Major E. (1986) Anaesthesia with ICI 35,868 monitored by the cerebral function analysing monitor (CFAM). *Eur J Anaesthesiol*, 3:159-166.

Yousif MA, Khafagy HF, El-Shanawani FM, El-Sabae HH, Omar SH, Allam MN. (2009) Hepatocellular integrity during anesthesia with induced hypotension. *J Egypt Parasitol*, 39 : 641-51.

Zacny JP, Lichtor JL, Coalson DW. (1992) Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 76:696-702.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Για να διερευνήσουμε στη συνέχεια τον τρόπο με τον οποίο μεταβάλλεται ο δείκτης M30, αμέσως μετά το χειρουργείο χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης GLM. Φάνηκε να εξηγείται κάτω του 1% η μεταβλητότητα του δείκτη M30 (εξαρτημένη μεταβλητή) για την ομάδα που κατανάλωσε προποφόλη.

The GLM Procedure		team 1 data only			
<b>Number of Observations Read</b>	33				
<b>Number of Observations Used</b>	30				
this checks for correlation between consumption and the score of <b>m30 at T1</b>					
<b>The SAS System</b>					
<b>The GLM Procedure</b>					
<b>Dependent Variable:</b> <b>M30_T1</b>					
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Sum of Squares</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>
<b>Model</b>	1	639.192	639.192	0.01	0.9196
<b>Error</b>	28	1723813.775	61564.778		
<b>Corrected Total</b>	29	1724452.967			
<b>R-Square</b>	<b>Coeff Var</b>	<b>Root MSE</b>	<b>M30_T1 Mean</b>		
<b>0.000371</b>	82.71669	248.1225	299.9667		
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Type I SS</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>
<b>CONSUMPTION</b>	1	639.1917457	639.1917457	0.01	0.9196
<b>Parameter</b>	<b>Estimate</b>	<b>Standard Error</b>	<b>t Value</b>	<b>Pr &gt;  t </b>	
<b>Intercept</b>	313.7748875	142.8865054	2.2	0.0365	
<b>CONSUMPTION</b>	-0.0133025	0.1305521	-0.1	<b>0.9196</b>	p value no significant effect



Στη συνέχεια εξετάστηκε ο τρόπος με τον οποίο μεταβάλλεται ο δείκτης M30, αμέσως μετά το χειρουργείο με το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης GLM. Φάνηκε να εξηγείται κάτω του 1% η μεταβλητότητα του δείκτη M30 (εξαρτημένη μεταβλητή) για την ομάδα που κατανάλωσε σεβοφλουράνιο.

The GLM Procedure					
<b>team 2 data only</b>					
<b>Number of Observations Read</b>	34				
<b>Number of Observations Used</b>	30				
this checks for correlation between consumption and the score of <b>m30 at T1</b>					
The SAS System					
The GLM Procedure					
Dependent Variable: M30_T1					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>Model</b>	1	2556.3808	2556.3808	0.21	0.6497
<b>Error</b>	28	339485.7858	12124.4924		
<b>Corrected Total</b>	29	342042.1667			
R-Square	Coeff Var	Root MSE	M30_T1 Mean		
<b>0.007474</b>	45.53188	110.1113	241.8333		
Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>CONSUMPTION</b>	1	2556.380841	2556.380841	0.21	0.6497
Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t	
<b>Intercept</b>	213.6517055	64.58272933	3.31	0.0026	
<b>CONSUMPTION</b>	0.2671244	0.58174495	0.46	<b>0.6497</b>	p value no significance

Στη συνέχεια εξετάστηκε ο τρόπος με τον οποίο μεταβάλλεται ο δείκτης M65, αμέσως μετά το χειρουργείο με το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης GLM. Φάνηκε να εξηγείται κάτω του 1% η μεταβλητότητα του δείκτη M65 (εξαρτημένη μεταβλητή) για την ομάδα που κατανάλωσε προποφόλη.

The GLM Procedure team 1 data only						
<b>Number of Observations Read</b>						
			33			
<b>Number of Observations Used</b>						
			30			
<b>The SAS System</b> this checks for correlation between consumption and the score of m65 at T1						
<b>The GLM Procedure</b>						
<b>Dependent Variable: M65_T1</b>						
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Sum of Squares</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>	
<b>Model</b>	1	65775.531	65775.531	0.89	0.353	
<b>Error</b>	28	2072378.335	74013.512			
<b>Corrected Total</b>	29	2138153.867				
<b>R-Square</b>	<b>Coeff Var</b>	<b>Root MSE</b>	<b>M65_T1 Mean</b>			
<b>0.030763</b>	56.88338	272.0542	478.2667			
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Type I SS</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>	
<b>CONSUMPTION</b>	1	65775.5313	65775.5313	0.89	0.353	
		3	133		9	
<b>Parameter</b>	<b>Estimate</b>	<b>Standard Error</b>	<b>t Value</b>	<b>Pr &gt;  t </b>		
<b>Intercept</b>	338.1936997	156.6680952	2.16	0.0396		
<b>CONSUMPTION</b>	0.1349429	0.1431441	0.94	<b>0.3539</b>	p value	no significant correlation

Στη συνέχεια εξετάστηκε ο τρόπος με τον οποίο μεταβάλλεται ο δείκτης M65, αμέσως μετά το χειρουργείο με το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης GLM. Φάνηκε να εξηγείται κάτω του 1% η μεταβλητότητα του δείκτη M65 (εξαρτημένη μεταβλητή) για την ομάδα που κατανάλωσε σεβοφλουράνιο.

The GLM Procedure						
<b>team 2 data only</b>						
<b>Number of Observations Read</b>	33					
<b>Number of Observations Used</b>	30					
<b>The SAS System</b> this checks for correlation between consumption and the score of m65 at T1						
<b>The GLM Procedure</b>						
<b>Dependent Variable: M65_T1</b>						
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Sum of Squares</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>	
<b>Model</b>	1	7827.047	7827.047	0.15	0.7045	
<b>Error</b>	28	1493189.653	53328.202			
<b>Corrected Total</b>	29	1501016.7				
<b>R-Square</b>	<b>Coeff Var</b>	<b>Root MSE</b>	<b>M65_T1 Mean</b>			
<b>0.005214</b>	48.02017	230.929	480.9			
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Type I SS</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>	
<b>CONSUMPTION</b>	1	7827.046565	7827.046565	0.15	0.7045	
<b>Parameter</b>	<b>Estimate</b>	<b>Standard Error</b>	<b>t Value</b>	<b>Pr &gt;  t </b>		
<b>Intercept</b>	431.5880408	135.4450329	3.19	0.0035		
<b>CONSUMPTION</b>	0.4674119	1.2200547	0.38	<b>0.7045</b>	p value	no significant correlation

Στη συνέχεια εξετάστηκε ο τρόπος με τον οποίο μεταβάλλεται η αναλογία δεικτών, αμέσως μετά το χειρουργείο με το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης GLM. Φάνηκε να εξηγεί το 7% της μεταβλητότητας της αναλογίας δεικτών (εξαρτημένη μεταβλητή) για την ομάδα που κατανάλωσε προποφόλη.

The GLM Procedure					
					team 1 data only
Number of Observations Read					
					33
Number of Observations Used					
					30
this checks for correlation between consumption and the ratio of m30/m65 at T1					
The SAS System					
The GLM Procedure					
Dependent Variable: M30_M65_T1					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	1	0.33063125	0.33063125	2.13	0.1555
Error	28	4.34490542	0.15517519		
Corrected Total	29	4.67553667			
R-Square	Coeff Var	Root MSE	M30_M65_T1 Mean		
<b>0.070715</b>	61.77567	0.393923	0.637667		
Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>CONSUMPTION</b>	1	0.33063125	0.33063125	2.13	0.1555
Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t	
<b>Intercept</b>	0.951713267	0.22684865	4.2	0.0002	
<b>CONSUMPTION</b>	-0.000302545	0.00020727	-1.46	0.1555	p value no correlation
The GLM Procedure					
					team 2 data only

<b>Number of Observations Read</b>	33				
<b>Number of Observations Used</b>	30				
<b>The SAS System</b>	this checks for correlation between consumption and the ratio of m30/m65 at T1				
<b>The GLM Procedure</b>					
<b>The GLM Procedure</b>					
<b>Dependent Variable: M30_M65_T1</b>					
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Sum of Squares</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>
<b>Model</b>	1	0.02144807	0.02144807	0.33	0.5731
<b>Error</b>	28	1.8474886	0.06598174		
<b>Corrected Total</b>	29	1.86893667			
<b>R-Square</b>	<b>Coeff Var</b>	<b>Root MSE</b>	<b>M30_M65_T1 Mean</b>		
<b>0.011476</b>	47.18967	0.256869	0.544333		
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Type I SS</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>
<b>CONSUMPTION</b>	1	0.02144807	0.02144807	0.33	0.5731
<b>Parameter</b>	<b>Estimate</b>	<b>Standard Error</b>	<b>t Value</b>	<b>Pr &gt;  t </b>	
<b>Intercept</b>	0.462703791	0.15065949	3.07	0.0047	
<b>CONSUMPTION</b>	0.00077374	0.0013571	0.57	0.5731p value no correlation	

Στη συνέχεια εξετάστηκε ο τρόπος με τον οποίο μεταβάλλεται η αναλογία δεικτών, αμέσως μετά το χειρουργείο με το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης GLM. Φάνηκε να εξηγεί το 11% της μεταβλητότητας της αναλογίας δεικτών (εξαρτημένη μεταβλητή) για την ομάδα που κατανάλωσε σεβοφλουράνιο.

PROC MIXED with Unstructured Covariance		team 1 only			
<b>The GLM Procedure</b>					
Number of Observations Read	33				
Number of Observations Used	30				
this checks for correlation between consumption and the score of m30 at T2					
PROC MIXED with Unstructured Covariance					
<b>The GLM Procedure</b>					
<b>Dependent Variable: M30_T2</b>					
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Sum of Squares</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>
Model	1	20007.408	20007.408	0.5	0.4839
Error	28	1112968.7	39748.884		

			59		
<b>Corrected Total</b>	29	1132976.1	67		
<b>R-Square</b>	Coeff Var	Root MSE	M30_T2 Mean		
<b>0.017659</b>	74.62429	199.3712	267.1667		
<b>Source</b>	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>CONSUMPTION</b>	1	20007.408	20007.408	0.5	0.4839
		15	15		
<b>Parameter</b>	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t	
<b>Intercept</b>	189.91327	114.81206	1.65	0.1093	
	4	5			
<b>CONSUMPTION</b>	0.074424	0.1049012	0.71	0.4839	p value no correlation
<b>Team 2 data</b>					
<b>The SAS System</b>					
<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance</b>					
<b>The GLM Procedure</b>	this checks for correlation between consumption and the score of m30 at T2				
<b>Number of Observations Read</b>	34				
<b>Number of Observations Used</b>	30				
<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance</b>					
<b>The GLM Procedure</b>					
<b>Dependent Variable:</b>					
<b>M30_T2</b>					
<b>Source</b>	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>Model</b>	1	5098.7758	5098.7758	0.57	0.4556
			8		
<b>Error</b>	28	249357.92	8905.640		
		42	2		
<b>Corrected Total</b>	29	254456.7			
<b>R-Square</b>	Coeff Var	Root MSE	M30_T2 Mean		
<b>0.020038</b>	40.8350	94.3697	231.1		
	1				
<b>Source</b>	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>CONSUMPTION</b>	1	5098.7757	5098.775	0.57	0.4556

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t
Intercept	191.2997083	55.34994379	3.46	0.0018
CONSUMPTION	0.3772539	0.49857834	0.76	0.4556

p value no correlation

The SAS System		team 1 data			
<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance</b>					
Number of Observations Read		33			
Number of Observations Used		30			
this checks for correlation between consumption and the score of m65 at T2					
<b>The SAS System</b>					
<b>Dependent Variable: M65_T2</b>					
<b>PROC MIXED with Unstructured Covariance</b>					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	1	305195.171	305195.171	2.82	0.104
Error	28	3025724.196	108061.578		
Corrected Total	29	3330919.36			



<b>R-Square</b>	Coeff Var	Root MSE	M65_T2 Mean			
<b>0.091625</b>	72.02086	328.7272	456.4333			
<b>Source</b>	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F	
<b>CONSUMPTION</b>	1	305195.170 6	305195.1 706	2.82	0.104	
<b>Parameter</b>	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t		
<b>Intercept</b>	154.7085 572	189.304400 9	0.82	0.4207		
<b>CONSUMPTION</b>	0.290674 3	0.1729631	1.68	0.104	p value	no significant correlation

<b>The SAS System</b>					
team 1 data only					
<b>The GLM Procedure</b>					
<b>Number of Observations Read</b>	33				
<b>Number of Observations Used</b>	30				
this checks for correlation between consumption and the score of m30 at T3					
<b>The SAS System</b>					
<b>The GLM Procedure</b>					
<b>Dependent Variable: M30_T3</b>					
<b>Source</b>	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F

<b>Model</b>	1	2202.622	2202.622	0.06	0.808	
					4	
<b>Error</b>	28	1029476.17	36767.006			
		8				
<b>Corrected Total</b>	29	1031678.8				
<b>R-Square</b>	Coeff Var	Root MSE	M30_T3 Mean			
	<b>0.002135</b>	75.43165	191.7472	254.2		
<b>Source</b>	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F	
<b>CONSUMPTION</b>	1	2202.62227	2202.6222	0.06	0.808	
		9	79		4	
<b>Parameter</b>	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t		
<b>Intercept</b>	228.567429	110.421639	2.07	0.047		
	6	7		8		
<b>CONSUMPTION</b>	0.0246938	0.1008897	0.24	0.808	p value	no significant correlation
				4		
	team 2 data					
<b>The SAS System</b>						
<b>The GLM Procedure</b>						
<b>Number of Observations Read</b>	34					
<b>Number of Observations Used</b>	30					
<b>The SAS System</b>						
<b>The GLM Procedure</b>						
<b>Dependent Variable:</b>						
<b>M30_T3</b>						
<b>Source</b>	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F	
<b>Model</b>	1	206.2057	206.2057	0.01	0.912	
					5	
<b>Error</b>	28	469494.494	16767.66			
		3	05			
<b>Corrected Total</b>	29	469700.7				
<b>R-Square</b>	Coeff Var	Root MSE	M30_T3 Mean			
	<b>0.000439</b>	55.31397	129.49	234.1		
<b>Source</b>	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F	
<b>CONSUMPTION</b>	1	206.205660	206.2056	0.01	0.912	
		7	607		5	

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t		
<b>Intercept</b>	242.1039 357	75.9487882 3	3.19	0.003 5		
<b>CONSUMPTION</b>	- 0.075866 7	0.68412754	-0.11	0.912 5	p value	no significant correlation

## The SAS System

team 1 data only

## The GLM Procedure

Number of Observations 33  
 Read  
 Number of Observations Used 30

this checks for correlation between consumption and the score of m65 at T3

**The SAS System**

**The GLM  
Procedure**

**Dependent Variable: M65\_T3**

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	1	36505.178	36505.178	0.48	0.493
Error	28	2117906.288	75639.51		
Corrected Total	29	2154411.467			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	M65_T3 Mean
<b>0.016944</b>	56.64418	275.0264	485.5333

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
CONSUMPTION	1	36505.17834	36505.17834	0.48	0.493

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t
Intercept	381.1816684	158.3796618	2.41	0.0229
CONSUMPTION	0.1005299	0.1447079	0.69	0.493p value

no significant correlation

team 2 data  
**The SAS System**  
**The GLM Procedure**

**Number of Observations Read** 34  
**Number of Observations Used** 30

**The SAS System**

**The GLM Procedure**

**Dependent Variable: M65\_T3**

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>Model</b>	1	1776.6003	1776.6003	0.08	0.7755
<b>Error</b>	28	599676.1997	21417.0071		
<b>Corrected Total</b>	29	601452.8			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	M65_T3 Mean
<b>0.002954</b>	36.20621	146.3455	404.2

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>CONSUMPTION</b>	1	1776.600346	1776.600346	0.08	0.7755

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t	p value	no significant correlation
<b>Intercept</b>	380.7064757	85.83491936	4.44	0.0001		
<b>CONSUMPTION</b>	0.2226874	0.77317932	0.29	0.7755		

**The SAS System**

**The GLM Procedure**

this checks for correlation between consumption and the ratio of m30/m65 at T3

**Dependent Variable: M30\_M65\_T3**

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>Model</b>	1	0.00501553	0.00501553	0.04	0.8346
<b>Error</b>	28	3.16197113	0.11292754		
<b>Corrected Total</b>	29	3.16698667			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	M30_M65_T3 Mean
<b>0.001584</b>	59.23271	0.336047	0.567333

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
<b>CONSUMPTION</b>	1	0.00501553	0.00501553	0.04	0.8346

<b>Parameter</b>	Estimate	Standard Error	t Value	Pr >  t		
<b>Intercept</b>	0.606012822	0.19351962	3.13	0.004		
<b>CONSUMPTION</b>	-3.72629E-05	0.00017681	-0.21	0.8346	p value	no significant correlation

team 2 data						
<b>The SAS System</b>						
<b>The GLM Procedure</b>						
<b>Number of Observations Read</b>	34					
<b>Number of Observations Used</b>	30					
<b>The SAS System</b>						
<b>The GLM Procedure</b>						
<b>Dependent Variable:</b> M30_M65_T3						
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Sum of Squares</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>	
<b>Model</b>	1	0.00313036	0.00313036	0.06	0.8117	
<b>Error</b>	28	1.51540631	0.05412165			
<b>Corrected Total</b>	29	1.51853667				
<b>R-Square</b>	<b>Coeff Var</b>	<b>Root MSE</b>	<b>M30_M65_T3 Mean</b>			
<b>0.002061</b>	39.813	0.232641	0.584333			
<b>Source</b>	<b>DF</b>	<b>Type I SS</b>	<b>Mean Square</b>	<b>F Value</b>	<b>Pr &gt; F</b>	
<b>CONSUMPTION</b>	1	0.00313036	0.00313036	0.06	0.8117	
<b>Parameter</b>	<b>Estimate</b>	<b>Standard Error</b>	<b>t Value</b>	<b>Pr &gt;  t </b>		
<b>Intercept</b>	0.615518646	0.13644893	4.51	0.0001		
<b>CONSUMPTION</b>	-0.000295595	0.0012291	-0.24	0.8117	p value	no significant correlation