

SIÇANLARDA SERUM HİSTAMİN VE PROSTAGLANDİN DÜZEYLERİNE PROPOFOL'ÜN ETKİSİ*

Avni BABACAN**, Sami EREN***, Yener KARADENİZLİ****
Sevim ERCAN*****

Anahtar Terimler:Serum histamin-prostaglandin, propofol.

Key Words:Propofol, histamine and prostaglandine like activities.

OZET

Bu deneysel çalışmada propofol'ün hipotansiyon yapıcı etkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Anestezi uygulanan 30 rat'da propofol(10 mg/kg mezenter ven'den) trayslol(100000 İU/kg. intraperitoneal) verilen gruplar ile kontrol grubundaki, serum PGE2 ve histamin düzeyleri karşılaştırılmış, ayrıca karotis arterden eşzamanlı olarak kan basıncı kimografa kaydedilmiştir. Elde edilen bulgulara göre propofol grubunda histamin ve PGE2 düzeyinin arttığı, trayslol grubunda ise histamin'in arttığı, PGE2'nin azaldığı gözlenmiştir. Eşzamanlı alınan tansiyon arteriyel kayıtlarında da % 30'a varan düşme görülmüştür.

Sonuçta, kuvvetli vazodilatör etkili olan histaminin artması propofol'ün oluşturduğu hipotansiyonun patogeneze katkıda bulunduğu söylenebilir. Ancak sıçanda mezenter ven yatağının mast hücrelerinden zengin olduğu da unutulmamalıdır. Ayrıca propofol'ün PGE2 düzeyini artırması, trayslol'ün bunu azaltması kallikrein-kinin sistemini aktive etmektedir. Bu sonuçlar propofol'ün hipotansif etkisine kinin peptidlerinin de katkıda bulunabileceği olasılığını akla getirmektedir.

SUMMARY

The Effect of Propofol on Histamine and Prostaglandine Like Activites at Serum in Rats.

In this experimental study propofol's hypotensive effect has been investigated.

30 rats were anesthetized and divided randomly into 3 groups. One group received propofol 10 mg/kg via the mesenteric vein while the other trayslol 100000 IU/kg intraperitoneally. The third group was for control. Serum PGE2 and histamine-like activities of the three groups were compared while carotid artery blood pressure was bein simultaneously recorded on the chimograph.

* Prof.Dr.Sadi Sun Sempozyumları II. 4.V.Anesteziye Gelişmeler Propofol* İstanbul 1989'da tebliğ edilmiştir.

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.Öğr.Gör.

*** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD.Arş.Gör.

**** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.Prof.Dr.

***** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD.Prof.Dr.

According to our results, histamine levels increased and PGE2 levels decreased in the trasyolol group whereas they both increased in the propofol group. Simultaneous blood pressure recordings showed a decrease of 30 %.

There fore, it could be stated that the increase of histamine which has a strong vasodilating action could contribute to the hypotensive effect of propofol . However, it should not be forgotten that in rats, mesenteric vein bed is rich in mast cells. Moreover, the changes of PGE2 levels caused by propofol and trasyolol activate the kallikrein-kinin system. These results also bring to mind a possibility of the role of kinin peptides in the hypotension created by propofol.

GİRİŞ

İnvitro çalışmalarda histaminin kardiyak etkilerinin ve oluşturduğu anafilaksiye benzer reaksiyonların anestezi esnasında kullanılan çeşitli ilaçlar nedeniyle çok görülebileceği ve üzerinde önemle durulması gerektiği ortaya konmuştur. Anestezik verilminden sonra görülen anafilaksiye benzer reaksiyonlarda biyolojik reaksiyonun şiddeti ile plazma histamin düzeyi arasında korelasyonun mevcut olduğu gösterilmiştir.Lorenz ve Doenicke(1,2) histamin liberatürü olan hipnotik ilaçları, şu şekilde sıralamaktadırlar: Propanidid, tiyopental metoheksital altezin ve flunitrazepam.

Bugüne değin ideal İ.V. anestezik bildirilememiştir. Yeni bir İ.V.ajan olan propofol'ün histamin ve prostaglandin üzerine etkisiyle ilgili yayın da pek azdır. Propofol'ün arteryal tansiyon üzerine etkisinin belirlenebilmesi yani hipotansiyon yapıcı etkinin aydınlatılabilmesi için bu çalışma planlanmıştır.

MATERYAL-METOD

Bu deneysel çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD araştırma laboratuvarında 30 erkek rat da gerçekleştirilmiştir.

Birinci aşamada ortalama ağırlıkları 155 gr olan 18 adet sıçan kullanılmıştır. 3 gruba ayrılan sıçanlardan 6'sı kontrol grubu olarak alınmış, % 25'lik 1.5 gr/kg(0,4-0,5 ml/100 gr) dozundaki üretan intraperitoneal (i.p) verilerek uyutulmuş, 20 dakika sonra göğüs kafesi açılıp kalpten yaklaşık 2 ml kan alınmıştır.

II.grup 6 sıçana aynı şekilde anestezi uygulandıktan 20 dakika sonra 10 mg/kg propofol karın açılıp mezenter venlerden biri bulunarak enjekte edilmiştir. Propofol enjeksiyonundan, 2 dakika sonra göğüs kafesi açılarak kalpten yaklaşık 2 ml kan alınmıştır. Propofol verildikten sonra apne görülen sıçanlara trakeaya yerleştirilen kanül vasıtasıyla yapay solunum uygulanmıştır.

III.grup 6 sıçana önce 100000 KIÜ/Kg trasyolol i.p. olarak verilmiş 30 dakika bekledikten sonra yine aynı şekilde anestezi uygulanmış, 20 dakika sonra 10

mg/kg propofol i.v. verilip 2 dakika sonra kalpten kan alınmıştır.

Alınan tüm kanlar 5 dakika müddetle +4 °C'de 3000 devirde santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrılmıştır. Bu serumlar iki eşit kısma bölünüp, birinci kısım histamin benzeri aktivite, ikinci kısımda PGE2 benzeri aktivite düzeyleri belirlenmesi için kullanılmıştır. Histamin için 0,5 ml seruma 1 ml 1 N HCL eklenip iyice karıştırıldıktan sonra 3500 rpm'da 10 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Üstte kalan berrak kısım alınıp 1 N NaOH ile PH = 7,4 olacak şekilde pH metre ile ayarlanmış ve kobay ileumunda bioessey yöntemiyle histamin içeriği belirlenmiştir.

İkinci kısım seruma (0,5 ml) 1 ml HCL eklenip iyice karıştırıldıktan sonra üzerine 2 ml etilasetad konulmuş, sonrada 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Üstte kalan etilasetat fazı alınıp saf azot gazı ile uçurulmuş, üzerine 1 ml krebs ilave edilip PGE2 benzeri aktivite sıçan mide fundusunda bioessey yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

Deneyin ikinci aşamasında ortalama ağırlıkları 200 gr. olan erkek 12 adet rat kullanılmıştır. Propofolün kan basıncına olan etkisini görmek için arteriyel tansiyon kaydı alınmıştır.

Sıçanlar 1,5 gr/kg dozda üretan ile uyutulmuş, sonra karotis arter disseke edilerek 24 G. intraket yerleştirilmiştir. İntraket heparinli izotonik serumla doldurulmuş bağlayıcı sistem vasıtasıyla civalı manometreye bağlanmış ve elde edilen kan basıncı kimografa kaydedilmiştir. Trakea kanüle edilerek apne görülenlere suni solunum uygulanmıştır.

İlk 4 sıçana 10 mg/kg propofol mezenter venden verilip 2 dakika süreyle kan basıncı kaydı alınmıştır. Diğer 4 sıçana trasyolol 100000 ü/kg. ip. verildikten 30 dakika sonra uyutulup, kanülasyonlar yapıldıktan 20 dakika sonra propofol verilip kan basıncındaki değişmeler kimografa kaydedilmiştir.

Sıçanlardan 4'ünde H1 blokeri olan klorfenoksamin 200γ (gama)/kg.i.p. verildikten 30 dakika sonra aynı işlemler tekrarlanarak kayıt alınmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler Student-t testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Tablo 1'de görüldüğü gibi kontrol grubunda histamin aktivite düzeyi ortalaması $0,45 \pm 0,09$ ng/ml, propofol grubunda $0,95 \pm 0,15$ ng/ml ve trasyolol grubunda ise $0,93 \pm 0,15$ ng/ml olarak elde edilmiştir.

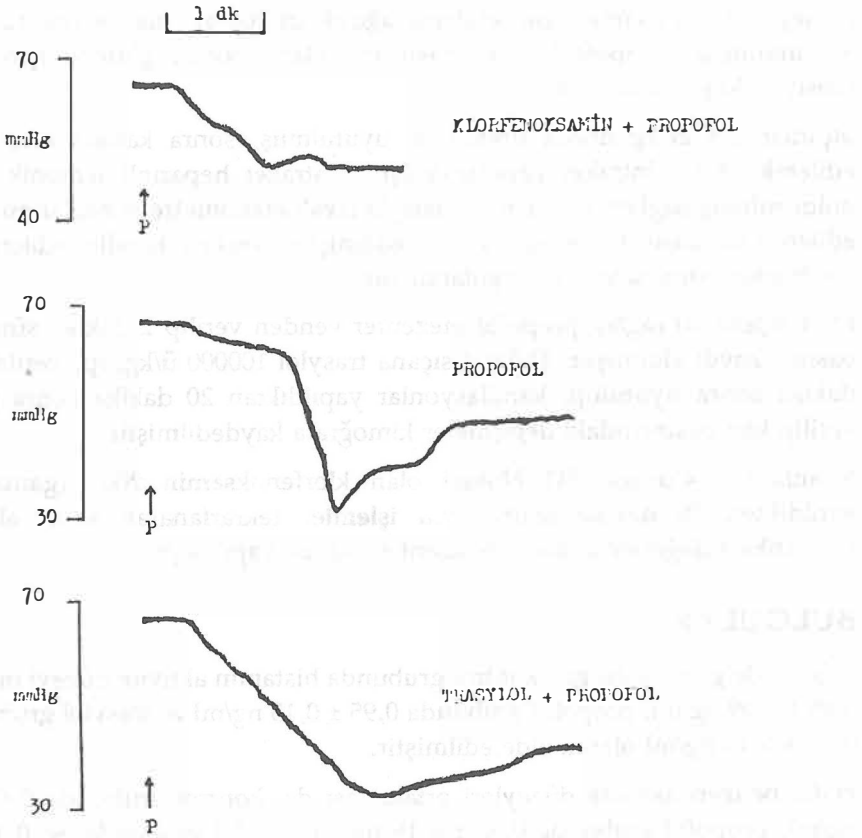
PGE2 benzeri aktivite düzeyleri ortalaması da, kontrol grubunda $0,67 \pm 0,18$ ng/ml, propofol grubunda $0,93 \pm 0,16$ ng/ml trasyolol grubunda ise $0,43 \pm 0,09$ ng/ml bulunmuştur.

Bunlar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda histamin değerlerinde anlamlılık saptanmış ($P(0,05)$), PGE2 değerlerinde ise propofol

grubuyla trasyolol verilen grup arasında anlamlılık gözlenirken ($P<0,05$), kontrol grubuyla gerek propofol gerekse trasyolol grupları arasında anlamlılık saptanmıştır(NS).

TABLO 1: HİSTAMİN VE PROSTAGLANDİN (PGE₂) BENZERİ AKTİVE DEĞERLERİ

	I. Grup (Kontrol)	II. Grup (Propofol)	III. Grup (Propofol+Trasyolol)	P
Histamin (ng/ml)	0,45±0,09	0,95±0,16	0,93±0,15	I-I:(0,05 I-II:(0,05 I-III:(0,05
PGE ₂ (ng/ml)	0,67±0,18	0,93±0,16	0,43±0,09	I-II: NS I-III: NS I-III: 0,05



Şekil 1: Her 3 gruptaki kan basıncı değişikliklerini gösteren kimograf kayıt örnekleri

Deneyin ikinci aşamasında yapılan, kan basıncıyla ilgili değişiklikleri gösteren kimograf kayıt örnekleri şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre; propofol arteryal tansiyonda yaklaşık % 30 civarında düşmeye neden olmuştur. Trasyol grubunda da bu düşüş gözlenmiş, trasyol bunu önleyememiştir. Histamin düzeyindeki artış sebebiyle H1 blokleri olan klorfenoksamin verilen 4 sıçandan elde edilen sonuçlar da benzer şekilde olup, arteryal tansiyon düşme göstermiştir.

TARTIŞMA

1972'de H1 ve H2 olmak üzere iki tip histamin reseptörünün varlığı ortaya çıkarılmış ve bunların birlikte uyanılmasının kan basıncında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir(4,5).

Anestezi esnasında kullanılan birçok ilacın histamin salgılamasına neden olduğu, insanlarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur(6,2). Histamin ya histamin depolarına direk etkiyle, ya indirek olarak hipoksi, hiperkapni ve asidoz oluşmasıyla, ya da immünolojik olaylara bağlı olarak kompleman immunglobulin agregatının aktivasyonu sonucu salgılanır(7,8). Histamin salgılanması ve parasempatik etki ile ilgili olarak; Kinin, serotonin, heparin, kallidin, bradikinin ve prostaglandinlerin salgılanması veya sentezinin artması da söz konusudur(2).

Lorenz(2) ve Doenicke(1) Kremofor-L içeren Altesin ve Epontol'un klinik ve subklinik histamin salınımına neden olduğunu göstermişler, aköz solüzyon içeren hipnomidat'ın ise bu gibi etkisinin olmadığı ortaya konmuştur.

Gönüllüler üzerinde yapılan spesifik fluorometrik ve fluoroenzimatik metotlarla plazma histamin tayininde, indüksiyon öncesi 0,8 ng/ml iken, 3'üncü dakikada 0,92 ng/ml ve 5'inci dakikada 1,02 ng/ml olarak bulunmuştur(3). Periferik arteryel hipotansiyon ile plazma histamin konsantrasyonu artışı arasında önemli bir korelasyonun bulunduğunu köpek ve domuzlardaki çalışmalarıyla Lorenz ve ark.(9) göstermişlerdir. Domuzlarda plazma histamin konsantrasyonu 50-100 ng/ml, köpeklerde 35-90 ng/ml olarak ölçülmüştür.

Gerek insan gerekse hayvan üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konan şudur: Kısa etkili i.v. anestezi ajanlarının verilmesinden sonra ortaya çıkan, sebebi bilinmeyen dolaşımsal sorunlardan genellikle farmakolojik olarak yüksek düzeydeki histamin sorumludur(1). Massif histamin salgılamasının hayatı tehdit edecek anafilaktik reaksiyonlar oluşma riskini artıracığı da bildirilmektedir(10,2).

Propofolün farmakokinetik özelliklerini Adam ve ark.(11) bir çok hayvan türlerinde araştırmışlar ve 5-15 mg/kg ozda kullanmışlardır.

Brüssel ve ark.(12) da köpeklerde 2,5 mg/kg i.v. propofol vererek kan basıncı ve kardiyak debiyi incelemiştir. 1 dakika içinde kan basıncı ve kardiyak debide

düşme olduğunu görmüşlerdir.

2 mg/kg dozda insanda kullanıldığında sistolik basıncı % 20-30 oranında düşürdüğü, bu tansiyon düşüklüğüne atım volümü ve kardiyak debideki azalmanın değil sistemik vasküler dirençteki azalmanın neden olduğu belirtilmektedir(13,14)

Hayvanlarda propofolle ilgili çalışmalar bu günkü formülasyonu ile propofolün daha az anafilaksiye benzer reaksiyonlar oluşturduğunu göstermiştir(15).

Çalışmamızda kullandığımız yeni formülasyonlu propofol serumunda histamin benzeri aktive düzeyini artırmıştır. Kuvvetli vazodilatör etkili bu mediatörün düzeyinin artması, bu ilaç ile oluşan hipotansiyonun patogeneze belkide katkıda bulunmaktadır. Ancak propofolün sıçında histamin düzeyini artırması olasılıkla ilacın mezenter ven içinde verilmesidir. Zira sıçanlarda mast hücrelerinin en yoğun bulunduğu bölge mezenter ven yatağıdır. Yabancı koloidal bir maddenin mezenter ven içinde verilmesi, belki de mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olarak histamin düzeyini yükseltmektedir. Literatürde propofolün histamin düzeyini anlamlı olarak değiştirmedeği de gösterilmiştir(16).

PGE2'nin gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında potent bir vazodilatör olduğu ve hipotansiyon yaptığı bilinmektedir(17,18,19). Türker ve Ercan yaptıkları deneysel çalışmada PGE2'nin sempatik sinir uçlarında noradrenalin salgılamasında kavşak öncesi düzeyde bir inhibitör etki yaptığını göstermişlerdir(20).

Prostaglandinlerin neden olduğu kardiovasküler etkinin sempatik nöromusküler transmisyonun inhibisyonuna bağlı olabileceği gibi, vasküler düz kaslarda direk veya lokal etki sonucu oluşturduğu relaksasyona bağlı olarak da gelişebileceği ileri sürülmüştür(21).

Çalışmamızın sonuçlarına göre PGE2 benzeri aktivite düzeyinin propofolden sonra anlamlı gibi gözükmeyen artışa rağmen trasyol'den sonra azalması, olasılıkla propofolle kinin-kallikrein sisteminin aktivite edildiğini düşündürmektedir. Zira trasyol'den sonra PGE2 düzeyinin kontrollerden farklı olmayan, fakat propofol sonrası ölçülen PGE2-benzeri aktiviteden anlamlı olarak düşük bulunması kuvvetli vazodilatör olan kinin peptidlerinin, kısmen PGE2 sentezini aktive ederek propofol'ün hipotansif etkisine katkıda bulunabileceği düşüncesini telkin etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Doenicke A, Lorenz W, Beigl R, Bezeony H, et al: Histamine release after intravenous application of short acting hypnotics. A Comparison of Etomidate, Althesine (CT 1341) and propofol. Br J Anesth 45:1097, 1973.

- 2- Lorenz W, Doenicke A, Meyer R, Reimann HJ, et al.:Histamine release in man by propanidid and thiopentone:Pharmacological effects and clinical consequences.Br J Anesth 45:1097, 1973.
- 3- Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, Dulke TH, Glen İB.:Effects of propofol "Diprivan" on histamine release, İmmunglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. Postgrad Med.J.61(Suppl 3) 15, 1985.
- 4- Kaya C.:Vekuronyum'un kardiyovasküler denge ve serum histamin düzeyine etkisinin Süksinilkolinle karşılaştırmalı değerlendirilmesi G.Ü.T.F. Anest. ve Rean.ABD.Uzmanlık Tezi Ankara, 14: 1985.
- 5- Kayaalp O.:Histamin ve Antihistaminikler.In:Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Nüve Matbaası, Ankara. Cilt-3, X Böl:2260, 1983.
- 6- Glen JB, Davies GE, Thomson DS, et al.:An animal model for the investigation of adverse responses to i.v. anaesthetic agents and their solvents.Br J Anaesth.51:819, 1979.
- 7- Lorenz W, Doenicke A, Meyer R, Reimann HJ, et al.:Histamine release in man by propanidid and thiopentone:Pharmacological effects and clinical consequences. Br J Anesth.45:1097, 1973.
- 8- Schild HO.:Dale and the development of pharmacology.Br J Pharmac.56:3, 1976.
- 9- Lorenz W, Barth H, Kusche J, Reimann HJ, et al.:Histamine in the pig:determination, distribution, release and pharmacological actions.Europ.J.Pharmacol.14:155, 1971 a.
- 10- Doenicke A, Lorenz W.:Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. narkosen. Biochemische und klinische Aspekte. Anaesthesist, 19:413, 1970.
- 11- Adam HK, Glen JB, Hoyle PA.:Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI 35868, a new i.v. anesthetic agent. Br J Anest.52:743-50, 1980.
- 12- Brüssel T, Vigfusson G, Lunkenheimer P. ve ark.:Influence of Diprivan and etomidate on cardiodynamic parameters in the dog. in:VIII European Congress of Anaesthesiology. Vienna.Sept. 1986. Abst:Nr.210, p:59
- 13- Claeys MA, Gepts E, Camu F.:Hemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. Br J Anaesth.60:3-9, 1988
- 14- Riegler R, Noumark J.:Blood pressure changes after induction of anaesthesia with propofol, in:VII.European Congress of Anaesthesiology, Vienna.Sept.1986.Abstr.Nr.461, P.81.
- 15- Glen JB, Hunter SC.:Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35868 Br J Anesth.56:617, 1984.
- 16- Sebel PS, Lowdon JD.:Propofol:a new intravenous anesthetic. Anesthesiology.71:260-277, 1989.
- 17- Cervoni P, Synthetic stable orally and transdermally long acting prostaglandin E 2 congener (Viprostol:CL 115, 347) and prostacyclin congener (CL 115,999) as antihypertensive agents, in:Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research, vol:19. Eds:B.Samuelsson, K.Wong and FF.Sun Raven Press, New York, 1989, Sayfa 331-34.
- 18- Goldberg JS, Freiburger JJ, Sladen RN, Watkins WD.:Clinical applications of prostaglandins for the anesthesiologist. Seminars in Anesthesia.VII(2):100-106, 1988.
- 19- Karadenizli Y.:Spinal anestezi sırasında kan basıncı düşmesine Aprotinin'in etkisi ve bu tür anestezi uygulanmasında beyin omurilik sıvısı prostaglandin düzeyindeki değişiklikler. A.İ.T.İ.A.Tıp Fak.Anest. ve Rean.Bil.Dalı Doç.Tezi, 1982.
- 20- Türker KR, Ercan ZS.:Effect of prostaglandin E2 on the pressor response to periarterial stimulation and norepinephrine of the isolated perfused rabbit kidney:Prostaglandins.9:695, 1975.