

Tekrarlayan Dozlarda Propofol Uygulanmasının Karaciğer Fonksiyonuna Biyokimyasal ve Histopatolojik Etkileri*

Dr. Türkan Toğal¹, Dr. Nermin Göğüş², Dr. Gülcan Erk², Dr. Orhan Kanbak²

Propofol'ün induksiyon ve idame dozlarında karaciğer fonksiyonlarına etki etmediği bildirilmektedir. Biz deneysel çalışmamızda induksiyon ve idamede tek anestezi olarak tekrarlanarak kullanıldığında propofol'ün karaciğer fonksiyonuna etkilerini araştırmayı amaçladık. Lokal etik komite izniyle yapılan araştırmada, 20 adet sağlıklı, erkek, 3 aylık 2500±750 gram ağırlıkta Yeni Zelanda tavşanı ile çalışıldı. İki gruba ayrılan tavşanlardan ilk on tavşana 20 gün süreyle gün aşırı 20 dakikalık sürelerle 10 mg/kg induksiyon, 50 mg/kg/saat infüzyon dozunda propofol verildi. İkinci grup tavşan aynı laboratuvar şartlarında tutularak kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tavşanlarda karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek üzere kan örneklerinden biyokimyasal parametrelerin ve karaciğerin histopatolojik incelenmesi gerçekleştirildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total lipid ve trigliserid değerlerinin propofol uygulanan grupta yüksek seviyelere çıkmasından başka; incelemede histopatolojik veya biyokimyasal anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Tekrarlayan dozlarda propofol'ün kan lipid seviyelerini etkilemesi dışında karaciğer fonksiyonlarına etkisiz olduğu sonucuna varıldı. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1998;5(1):7-10]

Anahtar Kelimeler: Propofol, karaciğer fonksiyonu, tekrarlayan dozlar

Biochemical and histopathological effects of repeated propofol administration on hepatic function

In our study, we aimed to determine the effects of propofol administration on hepatic functions. Having approval of local ethic comitee, 20 males, 3 months old, New Zealand rabbits weighing 2500 ±750 g were assigned to two groups. While 10 rabbits were studied as the control group in the same laboratory conditions, on the other 10 rabbits following an induction dose of 10 mg/kg, anesthesia was maintained with an infusion of propofol administered at a rate of 50 mg/kg/h. The average duration of infusion was 20 minutes giving intervals of 24 hours between the infusion periods the procedure lasted for 20 days. 24 hours after the last infusion period, 10 ml samples of blood were collected to determine serum ALT, AST, alkaline phosphatase, GGT, tryglizerides, total lipid, total cholesterol, glucose, total bilirubin, plasma albumin, and total protein levels. Following hepatectomy, histopathological indices were compared. Mann-Whitney U and Chi-Square tests were used to analyse the data and $p < 0.05$ was considered as significant. No differences were found in all of the biochemical parameters other than serum trygliceride and total lipid levels showed a statistically significant increase as compared the control group. Also no histopathological change was observed in the propofol group. As a result we conclude that monitoring blood lipid concentrations during repeated administrations of propofol is essential in order not to lead any effect to high lipid levels. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1998;5(1):7-10]

Key Words: Propofol, hepatic function, repeated doses

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Malatya

² Ankara Numune Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

* III. ESA Avrupa Anestezistler Birliği Kongresinde (PARİS 1995) bildiri olarak sunulmuştur

Propofol intravenöz anestezi ajan olarak kısa ve uzun cerrahi girişimlerde ve sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinde kullanılmaktadır. Ayrıca yanık pansumanı, radyoterapi, üretra dilatasyonu, litotripsi gibi kısa süreli girişimlerde tekrarlayan dozlarda hızlı derlenme ve az yan etkisinden dolayı tercih edilmektedir (1-3). Sayılan endikasyonlardan dolayı kısa süreli girişimlerde olgular sık sık anestetik maddeye maruz kalabilirler, bu maddelerin klinik olarak organ fonksiyonuna kümülatif toksisitesinin olmaması istenir. Propofol ile yapılan multipl doz çalışmalarında organlara toksik veya patolojik etkisi görülmediği, infüzyon şeklinde kullanımının total lipid, trigliserid ve total kolesterol değerlerini yükselttiği rapor edilmiştir. Ayrıca tek doz propofol kullanımının karaciğer enzimlerine etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (4-7).

Bu çalışmamızda tekrarlayan dozlarda propofol kullanımının karaciğer fonksiyonuna etkisini deneysel olarak araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Hastanemiz etik komitesinin izniyle Hıfzıssıhha Enstitüsü bünyesinde bulunan, hayvan deney laboratuvarında 20 adet erkek, 3 aylık, 2500±750 g ağırlığa sahip Yeni Zelanda tavşanları ile araştırma yapıldı. Aynı laboratuvar koşullarında bulunan 20 tavşan 10'arlı iki gruba ayrıldı. Anestezi verilmek üzere hazırlanan tavşanlara premedikasyon yapılmadı ve kulak marjinal veninden 24 G intraket ile damar yolu açıldı. Flecknell ve ark.'nın (8) çalışmalarında belirttikleri gibi, tavşanlarda uygun kan konsantrasyonunu sağlayan 10 mg/kg, Glen ve ark.'nın belirttikleri (9); tavşanlar tarafından tolere edilen doz olan 15 mg/kg dozu göz önünde bulundurularak, birinci gruba 10 mg/kg propofol indüksiyonunu takiben 50 mg/kg/saat hızda 20 dk. propofol infüzyonu yapıldı. İnfüzyonlar gün aşırı olarak 20 günde tamamlandı. İndüksiyon 10 mg/kg propofol ile solunum kontrolü altında yapıldı ve enjeksiyon süresi 20 saniyeden uzun tutuldu. Anestezi idamesi 50 mg/kg/saat hızda propofol infüzyonu ile sağlandı. İnfüzyon Vial Medical SE B&M Becton Dickinson infüzyon pompasıyla 20 dakika sürdürüldü. İnfüzyon sırasında tavşanlara fiziksel uyarı verilmedi. On tavşana 20 gün süreyle gūnaşırı 20 dakika propofol infüzyonu yapıldı (10,11). İkinci grup aynı laboratuvar şartlarında kontrol grubu olarak kabul edildi. Son infüzyonlardan sonra 16 G iğneyle kalpten

10 ml kan örnekleri alındı ve serumlarına ayrıldı, bekletilmeden laboratuvara gönderildi. Örnekler alındıktan sonra histopatolojik inceleme için hepatektomi yapıldı. Yirmi tavşandan alınan serumlardan Encore III Chemistry System otoanalizör ile alanin amino transaminaz (ALT), aspartat amino transaminaz (AST), alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz (GGT), trigliserid, total kolesterol, total lipid, total protein, glukoz, albumin, total bilirubin değerleri tesbit edilip kontrol grubunun değerleriyle karşılaştırıldı. % 10 luk formol içinde korunan karaciğer örnekleri hematoksilen eozin ile boyanıp preparat haline getirildi. X 100 büyütme ile ışık mikroskopunda incelendi. Karaciğerlerdeki fokal nekroz, hidropik dejenerasyon, fibrozis, granülom oluşumu her iki grup preparatlarında incelenip karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann-Whitney U ve Ki-Kare testi kullanıldı, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Propofol ve kontrol grupları arasında demografik verilerde istatistik olarak farklılık saptanmadı (p>0.05). Propofol ile anestezi uygulanan tavşanların hiç birinde istemsiz kas hareketi, hıçkırık ve allerjik olaya rastlanılmadı. Ayrıca propofol indüksiyon ve infüzyonunda solunum depresyonuna kullanılan dozlarda rastlanmadı.

Tüm kan biyokimyası parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm tavşanların karaciğer histopatolojik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Propofol uygulanan grup ile kontrol grubu arasında ALT, AST, ALP, GGT, total protein, albümin, glukoz, total kolesterol, parametreleri karşılaştırılınca anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Tekrarlayan propofol infüzyonu yapılan grupta total lipid ve trigliserid değerlerinin anlamlı bir şekilde yükselmiş olduğu saptandı (p<0.05). Histopatolojik incelemede iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık görülmedi.

TARTIŞMA

Propofol ile tek bolus dozdaki tolerabilitesini belirlemeye yönelik yapılan hayvan deneyleri sonucunda tavşanlarda 15 mg/kg ve farelerde 2.5 mg/kg propofol' ün iyi tolere edildiği ve uyanmanın iyi kalitede gerçekleştiği gözlenmiştir (9,10). Bizim çalışmamızda da 10 mg/kg bolus ve 50 mg/kg infüzyon dozunda solunum depresyonu olmaksızın 20

Tablo 1. Kontrol ve propofol gruplarının biyokimyasal değerleri (Ort ± SD).

	Kontrol grubu	Propofol grubu
Total bilirubin (µmol/L)	66.82±13.95	63.02±9.82
Glukoz (mg/dl)	186±9.69	144.6±8.94
Total protein (g/L)	67.15±6.15	67.27±1.43
Albumin (g/L)	30.76±0.75	30.99±0.58
Total lipid (mg/dl)	429.5±53.7	924±68.8 *
Total kolesterol (mg/dl)	15.1±1.27	13.5±3
Trigliserid (mg/dl)	77.2±3.68	721.3±66.7 *
ALT (U/L)	21.5±4.45	27.4±12.16
AST (U/L)	39.3±13.37	18.5±11.1
ALP (U/L)	67.9±16.28	85.5±19.27
GGT (U/L)	23.6±9.26	27.2±4.39

* p<0.05

Tablo 2. Kontrol ve propofol gruplarının histopatolojik değişiklikleri.

	Kontrol grubu (n:10)	Propofol grubu (n:10)
Fokal nekroz	2	-
Hidropik dejenerasyon	3	3
Fibrozis	2	3
Granülom oluşumu	-	2

dakika infüzyon yapılmış, uyanma iyi kalitede gerçekleşmiş, istemsiz kas hareketi ve hıçkırığa rastlanmamıştır.

Propofol'ün karaciğer fonksiyonu normal iken subklinik hasarlarda bile minimal derecede de olsa artış gösteren ALT ve AST enzimleri üzerine etkileri araştırıldı. Çeşitli araştırmalarda bizim takip ettiğimiz parametrelerde anlamlı değişiklik oluşmadığı bildirilmiştir (12,13). Stark ve ark. (6) propofol' ün insan karaciğer enzimlerini etkilemediğini belirtmişler, Robinson ve ark. (5) da anestezik dozda AST, ALT, ALP nin propofolden hiç etkilenmediğini rapor etmişlerdir Çalışmamızda kan glukozu üzerine etkiler araştırılmış, Sear ve ark. (7) rapor ettiği gibi kan glukozuna etki görülmemiştir. Total protein ve albumin düzeyleri tekrarlayan anestezide farmakokinetik açısından önemlidir. Bu parametrelerin araştırmamızda tekrarlayan dozlardan etkilenmediğini gözledik. Propofol, ml'de 0.1 g yağ içerir. Bu soya yağıdır, ayrıca gliserol ve yumurta lesitini içerir. Gottardis ve ark. (14) yaptığı çalışmada uzun süreli sedasyon amaçlı propofol infüzyonu yoğun bakım hastalarında parenteral beslenmede kullanılan lipidlerin yerini tuttuğunu belirtmişlerdir. Albanese ve ark. (15) çalışmalarında propofol' ün yağ metabolizması bozukluğu olanlarda serum lipid düzeylerini yükseltmesinden dolayı dikkatli kullanılması gerektiğini bildirmektedirler.

Çalışmamızda takip ettiğimiz serum total lipid ve trigliserid düzeylerinin yükselmesi, özellikle yağ metabolizması bozukluğu olan hastalarda serum lipid monitörizasyonunun gerekliliğini vurgulamaktadır. Propofol'ün biyotransformasyonundan ana sorumlu organ karaciğerdir. Asıl metabolitleri propofol glukuronid, 1 ve 4 quinol glukuronidler ve 4 quinol sülfattır (4). Yayınlarda propofol klirensinin karaciğer kan akımından daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Propofol' ün hepatik klirensi önemlidir çünkü karaciğer kan akımına bağlıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda bile (siroz) propofol' ün anestezik potensinin değişmediği öne sürülmektedir (16). Çalışmamızda tekrarlayan dozlarda infüzyon yapıldığı halde lipid seviyelerindeki artıştan başka biyokimyasal ve histopatolojik bozukluk görülmemesi, tekrarlayan dozlarda verilmesinin kan lipid seviyesi takip gerekliliği dışında güvenli olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak tekrarlayan dozlarda uygulanması durumunda karaciğer fonksiyonları açısından propofol'ün güvenli bir intravenöz anestezik ajan olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Hallen B, Handell S. Repeated anesthesia for radiation therapy in children. Focus on infusion: Intravenous Anesthesia 1991;56-60.
- Galizia JP, Imbenotte M, Hochart D, Zdzowiecki J, Erb F, Scherpereel P. Pharmacokinetics of propofol in burn patients. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 1989; 8 (suppl): R 157.
- Noe L. M, Gasperi A, DE, Prosperi M, Santandrea E. Propofol anesthesia for bedside dressing in burned patients . Focus on infusion : Intravenous Anesthesia 1991;199-202.
- Cockshot ID. Propofol (Diprivan) Pharmacokinetics and metabolism. An overview. Postgrad Med J 1985; 61: 45-50.
- Robinson FB, Patlerson CC. Changes in liver function tests after propofol. Postgrad Med J 1985; 61:160-1.
- Stark RD, MRCP, Binks SM, Dunka VN, O'Connor KM, Arnstern MJA, Glen JB. A review of the safety and tolerance of propofol. Postgrad Med J 1985; 61:152-6.
- Sear JW, Uppington J, Kay NH. Haematological and biochemical changes during anesthesia with propofol . Postgrad Med J 1985; 61:165-8.
- Flecknell PA. Anesthesia of animals for biomedical research. Br J Anesthesia 1993; 70: 885.
- Glen JB, Hunter SC. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35:868. Br J Anesthesia 1984; 56: 617-26.
- Glen JB, Hunter SC, Blackburn TP, Wood P. Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol. Postgrad Med J 1985; 61: 7-14.

11. Gillies GWA, Lees NW. The effects of speed of injection on induction with propofol. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1989; 44: 386-8.
12. Murray JM, Trinick TR. Hepatic function and indocyanine green clearance during and prolonged anesthesia with propofol. *Br J Anesthesia* 1992; 69: 643-4.
13. Zimmerman HJ. Experimental Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and chemicals on the liver. New York Appleton Century - Grafts 1978; 167-97.
14. Gottardis M, Ktloni-Brady KS, Koller W, Igrı GS, Hackl JM. Effects of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anesthesia* 1989; 62: 393-6.
15. Albanese J, Claude M, Lacarelle B, Saux P, Durand A, Govin F. Pharmacokinetics of long term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology* 1990; 73: 214-7.
16. Servin F, Desmonds JM, Haberer JP, Cockshot ID, Plummer GF, Farinotti R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988; 69 : 887-91.

Teşekkür: Katkılarından dolayı; Patoloji klinik şefi Dr. Fehmi Aksoy'a, Dr. Sezer Kulaçoğlu'na ve Patoloji çalışanlarına teşekkür ederiz.

Yazışma adresi: Dr. Türkan TOĞAL
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı
44069 MALATYA
Tel: 3410660-65/1124