

TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ AMACIYLA KULLANILAN PROPOFOLÜN SERUM KOLESTEROL VE TRİGLİSERİD DÜZEYLERİNE ETKİSİ⁺

Hakan CANATAY *
Nigar BAYKAN **

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı.
** Marmara Üniversitesi Nörolojik
Bilimler Enstitüsü.

+ XXVII. Türkiye Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kongresinde
sunulmuştur (1993, Nevşehir).

Yazışma Adresi:
Dr. Hakan CANATAY
Fatih Mah. Doktorlar Sit. B: Blok,
Daire : 6
Kuruluşme
41100 KOCAELİ

Tel: 0262 226 03 33
GSM: 0532 474 96 03

Kabul tarihi / Accepted date:
26.10.2000

Amaç: Propofolün uzun süre infüzyonu sırasında serum lipid konsantrasyonlarında artışa neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda intrakranial cerrahide propofol infüzyonunun serum lipid düzeylerine etkisini belirlemeyi amaçladık.

Materyal Metod: İntrakranial cerrahi girişim geçirecek 18-65 yaşları arasında, (ASA I-II) 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarda anestezi indüksiyonu; propofol, alfentanil, vekuronyum bromid I.V. ile sağlandı. Anestezi idamesinde; propofol, alfentanil ve vekuronyum bromid infüzyonu uygulandı ve hastalar %30 O₂, %70 N₂O ile mekanik olarak solutuldu. Total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve trigliserid (TG) düzeylerinin belirlenebilmesi için; indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası 2. saat, postoperatif 8. ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı.

Bulgular: Serum kolesterol düzeyi peroperatif 2., postoperatif 8. ve 24. saatlerde indüksiyon öncesi değerine göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. LDL seviyesi 8. ve 24. saatlerde kontrol değerine göre anlamlı düşme saptanmıştır. Serum TG ve VLDL seviyeleri peroperatif 2. saatte kontrol değerlerine göre anlamlı olarak yükselmiş, postoperatif 8. ve 24. saatlerde kontrol değerlerine ulaşmıştır. Serum HDL düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır.

Sonuç: Her ne kadar serum lipid düzeylerini geçici olarak yükseltse de, intrakranial cerrahi sırasında propofolün, serebral oksijen kullanımı ve hemodinami üzerine bilinen olumlu etkileri nedeni ile güvenle kullanılabilir; ancak serum lipid düzeyinin daha da yükselebileceği hastalarda dikkatli olunması gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Nöroanestezi, propofol, serum lipid seviyesi.

The Effects Of Propofol Infusion On Serum Lipid Levels In Total Intravenous Anesthesia

Objective: Because of the desirable cerebral effects of propofol, it is the preferred agent for neurosurgical operations. But it can also lead to increments of the lipid levels in the patients who are sedated with propofol for prolonged durations. Our aim was to determine the effect of intraoperative propofol infusion on serum lipid levels.

Material and methods: Twelve patients (18-65 years of age) undergoing craniotomy operation were anesthetized with total intravenous technique using propofol, alfentanil and vecuronium bromide infusions while inhaling a mixture of 30 % O₂ and 70 % N₂O.

Blood samples were taken before the induction of anesthesia, two hours after the induction and on postoperative 8th and 24th hours to measure the serum cholesterol, TG, HDL, VLDL and LDL levels.

Results: Comparing with the control values, serum cholesterol levels were significantly decreased in the peroperative 2nd hour, postoperative 8th and 24th hours. Serum LDL levels were also significantly decreased in the postoperative 8th and 24th hours. TG and VLDL levels were significantly increased during propofol infusion in the intraoperative 2nd hour and decreased back to the control values after infusion. Serum HDL levels was not changed significantly in all measurements.

Conclusion: As a conclusion, propofol in total intravenous anesthesia can be used safely even though there are temporary changes in serum lipid levels. But still, it should be used cautiously for the patients thought to be at particular risk of lipid overload.

Key words: Neuroanesthesia, propofol, serum lipid levels.

Propofol; kısa etkili, barbitüratlara alternatif olarak geliştirilen hipnotik bir ajandır. Total intravenöz anestezi (TIVA) amacıyla güçlü bir analjezik ile kullanılabilir gibi yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla da kullanılmaktadır¹⁻⁶. Ajanın uygulama dozuna bağlı olarak serebral kan akımında, oksijen kullanımında ve kafa içi basıncında neden olduğu azalma ve

derlenme döneminin kısa olması nöroanestezi uygulamalarında tercih edilen bir anestetik olmasına yol açmıştır^{8,13,14}. Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla uzun süre kullanılması, kimyasal yapısı nedeniyle serum lipid konsantrasyonlarında artışa neden olduğu bilinmektedir^{7,9-11}.

Çalışmamızda intrakranial cerrahi sırasında TIVA uygulaması için alfentanil ile birlikte uygulanan propofol infüzyonunun serum kolesterol ve lipid düzeylerine etkisini belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOT

İntrakranial cerrahi girişim geçirecek 18-65 yaşları arasında, ASA I-II grubunda 12 hasta çalışmaya dahil edildi.

0.001 mg/kg atropin sülfat ile premedike edilen hastalarda indüksiyon; 0.1 mg/kg deksametazon, 1 mg/kg furosemid, 0.01 mg/kg alfentanil, 2.5 mg/kg propofol, 0.1 mg/kg vekuronyum bromid IV ile sağlandı. İndüksiyon sonrası 0.5 gr/kg mannitol %20 IV uygulaması sonrasında anestezi; 10 mg/kg/saat propofol, 0.02 mg/kg/saat alfentanil ve 1 mg/kg/saat vekuronyum bromid infüzyonu ile sürdürüldü. Propofol infüzyonu 10 dakika sonra 6 mg/kg/saat'a düşüldü. Anestezi süresince tüm hastalara %30 O₂, %70 N₂O mekanik olarak solutuldu. Hastaların kalp atım sayıları, sistolik ve diastolik arter basınçları, vücut sıcaklığı, idrar miktarı, oksijen saturasyonu, end-tidal CO₂ düzeyi sürekli olarak monitörize edildi. Ayrıca ulnar sinire her üç dakikada bir dörtlü uyarın verilerek addüktör polisteki kas aksiyon potansiyeli takip edilerek nöromusküler monitorizasyon yapıldı. Dura kapatıldıktan sonra alfentanil infüzyonu, kemik greft yerleştirildikten sonra vekuronyum bromid ve son cilt dikişini takiben propofol infüzyonları durduruldu. Vekuronyum bromid infüzyon durdurulduktan sonra ulnar sinirin dörtlü uyarısı sonrasında 4. uyarının (T₄), birinci uyarana (T₁) oranı (T₄/T₁) %70'in üzerinde olduğunda hastalarda nöromusküler kas bloğu 0.015 mg/kg atropin IV ve 0.06 mg/kg neostigmin IV ile geri döndürüldü.

Total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve trigliserid (TG) düzeylerinin belirlenebilmesi için; indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası 2. saat, postoperatif 8. ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı. Laboratuvar çalışması sırasında "Teknikon RA-1000 Otoanalizörü" kullanıldı.

Elde edilen veriler ANOVA testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farkı belirledi.

BULGULAR

Hastaların demografik karakterleri ve anestezi süreleri tablo 1'de belirtilmektedir.

Tablo 1. Demografik bilgiler, toplam propofol miktarı, infüzyon süresi (±SD).

Yaş (Yıl)	39.4±12.8
Cinsiyet K/E	11 / 9
İnfüzyon Süresi (Dakika)	261.2±84.8
Toplam Propofol İnfüzyonu (mg)	2743.9±832.7
Anestezi Süresi (Dakika)	255.3± 81.7

Aldığımız kan örneklerinde total serum kolesterol düzeyi peroperatif 2., postoperatif 8. ve 24. saatlerde indüksiyon öncesi değerine göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p<0.05) (Tablo2). Serum LDL düzeyinde ise 8. ve 24. saatlerde kontrol değerine göre anlamlı düşme saptanmıştır (p<0.05) (Tablo2). Serum TG ve VLDL seviyeleri peroperatif 2. saatte kontrol değerlerine göre anlamlı olarak yükselmiştir. Fakat postoperatif 8. ve 24. saatlerde infüzyonun 2. saatine göre anlamlı olarak düşerek (p<0.05), kontrol değerlerine ulaşmıştır (Tablo2). Serum HDL düzeyinde ise hem propofol infüzyonu sırasında, hem de postoperatif değerlendirmeler sırasında anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (Tablo 2). Hastalara uygulanan total propofol miktarları tablo 1'de belirtilmektedir.

Tablo 2. Serum kolesterol, TG, HDL, LDL ve VLDL değerleri (±SD).

	Kontrol	Perop 2.saat	Postop 8.saat	Postop 24.saat
Kolesterol mg/dl	229.6±52.2	229.9±56.1	174.1±42.2	162.8±27.2
Trigliserit mg/dl	188.2±92.5	404.5±168.2	200±133.6	181.4±114.3
HDL mg/dl	44.2±12.4	38.2±9.3	38.4±9.4	37.9±8.2
LDL mg/dl	135.0±61.3	109.2±54.2	91.1±34.9	81.74±32.8
VLDL mg/dl	46.7±36.3	115.9±98.7	56.6±43.1	46.8±38.6

TARTIŞMA

Propofol her 1 ml'sinde 0.1 mg yağ içeren bir kimyasal yapıya sahiptir. Yoğun bakım ünitelerinde düşük dozda fakat uzun süreli kullanımları sırasında, serum TG ve kolesterol düzeylerinde artışa neden olduğunu belirleyen çalışmalar bulunmaktadır^{9-11,14,15}. Bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatör desteğindeki hastalara uygulanan 2 mg/kg/saat propofol infüzyonunun ilk iki saat içinde progresif olarak TG ve kolesterol düzey artışına neden olduğu gösterilmiştir¹⁵. Bu artış ajanın düşük dozda uzun süre kullanımına bağlı olduğundan izlenen TG düzey artışı ve kontrol değerlerine dönüş süreleri günlerle ifade edilmektedir¹⁰. Fakat genel anestezi amacıyla ve göreceli olarak yüksek dozlarda kullanıldığında, propofol infüzyonuna bağlı sözü edilen değişikliklerin daha akut olacağı beklenebilir. Nitekim; çalışmamızda VLDL ve TG düzeyleri indüksiyon sonrası 2. saatte artmış bulundu, özellikle TG düzeyi kontrol değerinin yaklaşık iki katı idi.

Çalışmamızda postoperatif 8. saatte serum TG ve VLDL seviyeleri kontrol düzeyine inmiş bulunurken yoğun bakım ünitelerinde infüzyon uygulanan hastalarda 72 saat içinde ancak kontrol değerlerine inmiş olarak bulunmuştur^{10,16}.

Daha önce yapılmış çalışmalarda propofol infüzyonuna başladıktan sonra total kolesterol seviyelerindeki düşme^{10,17}, bizim bulgularımızla uyumludur. Bizim çalışmamızın sonuçları arasında bu bulguya ek olarak LDL düzeyindeki azalmada yer almaktadır.

Çalışmamızın sonucu; propofolün intravenöz anestezi amacı ile kullanılmasının VLDL ve TG düzeylerinde belirgin artışa neden olduğunu fakat bu artışın uygulamanın kesilmesini takiben kısa sürede kontrol değerlerine döndüğünü gösterdi.

Sonuç olarak; intrakranial cerrahi sırasında propofolün, serebral oksijen kullanımı ve hemodinami üzerine bilinen olumlu etkileri nedeni ile güvenle kullanılabilmesi ancak serum TG düzeyi yüksek veya sekonder hipertrigliseridemiye neden olabilecek hipotiroidi, diabetes mellitus, karaciğer hastalıkları, multiple myelom gibi patolojisi olanlarda TG düzeyini daha da yükseltebileceği öngörülerek kullanılması yerinde olur kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Cockshott ID. The pharmacokinetics of propofol in the ICU patients. *Journal of Drug development*. 1991; 4 Suppl. 3, 29-36.
2. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology* 1990;73:404-9.
3. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, Herry DL. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 1999 Jun;90:1042-52.
4. Koffel JC, Beller JP, Llev JP, Margin p, Otteri Jc. Pharmacokinetics of propofol after four days constant infusion. *Intensive Care Medicine*. 1988; 14 Suppl. 1: 335.
5. Albanese J, Lacarelle B, Martin C, Gouin F. Pharmacokinetics of propofol administered by prolonged continuous intravenous infusion in man. *Anesthesiology*. 1987; 67 (3A): A667.
6. Skeves MA, Prys-Roberts C. The pharmacology of propofol. *Journal of Clinical Anaesthesia*. 1989; 1 (S): 387-400.
7. Boyle WA, Shear JM, White PF, Schuller D. Tolerance and hyperlipemia during long term sedation with propofol. *Anesthesiology*. 1990; 73 (3A7), A245.
8. Henelrijck V, Fitch W, Mattheussen M, Van Allen H, Plets C, Lawers T. Effects of propofol on cerebral circulation and autoregulation in the baboon. *Anest Analg*. 1990; 71: 49-54.
9. Miller LJ, Wiles-Pfeiffer R. Propofol for the long term sedation of critically ill patient. *Am J Crit Care* 1998 Jan;7:73-6.
10. Eddleston JM, Shelly MP The effect on serum lipid concentrations of prolonged infusion of propofol-hypertriglyceridemia associated with propofol administration. *Intensive Care Med* 1991;17:424-6.
11. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anest Analg* 1998 Jun;86:1219-24.
12. Ranasi R, Todd MM, Warner DS. Dose related changes in CBF and CMV02 during propofol infusion in rabbits. *Anesthesiology*. 1990: 73: A703.
13. Werner C, Hoffman WE, Kochs E, Albrecht RF, Schulte J. The effects of propofol on cerebral blood flow in correlation to cerebral blood flow velocities in dogs. *Anesthesiology*. 1990; 73 : A556.
14. Gottardis M, Khunl - Brady KS, Koller W , Sigl G, Hackl JM. Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anaesth*. 1989; 62: 393-6.
15. Mertes N, Thuling B, Zander J, Schoppner H. Long term sedation with continuous infusion of propofol in ventilated intensive care patients. *J Drug Dev*. 1989 ; 2 (Suppl 12) : 77-8.
16. Cook S, Palma O. Propofol as a sole agent for prolonged infusion in intensive care. *J Drug Dev*. 1989 ; 2 (Suppl 12) : 65-7.
17. Jaramillo -Magana J de J, Leal-Zapata GF, Igartua-Garcia L. Changes in serum lipids, cholesterol and triglycerides during propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in neurosurgical procedures. Preliminary report. *Resita Mexicana de Anesthesiologia* 1991; 14: 3-7.