

# The Effects of Dexmedetomidine and Propofol on the Antioxidant System

## Deksmedetomidin ve Propofol'ün Oksidan ve Antioksidan Sistem Üzerine Olan Etkileri

Haluk Dülger<sup>1</sup>, Hediye Kelemençe<sup>2</sup>, Uğur Göktaş<sup>3</sup>, M. Ramazan Şekeroğlu<sup>2</sup>, İsmail Katı<sup>3</sup>, Serpil Özcan<sup>2</sup>, Fatma Ç. Baran<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van

<sup>3</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Van, Turkey

*Eur J Basic Med Sci* 2011;1(1):21-27

Received: 31.08.2010

Accepted: 27.09.2010

### ABSTRACT

The effects of many intravenous drugs, which are used for sedation anesthesia, on free radicals are well known. Two of these drugs are propofol and dexmedetomidine. This study was designed to investigate the effects of dexmedetomidine and propofol on the oxidant and antioxidant systems. Subjects were divided into two groups. Propofol were given to the first group (n=19) and dexmedetomidine to the second group (n=13) for sedation. Blood pressure and heart rate were recorded and serum ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase), creatinine, BUN (blood urea nitrogen), MDA (malondialdehyde), catalase and GSH-Px (glutathione peroxidase) were measured before and 2 hours and 2 days after the drug administration. When propofol and dexmedetomidine groups were compared in terms of blood pressure, heart rate, serum AST, ALT, BUN and creatinine values no statistically significant difference was detected. In propofol group MDA values decreased significantly ( $p<0.05$ ) and GSH-Px values increased significantly ( $p<0.01$ ) both in early and late phases following cessation of drug infusion when compared to before infusion. In dexmedetomidine group serum MDA, catalase and GSH-Px values did not alter significantly following cessation drug infusion. Propofol was found effective in prevention of oxidative damage and thus decreased serum MDA values and increased GSH-Px levels. Similarly dexmedetomidine had antioxidant effects. However, we thought that more comprehensive work including larger population requires to verify this conclusion.

**Keywords:** Oxidative Stress, antioxidants, propofol, dexmedetomidine

### Correspondence (Yazışma Adresi):

Prof. Dr. Haluk Dülger  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Turkey  
Tel: +90 332 2236000 / 7949  
E-mail: halukdulger@yahoo.com

## Özet

Anestezi uygulamasında sedasyon amacıyla kullanılan birçok intravenöz ilacın serbest radikallerle etkileşimi bilinmemektedir. Bu ilaçlardan ikisi propofol ve deksmedetomidindir. Bu çalışmada, deksmedetomidin ve propofol'un oksidan ve antioksidan sistem üzerine olan erken ve geç etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya alınan bireyler iki gruba ayrıldı. Sedasyon amacıyla, birinci gruba (n:19) propofol, ikinci gruba (n:13) deksmedetomidin verildi. İlaç infüzyonundan önce, infüzyon kesildikten 2 saat sonra ve infüzyon kesildikten 2 gün sonra kan basınçları, kalp atım hızları kaydedildi ve kan örnekleri alındı. Alınan kanlarda serum alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin, kan üre azotu (BUN), malondialdehit (MDA), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyleri çalışıldı. Propofol ve deksmedetomidin grupları, kan basınçları, kalp atım hızları, serum AST, ALT, BUN ve kreatinin değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Propofol grubunda ilaç infüzyonunun sonlanmasından sonra, MDA değerlerinin gerek erken gerekse geç dönemde, infüzyon öncesine göre anlamlı derecede düştüğü ( $p<0.05$ ), GSH-Px düzeylerinin ise arttığı ( $p<0.01$ ) saptandı. Deksmedetomidin grubunda ise; serum MDA, katalaz ve GSH-Px değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Propofolün oksidatif hasarın önlenmesinde etkili olduğu ve bunun sonucunda serum MDA düzeylerini azalttığı, GSH-Px düzeylerini artırdığı, deksmedetomidinin de buna benzer şekilde antioksidan etkiye eğilimli olduğu, ancak bunun daha çok denek içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Oksidatif stres, antioksidanlar, propofol, deksmedetomidin

## GİRİŞ

Anesteziklerin, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı dokuların korunmasında oynadıkları roller, son yıllarda hekimlerin ilgisini çekmektedir. Anestezi ve cerrahi girişimler, immün sistemin birçok normal fonksiyonunu bozduğu gibi, bazı anestezikler de özellikle lökosit fonksiyonlarını inhibe etmektedirler (1).

Yoğun bakımda sedatif ilaç ve yöntem seçimini çeşitli faktörler belirler. Anestezik ajanların oksidan/antioksidan etkilerinin araştırıldığı çalışmaların çoğu in vitro veya in vivo hayvan deneyi şeklindedir. İnsanlardaki in vivo çalışmalar oldukça sınırlıdır (2-4). Serbest radikaller; bir yandan vücudun yapı taşı olarak bilinen protein, lipid ve DNA gibi birçok biyolojik molekülleri okside edebilirken,

diğer yandan vücutta doğal olarak bulunan antioksidan savunma sistemleriyle de bu oksidasyona karşı koymaya çalışırlar. Normal fizyolojik şartlarda bir denge halinde olan bu durum, antioksidan tüketiminin veya serbest radikal oluşumunun artması sonucunda birçok hastalığın patogenezinde suçlanan oksidatif strese yol açar (5-8). Anestezi sırasında ve sedasyon amacıyla kullanılan birçok intravenöz ajanın serbest radikallerle etkileşimi bilinir. Bu ajanlardan ikisi propofol ve deksmedetomidindir.

Propofolün nöroprotektif ve antioksidan özelliğinde, sinaptik transmisyonun inhibisyonuna bağımlı GABA-A'da agonist etkiyle glutamat salıverilmesinin inhibisyonu rol oynamaktadır (9-11). Propofol anestezi konsantrasyonlarında nötrofil polarizasyonunu % 50 oranında inhibe ederken, daha yüksek konsantrasyonlarda ise tam inhibe eder (12). Jensen ve ark. (13) propofolün; zimozanla uyarılmış insan nötrofillerinde kemotaksisde azalma ve lökosit migrasyonunda depresyon oluşturduğunu bildirmektedirler. Propofolün insanlarda kemotaksi, fagositoz gibi nötrofil fonksiyonlarını baskılama ve reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumunu konsantrasyona bağımlı şekilde inhibe etme mekanizması, hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki azalma ile açıklanmıştır (14).

Deksmedetomidin selektif, spesifik ve güçlü  $\alpha$ -2 adrenoreseptör agonist etkisiyle (15) respiratuvar sistemi önemli ölçüde etkilemeden anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri nedeniyle genellikle mekanik ventilasyondaki erişkin hastalarda sedasyon amacıyla kullanılır. Doz bağımlı sempatik sinir sistemi aktivitesinde baskılanma sonucu hemodinamik stabilite (16,17) ve bazen de kontrollü hipotansiyon sağlanması amacıyla kullanılabilir (18). Deksmedetomidin lipid çözünürlüğü nedeniyle lipid membranlara bağlanan enzimlerde yapısal değişikliğe yol açarak süperoksid anyon üretimini bozabilir (19). Diğer yandan, deksmedetomidinin normal ve yüksek plazma konsantrasyonlarında (10 kat ve 100 kat) nötrofillerde fagositozu, kemotaksiyi ve süperoksid anyonunun üretimini etkilemediği bildirilmektedir (19).

İnsanlar üzerinde propofolün oksidan-antioksidan etkisini araştıran birçok çalışma bulunmasına karşın, deksmedetomidinle propofolün karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, deksmedetomidine ve propofol'un oksidan ve antioksidan sistem üzerine olan erken ve geç etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**Tablo 1.** Propofol grubu hastaların teşhisleri, yandaş hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar.

| Hasta no | Teşhis                              | Yandaş Hastalıklar | Kullanılan İlaçlar |
|----------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 1        | Intrakranial kanama                 | -                  | -                  |
| 2        | Myokard infarktüsü -                | -                  | -                  |
| 3        | Serebro-vasküler tromboz            | Hipertansiyon      | Beloc, Dispril     |
| 4        | Batın içi apse + Peritonit          | -                  | -                  |
| 5        | Aşfiksi Epilepsi Depakin            | -                  | -                  |
| 6        | Polinöropati                        | -                  | -                  |
| 7        | Torakal12 fraktürü                  | -                  | -                  |
| 8        | Status epileptikus                  | Epilepsi           | Epanutin           |
| 9        | Bazal ganglionlarda kanama          | -                  | -                  |
| 10       | Intrakranial kanama                 | Epilepsi           | Epanutin           |
| 11       | Serebro- vasküler patoloji          | -                  | -                  |
| 12       | Bilateral femur kırığı+Yağ embolisi | -                  | -                  |
| 13       | Serebral kontüzyon                  | -                  | -                  |
| 14       | Temporo-paryetal fraktür            | -                  | -                  |
| 15       | Serebral kontüzyon                  | -                  | -                  |
| 16       | İntoksikasyon                       | -                  | -                  |
| 17       | D. mellitus + A. böbrek yetmezliği  | -                  | -                  |
| 18       | Splenektomi                         | -                  | -                  |
| 19       | Wolf-Parkinson-White sendromu       | -                  | -                  |

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına başvuran ve Anestezi Yoğun Bakıma alınan 32 hastada gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakıma kabul edilme nedenleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Hemodinamisi stabil olmayan; hipovolemi, şok, sepsisi bulunan, propofol ve deksmedetomidine karşı alerjisi olan ve trigliserid düzeyi yüksek olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Yoğun bakım ünitesine alınan hastalara EKG, invazif arter monitörizasyonu, periferik oksijen saturasyonu ve santral venöz kateterizasyonu yapıldı. Sedasyon

başlanmadan önceki ölçülen kan basıncı değerine göre % 30 veya daha fazla düşmesi hipotansiyon, kalp atım hızınının 50 atım dk<sup>-1</sup> altına düşmesi bradikardi olarak kabul edildi. Hipotansiyon ve bradikardi gelişen olgular, infüzyon dozunun düşürülmesi, infüzyonun sona erdirilmesi, sıvı replasmanı veya 5 mg i.v. bolus efedrin dozlarının verilmesi gibi yöntemler ile tedavi edildi.

Yoğun Bakım Ünitesine alınan ve mekanik ventilatöre bağlanan hastalar iki gruba ayrıldı: Propofol grubu (n:19): 1-3 mg kg<sup>-1</sup> iv bolus, 50-100 µg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> infüzyon şeklinde verildi. Deksmetomidin grubu (n:13): 1 µg kg<sup>-1</sup> 10 dakikada iv bolus, 0,5 µg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> infüzyon şeklinde verildi. Çalışmaya alınan ve propofol verilen hastalardaki ortalama infüzyon süresi 1,58±0,90 gün<sup>-1</sup>,

**Tablo 2.** Deksmetomidin grubu hastaların teşhisleri, yandaş hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar.

| Hasta no | Teşhis                     | Yandaş Hastalıklar | Kullanılan İlaçlar |
|----------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| 1        | Serebral ödem              | -                  | -                  |
| 2        | Opere intrakranial kitle   | -                  | -                  |
| 3        | Subaraknoid kanama         | -                  | -                  |
| 4        | Subaraknoid kanama         | -                  | -                  |
| 5        | Serebro- vasküler patoloji | KOAH               | Foradil, Combivent |
| 6        | İntoksikasyon              | -                  | -                  |
| 7        | İntoksikasyon              | İlaç bağımlılığı   | Eroin              |
| 8        | Mekanik ikter              | -                  | -                  |
| 9        | HELLP sendromu             | -                  | -                  |
| 10       | Epidural hematoma          | -                  | -                  |
| 11       | Opere mide ca              | -                  | -                  |
| 12       | Fulminan hepatit           | -                  | -                  |
| 13       | Splenektomi                | -                  | -                  |

**Tablo 3. Demografik özellikler (Ort±SH)**

|           | Propofol grubu<br>(n=19) | Dexmedetomidin grubu<br>(n=13) |
|-----------|--------------------------|--------------------------------|
| Yaş (Yıl) | 36,95±3,36               | 43,97±4,35                     |
| Cinsiyet  | Erkek 13<br>Kadın 6      | 8<br>5                         |

SH: Standart Hata

ve deksmedetomidin verilen hastalardaki ortalama infüzyon süresi ise 2,54±2,07 gün<sup>-1</sup> idi. Çalışma yerel etik kurulu tarafından uygun görülmüş olup, hasta veya hasta yakınlarından “Bilgilendirilmiş Olur” alınmıştır.

#### Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Deksmedetomidin ve propofolün oksidan ve antioksidan sistem üzerine olan erken ve geç etkilerini araştırmak amacıyla; Sedasyona başlamadan önce (anestezi öncesi), ilaç infüzyonu kesildikten 2 saat sonra (2. saat) - ERKEN, ilaç infüzyonu kesildikten 2 gün sonra (2. gün) - GEÇ olmak üzere toplam 3 defa, her hastadan 5 mL venöz kan alındı. Her iki ilacın da erken etkilerini gözlemek amacıyla, eliminasyon yarı ömürlerinin 1-3 saat arasında olmasından dolayı, ilaç infüzyonu kesildikten 2 saat sonra kan alındı. Ayrıca geç etkilerini gözlemek amacıyla, vücuttan tamamen metabolize edilerek uzaklaşmasını takiben, ilaç infüzyonu kesildikten 2 gün sonra aynı hastadan 3. defa kan alındı.

Alınan venöz kanlar antikoagülsüz tüplere boşaltılıp, oda ısısında 20 dakika pıhtılaşması bekledi. Pıhtılaşan kan 5 dakika süreyle 2000 devirde santrifüj edilip serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar çalışma gününe kadar derin dondurucuda -70 OC’de saklandı. Daha sonra bu serumlarda Malondialdehit (MDA), Katalaz, Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Kan üre azotu (Blood urea nitrogen [BUN]) ve Kreatinin düzeyleri ölçüldü.

#### Serum malondialdehit (MDA) tayini

Serum MDA düzeyleri Wasowich ve ark.’nın (20) fluo-rometrik yöntemine göre çalışıldı. Bu yöntem, tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA- TBA bileşiğinin oluşması ve oluşan bileşiğin asidik ortamda n-butanol ile ekstraksiyona uğraması ve butanol fazının 525 nm eksitasyon ve 547 nm emisyon dalga boylarında fluoresansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

#### Serum glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Serum GSH-Px aktivitesi Paglia ve Valentina’nın (21) tanımladığı yöntem modifiye edilerek değerlendirildi. Bu yöntemde glutasyon (GSSG) oluşum hızı 340 nm dalga boyunda indirgenmiş nikotin amid adenin dinükleotit fosfat’ın (NADPH), NADP’ye yükseltgenmesi sonucu karışımın optik dansitesinde azalma ile belirlendi.

#### Serum katalaz

Serum katalaz aktivitesi Goth’un (22) kolorimetrik yöntemine göre ölçüldü. Bu yöntemde serum H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> substratıyla inkübe edildi ve reaksiyon amonyum molibdat eklenerek durduruldu. Molibdat ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tarafından oluşturulan sarı renkli kompleksin absorbansı 405 nm’de spektrofotometrede ölçüldü.

#### Serum AST, ALT, Kreatinin, BUN

Serum AST, ALT, kreatinin, BUN düzeyleri, kolorimetrik yöntemle çalışan Roche marka ticari kitler kullanılarak Hitachi PP marka modüler otoanalizörde ölçüldü. Bu yöntem, çözelti içindeki madde miktarını çözeltinin renginden faydalanarak ölçme işlemidir. Kolorimetrik ölçümde, ölçülecek numunenin rengi değişik konsantrasyonlardaki standartların rengiyle karşılaştırılarak değerlendirilir.

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için önce grupların dağılımının normal olup olmadığını incelemek amacıyla One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için (p>0.05) verilere non-parametrik testlerden Wilcoxon rank testi uygulandı. Veriler ortalama

**Tablo 4. Grupların kan basıncı ve kalp atım hızları (Ort ±SH).**

|                  | Sistolik kan basıncı | Diastolik kan basıncı | Kalp atım hızları |
|------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|
| Propofol öncesi  | 124,74±5,94          | 71,32±4,12            | 108,21±5,26       |
| Propofol 2. saat | 114,29±4,15          | 64,29±3,27            | 98,93±6,55        |
| Propofol 2. gün  | 119,44±5,03          | 67,78±3,64            | 119,33±8,68       |
| Deksmed. öncesi  | 139,23±8,20          | 73,85±4,61            | 98,15±7,67        |
| Deksmed. 2. saat | 127,00±10,12         | 65,00±6,54            | 92,10±8,85        |
| Deksmed. 2. gün  | 122,22±5,72          | 62,22±4,94            | 103,33±8,39       |

SH: Standart Hata, Deksmed.; Dexmedetomidin

**Tablo 5. Propofol gruplarına ait serum AST, ALT, BUN, kreatinin, MDA, katalaz ve GSH-Px değerleri (Ort±SH)**

|                     | Sedasyon öncesi | 2. saat            | 2. gün            |
|---------------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| AST (U L-1)         | 84,65±30,18     | 44,57±7,30         | 48,23±6,79        |
| ALT (U L-1)         | 58,34±16,27     | 40,99±13,91        | 45,06±17,48       |
| BUN (mg dL-1)       | 28,31±6,48      | 28,74±7,06         | 23,09±2,80        |
| Kreatinin (mg dL-1) | 0,88±0,25       | 1,26±0,67          | 0,55±0,09         |
| MDA (µmol L-1)      | 4,62±0,24       | 3,78±0,39 a*       | 3,70±0,58 a*      |
| Katalaz (kU L-1)    | 42,56±15,57     | 28,46±15,12        | 7,64±2,41a,b*     |
| GSH-Px (U L-1)      | 790,50±107      | 1875,00±255,50 a** | 1173,00±240,00 a* |

SH: Standart Hata, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu (Blood urea nitrogen), MDA: Malondialdehit, kU: Katalaz ünitesi a Anestezi öncesine göre, b 2. saate göre

\* p<0.05, \*\* p<0.01

± standart hata (Ort ± SH) şeklinde ifade edildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyetlerinin dağılımı Tablo 3'te verilmiş olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Propofol ve deksmedetomidin grupları, kan basınçları ve kalp atım hızları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 4).

Propofol grubunda ilaç infüzyonunun öncesine göre infüzyon sonrası gruplarda serum AST, ALT, BUN ve kreatinin değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 5). Propofol grubu MDA değerleri karşılaştırıldığında, ilaç infüzyonu öncesi MDA değerlerine göre, ilaç sonlandıktan 2 saat ve 2 gün sonraki her iki gruba ait değerlerde anlamlı derecede düşüş gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 5). Propofol grubu katalaz aktivitesi açısından incelendiğinde, ilaç infüzyonu sonlandıktan 2 gün sonraki katalaz değerleri infüzyon öncesi ve 2 saat sonrası değerlere göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 5). Propofol grubu GSH-Px aktivitesi açısından incelendiğinde, gerek infüzyon bittikten 2 saat sonraki

değerlerin gerekse 2 gün sonraki değerlerin infüzyon öncesi değerlere göre anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlemlendi (sırasıyla p<0.01 ve p<0.05) (Tablo 5)

Deksmedetomidin grubu, serum AST, ALT, BUN ve kreatinin değerleri açısından karşılaştırıldığında deksmedetomidin uygulandıktan 2 saat ve 2 gün sonrası elde edilen değerler ile uygulama öncesi değerler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 6). Deksmedetomidin grubu MDA değerleri açısından incelendiğinde, ilaç uygulamasından sonraki her iki grupta da serum MDA düzeylerinin ilaç uygulanması öncesi değerlere göre azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05) (Tablo 6). Deksmedetomidin grubu katalaz aktivitesi açısından incelendiğinde, ilaç infüzyonu sonlandıktan 2 saat ve 2 gün sonraki katalaz değerlerinin ilaç uygulanmasından öncesine göre azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (p>0.05) (Tablo 6). Deksmedetomidin grubu GSH-Px aktivitesi açısından incelendiğinde, deksmedetomidin uygulaması sonrası değerlerle, uygulama öncesi değerler arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi (p>0.05) (Tablo 6).

## TARTIŞMA

**Tablo 6. Deksmetomidin grubuna ait serum AST, ALT, BUN, kreatinin, MDA, katalaz ve GSH-Px değerleri (Ort±SH)**

|                     | Sedasyon öncesi | 2. saat        | 2. gün         |
|---------------------|-----------------|----------------|----------------|
| AST (U L-1)         | 136,60±36,17    | 68,65±24,01    | 67,87±18,57    |
| ALT (U L-1)         | 112,97±33,19    | 84,44±28,38    | 74,94±22,96    |
| BUN (mg dL-1)       | 35,86±10,27     | 42,29±14,08    | 46,40±13,85    |
| Kreatinin (mg dL-1) | 0,91±0,21       | 1,01±0,31      | 0,97±0,28      |
| MDA (µmol L-1)      | 6,22±0,83       | 5,07±0,41      | 5,22±0,61      |
| Katalaz (kU L-1)    | 38,55±19,30     | 14,79±3,73     | 21,87±11,07    |
| GSH-Px (U L-1)      | 1183,00±80,50   | 1715,00±225,50 | 1573,00±305,00 |

SH: Standart Hata, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu (Blood urea nitrogen), MDA: Malondialdehit, GSH-Px: glutatyon peroksidaz, kU: Katalaz ünitesi

Çalışmamızda propofol grubu ilaç infüzyonu öncesi ve sonrası serum MDA, katalaz ve GSH-Px değerleri karşılaştırıldığında; ilaç sonlandıktan 2 saat ve 2 gün sonraki MDA ve katalaz değerlerinde anlamlı derecede düşüş, serum GSH-Px düzeylerinde ise anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Önceki çalışmalarda in vitro propofole maruz kalma sonucunda aktive lökositlerden serbest radikal salıverilmesinin bozulduğu, anestezik konsantrasyonlarda propofolün insan nötrofillerinde uyarılmış solunum patlamasını inhibe ettiği, klinik konsantrasyonlardaki propofolün de fagositoz ve nötrofil polarizasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (9,12,23-26). Bunun yanında Davidson ve ark. (27) tarafından propofolün nötrofillerin fagositoz fonksiyonunu ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumunu anlamlı şekilde inhibe etmediği bildirilmiştir. Propofolün lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan aktivitesi insan plazmasında, sıçan karaciğer mitokondrilerinde, mikrozomlarda, beyin sinaptozomlarında gösterilmiştir (10,28,29). Propofolün izole sıçan kalplerinde hidrojen peroksitle oluşturulan lipid peroksidasyonu ve eritrositlerde t-butil hidroksi peroksinin indüklediği malondialdehit oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir (28,29,30,31). Propofolün antioksidan etkinliğini gösteren birçok çalışmada oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun bir ara ürünü olarak ortaya çıkan MDA düzeyi, tiyobarbitirik asit reaksiyonları üzerinden değerlendirilmiş ve MDA düzeyindeki azalma, serbest oksijen radikallerinin azalmasının indirekt göstergesi olarak yorumlanmıştır (32).

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak propofolün antioksidan etki gösterdiği, bunun sonucunda serum MDA düzeylerinin azaldığı saptandı. MDA düzeylerinin azalması oksidatif hasarın azaldığının bir göstergesidir. Diğer yandan antioksidan enzimlerden olan serum GSH-Px aktivitesinin arttığı, katalaz düzeylerinin ise azaldığı saptandı. GSH-Px düzeylerindeki yükselmenin, artan gereksinimi karşılamak üzere enzim sentezinin daha fazla gerçekleşmesine bağlı olduğu söylenebilir. Ancak antioksidan bir enzim olan katalaz düzeylerini propofolün artırması beklenirken bunun olmadığı, aksine düşürdüğü saptanmıştır. Bunun da propofol tarafından katalaz aktivitesi üzerine mekanizmasını bilemediğimiz bir inhibisyon ile gerçekleşmiş olabileceği kanısına varıldı. Keza Şekeroğlu ve ark. (33) tarafından yapılan depo kanlarında eritrositlerin oksidasyona duyarlılığı ile ilgili invitro çalışmada da katalaz aktivitesinde bir düşüş saptanmıştır. Ancak bu etkileşimin veya inhibisyonun

mekanizmasını ortaya çıkaracak daha detaylı çalışmalar gerekmektedir. Literatürde deksmedetomidinin antioksidan etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bizim çalışmamızda, propofol grubundaki sonuçlara benzer şekilde, serum MDA ve katalaz aktivitesinin azaldığı ve serum GSH-Px aktivitesinin ise arttığı saptandı. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değillerdi. Bunun nedeni, deksmedetomidin uygulanan gruptaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, propofolün oksidatif hasarın önlenmesinde etkili olduğu ve bunun sonucunda serum MDA düzeylerini azalttığı, antioksidan enzimlerden katalaz aktivitesi azaltırken GSH-Px düzeylerini artırdığı, deksmedetomidinin ise anlamlı bir antioksidan etki göstermediği, ancak bunun daha çok denek içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatine varıldı.

#### REFERENCES

1. Dikmen B, Erk G, Et G, et al. Propofol/Remifentanil anestezisi ile sevofluran anestezisinin insan eritrositlerindeki oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005; 3:5-20.
2. Ansley DM, Lee J, Godin DV, Garnett ME, Qayumi AK. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth* 1998; 45:233-9.
3. Bao YB, Williamson G, Tew D. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical significance. *Br J Anaesth* 1998; 81:584-9.
4. Manataki AD, Tselepis AD, Glantzounis GK, Arnaoutoglou HM, Tsimoyiannis EC, Stavropoulos NE. Lipid peroxidation and the use of emulsified propofol in laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2001; 15:950-3.
5. Foulis PR, Sandford BH, Gottfried M. Drug induced morphologic changes in the liver. *Ann Clin Lab Sci* 1998; 18:215-28.
6. Sinclair AJ, Barnet AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Br J Hosp Med* 1990; 43:334-44.
7. Maxwell SRJ. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 1995; 49:315-61.
8. Günaydın B, Çelebi H. Genel anesteziklerin serbest radikaller ve antioksidanlarla ilişkileri. *Anestez Dergisi* 2003; 11(2):87-98.
9. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50:513-59.
10. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NJ, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6, diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992; 68:613-8.
11. Green TR, Bennet SR, Nelson VM. Specificity and proper-

- ties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol App Pharmacol* 1994; 129:163-9.
12. O'Donnell NG, McSharpy CP, Wilkinson PC, Asbury AJ. Comparison of the inhibitory effect of propofol, thiopentone and midazolam on neutrophil polarization in vitro in the presence or absence of human serum albumin. *Br J Anaesth* 1992; 69:70-4.
  13. Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C. Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. *Br J Anaesth* 1993; 70:99-100.
  14. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K et al. Propofol inhibits human neutrophil functions. *Anaesth Analg* 1998; 87:695-700.
  15. Duke P, Maze M, Morrison P. Dexmedetomidine: a general overview. *International Congress and symposium series Redefining Sedation* 1998; 221:11-22.
  16. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382-94.
  17. Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:834-9.
  18. Tobias JD. Controlled hypotension in children: A critical review of available agents. *Pediatric Drugs* 2002; 47:439-53.
  19. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, et al. The effects of Clonidine and Dexmedetomidine on Human Neutrophil Functions. *Anesth Analg* 1999; 88:452-8.
  20. Wasowicz W, Nève J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem* 1993; 39(12):2522-6.
  21. Paglia DE, Valentini WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 158-69.
  22. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activation and revision of reference range. *Clin Chim Acta* 1991; 196:143-51.
  23. Noronha-Dutra AA, Epperlein MM, Woolf N. Reduction of nitric oxide with hydrogen peroxide to produce potentially cytotoxic singlet oxygen as a model for nitric oxide-mediated killing. *FEBS Lett* 1993; 321:59-62.
  24. Moudgil GC. Effects of premedicants, intravenous anaesthetic agents and local anaesthetic on phagocytosis in vitro. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28:597-602.
  25. White IWC, Gelb AW, Wexler HR, Stiller CR, Keown PA. The effects of intravenous anaesthetic agents on human neutrophil chemiluminescence. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30(5):506-11.
  26. Krumholz W, Endrass J, Hempalmann G. Propofol inhibits phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia Coli* by polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Can J Anaesth* 1994; 41:446-9.
  27. Davidson JAH, Boom SJ, Pearsall FJ, Zhang P, Ramsay G. Comparison of the effects of four i.v. anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. *Br J Anaesth* 1995; 74:315-8.
  28. Aarts L, Van Der Hee R, Dekker I, De Jong J, Langemeijer H, Bast A. The widely used anesthetic agent propofol can replace a tocopherol as an antioxidant. *FEBS Lett* 1995; 357:83-5.
  29. Mussachio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69:75-7.
  30. Kahraman S, Demiryürek AT. Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth Analg* 1997; 84:1127-9.
  31. Kokita N, Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 1996; 84:117-27.
  32. Toivonen HJ, Ahotupa M. Free radical reaction products and antioxidant capacity in arterial plasma during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:140-7.
  33. Şekeroğlu MR, Huyut Z, Dülger HH, Dilek I. The susceptibility of autoxidation of erythrocytes during storage of Blood: Effects of melatonin and propofol. *AACC Annual Meeting & Clinical Lab Expo, Clinical Chemistry (Supplement)*, Washington DC, 2008; Vol.54(6), A-28.