

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Marko D. Đurić

MEHANIZMI KARDIODINAMSKIH I
VAZOAKTIVNIH EFEKATA PROPOFOLA KOD
PACOVA: ZNAČAJ OKSIDATIVNOG STRESA,
GASOTRANSMITERA I KARDIOVASKULARNIH
BIOMARKERA

Doktorska disertacija

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Marko D. Đurić

MECHANISMS OF CARDIODYNAMIC AND
VASOACTIVE EFFECTS OF PROPOFOL IN
RATS: THE SIGNIFICANCE OF OXIDATIVE
STRESS, GASOTRANSMITTERS AND
CARDIOVASCULAR BIOMARKERS

Doctoral dissertation

Belgrade, 2022

MENTOR doktorske disertacije: Prof. dr Predrag Stevanović, redovni profesor na
Katedri za hirurgiju sa anesteziologijom, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR doktorske disertacije: Prof. dr Vladimir Jakovljević, redovni profesor Fakulteta
medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

KOMISIJA ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE:

1. Prof. dr Ivan Palibrk, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Sonja Vučković, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Vladimir Živković, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Datum odbrane:

Ova doktorska teza je realizovana:

- *istraživačkim radom na Klinici za anesteziologiju sa reanimatologijom, KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje u Beogradu, pod rukovodstvom mentora Prof. dr Predraga Stevanovića,*
- *istraživačkim radom u laboratorijama za kardiovaskularnu fiziologiju Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, pod rukovodstvom komentora Prof. dr Vladimira Jakovljevića.*

Doktorska teza je delimično realizovana u okviru projekta Ministarstva nauke Republike Srbije broj 175043, čiji su nosioci bili Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu i Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu.

Zahvaljujem mentoru, Prof. dr Predragu Stevanoviću na podršci i savetima tokom izrade ove doktorske teze.

Zahvaljujem komentoru, Prof. dr Vladimiru Jakovljeviću na podršci u svim fazama rada.

Posebnu zahvalnost izražavam Prof. dr Vladimiru Živkoviću, Doc. dr Tamari Nikolić Turnić i As. dr Dušanu Todoroviću, na nesebičnoj pomoći i korisnim sugestijama koje su doprinele izradi teze.

Zahvalnost izražavam Doc. dr Ivanu Soldatoviću, na nesebičnoj pomoći i korisnim sugestijama koje su doprinele kvalitetu teze.

Zahvaljujem Doc. dr Sanji Stanković, višem naučnom saradniku, na saradnji tokom izrade teze.

Zahvalnost izražavam i kolegama na Klinici za anesteziologiju sa reanimatologijom, KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje u Beogradu, kao i osoblju Instituta za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“ i Laboratorije za kardiovaskularnu fiziologiju Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu na pomoći tokom izrade ove doktorske teze.

I na kraju, ali ne i po značaju, zahvalnost upućujem svojoj porodici.

MEHANIZMI KARDIODINAMSKIH I VAZOAKTIVNIH EFEKATA PROPOFOLA KOD PACOVA: ZNAČAJ OKSIDATIVNOG STRESA, GASOTRANSMITERA I KARDIOVASKULARNIH BIOMARKERA

SAŽETAK

Cilj: U ovoj eksperimentalnoj i translacionoj studiji ispitivani su: a) efekti akutne primene anestetika propofola na hematološke i standardne biokemijske parametre, kardiovaskularne biomarkere, i parametre oksidativnog stresa u hemolizatu, u koronarnom efluentu i u homogenatu tkiva srca, i upoređivani sa efektima akutne primene ketamina ili etomidata, b) efekti akutne primene propofola na kardiodinamske karakteristike i koronarni protok, i upoređivani sa efektima akutne primene ketamina ili etomidata, na izolovanom srcu, i c) učešće gasotransmitera (NO, H₂S i CO), upotrebom specifičnih inhibitora sinteze ili produkcije, kao i odgovore na inhibiciju kalcijumskih kanala verapamilom, u efektima akutne primene propofola na kardiodinamske karakteristike, koronarni protok, parametre oksidativnog stresa u hemolizatu, u homogenatu tkiva srca i u koronarnom efluentu kod pacova. **Materijal i metode:** U eksperimentima su korišćeni mužjaci pacova soja *Wistar* albino (*Ratus Norvegicus*), starosti 6-8 nedelja i telesne mase oko 200-250 g. Eksperimentalne životinje (ukupno n=84) podeljene su u 6 grupa (svaka grupa se sastojala od dve podgrupe sa 7 životinja u svakoj podgrupi: bolus injekcija anestetika propofola (1% 10 mg/ml) u dozi 100 mg/kg t.m. intraperitonealno (ip.), bolus injekcija anestetika ketamina u dozi 40 mg/kg t.m. (ip.), bolus injekcija anestetika etomidata u dozi 20 mg/kg t.m. (ip.), inhibitor enzima NO sintaze (inhibitor sinteze NO) L-NAME (Nomega-nitro-L-arginin monometil estar) u dozi 60 mg/kg t.m. (ip.) plus bolus injekcija propofola (1% 10 mg/ml) u dozi 100 mg/kg t.m. (ip.), inhibitor enzima cistationin gama liaze [(inhibitor sinteze H₂S) DL-propargilglicin (DL-PAG)] u dozi 50 mg/kg t.m. (ip.) plus bolus injekcija propofola (1% 10 mg/ml) u dozi 100 mg/kg t.m. (ip.), inhibitor enzima hem oksigenaze subtip 1 (inhibitor sinteze CO) zink protoporfirin IX (ZnPPIX) u dozi 50 μmol/kg t.m. (ip.) plus bolus injekcija propofola (1% 10 mg/ml) u dozi 100 mg/kg t.m. (ip.). Podgrupe su koncipirane tako, da su se u jednoj podgrupi procenjivali kardiodinamski parametri, koronarni protok, oksidativni stres u koronarnom efluentu i odgovor na verapamil (3 μmol/l u trajanju od 5 minuta) u izolovanom srcu (*ex vivo*), a u drugoj podgrupi uzorkovala krv i tkivo srca anestetisanih pacova za procenu biokemijskih i hemostatskih parametara, kao i oksidativnog stresa u hemolizatu i tkivu srca. **Rezultati:** Ispitivanjem efekata inhibicije gasnih transmitera na hematološke i biokemijske parametre, kao i na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu, posle primene propofola, utvrđeno je da propofol poseduje široki spektar ne-anestetskih efekata, koji su promenljivi u odnosu na status produkcije gasnih transmitera NO, H₂S i CO. Ispitivanjem efekata inhibicije gasnih transmitera i influksa jona kalcijuma na kardiodinamske varijable, parametre oksidativnog stresa u koronarnom efluentu i homogenatu tkiva srca, posle primene propofola, utvrđeno je da su gasni transmitteri (NO, H₂S i CO) i influks jona kalcijuma uključeni na različite načine u efekte propofola. Ispitivanjem efekata ketamina i etomidata, na biokemijske i hematološke parametre, na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu, na kardiodinamske varijable, parametre oksidativnog stresa u koronarnom efluentu i homogenatu tkiva srca, utvrđeno je da ketamin pokazuje snažniji anti-oksidativni potencijal u poređenju sa etomidatom, a da etomidat ima povoljnije efekte u pogledu srčanih performansi. **Zaključci:** Rezultati istraživanja ukazuju na širi spektar ne-anestetskih efekata propofola, koji su kardioprotektivni, anti-oksidativni i citoprotektivni, u kojima učestvuju gasotransmitteri i joni kalcijuma, i koji se razlikuju od efekata drugih primenjenih anestetika ketamina i etomidata.

Ključne reči: anestetici, biomarkeri, gasotransmitteri, oksidativni stres, pacov, propofol

Naučna oblast: Medicina (anesteziologija sa reanimatologijom, kardiovaskularna istraživanja)

Uža naučna oblast: Fiziološke nauke

UDK br.: _____

MECHANISMS OF CARDIODYNAMIC AND VASOACTIVE EFFECTS OF PROPOFOL IN RATS: THE SIGNIFICANCE OF OXIDATIVE STRESS, GASOTRANSMITTERS AND CARDIOVASCULAR BIOMARKERS

ABSTRACT

Objective: In this experimental and translational study, it was investigated: a) the effects of acute systemic anesthetic propofol administration on hematological and standard biochemical parameters, cardiovascular biomarkers, and oxidative stress parameters in hemolysate, coronary effluent and cardiac tissue homogenate, and compared with the effects of acute ketamine or etomidate administration, b) acute administration of propofol to cardiodynamic characteristics and coronary flow, and compared with the effects of acute administration of ketamine or etomidate, on the isolated heart, and c) participation of gasotransmitters (NO, H₂S and CO), using specific inhibitors of synthesis or production, as well in the presence of verapamil (calcium channel blocker), all in the effects of acute administration of propofol on cardiodynamic characteristics, coronary flow, oxidative stress parameters in hemolysate, in cardiac tissue homogenate and in coronary effluent in rats. **Material and methods:** Male *Wistar* albino rats (*Ratus Norvegicus*), 6-8 weeks old and weighing about 200-250 g, were used in the experiments. Experimental animals (total n = 84) were divided into 6 groups (each group consisted of two subgroups with 7 animals in each subgroup: bolus injection of the anesthetic propofol (1% 10 mg/ml) at a dose of 100 mg / kg b.w. intraperitoneally) (ip.), bolus injection of anesthetic ketamine at a dose of 40 mg/kg b.w. (ip.), bolus injection of anesthetic etomidate at a dose of 20 mg/kg b.w. (ip.), inhibitor of the enzyme NO synthase (inhibitor of NO synthesis) Nomega-nitro-L-arginine monomethyl ester (L-NAME) at a dose of 60 mg/kg b.w. (ip.) plus bolus injection of propofol (1% 10 mg/ml) at a dose of 100 mg/kg b.w. (ip.), cystathionine gamma lyase (inhibitor of H₂S synthesis) DL-propargylglycine (DL-PAG) at a dose of 50 mg/kg bw (ip.) plus bolus injection of propofol (1% 10 mg/ml) at a dose of 100 mg/kg b.w. (ip.), inhibitor of the enzyme heme oxygenase subtype 1 (CO synthesis inhibitor) zinc protoporphyrin IX (ZnPIX) at a dose of 50 µmol/kg b.w. (ip.) plus bolus injection of propofol (1% 10 mg/ l) at a dose of 100 mg/kg b.w. (ip.). The subgroups are designed to are in one subgroup evaluated cardiodynamic parameters, coronary flow, oxidative stress in coronary effluent and response to verapamil (3 µmol/l for 5 minutes) in an isolated heart (*ex vivo*), and in the second subgroup sampled the blood and cardiac tissue of anesthetized rats for evaluation of biochemical and hemostatic parameters, as well as oxidative stress in hemolysate and cardiac tissue. **Results:** Investigation of the effects of gasotransmitter inhibition on hematological and biochemical parameters, as well as on oxidative stress parameters in hemolysate, after propofol administration, found that propofol has a wide range of non-anesthetic effects, which are variable in relation to gastransmitter production status NO, H₂S and CO. Investigating the effects of inhibition of gasotransmitters and calcium ion influx on cardiodynamic variables, oxidative stress parameters in coronary effluent and cardiac tissue homogenate after propofol administration, it was found that gastransmitters (NO, H₂S and CO) and calcium ion influx are involved in different ways in propofol effects. Investigation of the effects of ketamine and etomidate on biochemical and hematological parameters, on oxidative stress parameters in hemolysate, on cardiodynamic variables, oxidative stress parameters in coronary effluent and cardiac tissue homogenate, it was found that ketamine shows stronger antioxidant potential that etomidate which has more favorable effects in terms of cardiac performance. **Conclusions:** The results of the study indicate a wider range of non-anesthetic effects of propofol, which are cardioprotective, anti-oxidative and cytoprotective, involving gasotransmitters and calcium ions, and which differ from the effects of other applied anesthetics like ketamine and etomidate.

Key words: anesthetics, biomarkers, gasotransmitters, oxidative stress, rat, propofol

Research area: Medicine (anesthesiology with resuscitation, cardiovascular research)

Research field: Physiological sciences

UDK No.: _____

1. UVOD.....	1
1.1 Kliničke karakteristike propofola.....	1
1.2 Oksidativni stres, gasotransmiteri i kardiovaskularne bolesti.....	3
1.3 Anti-oksidativni i ne-anestetski efekti propofola.....	5
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	8
3. MATERIJAL I METODE.....	9
3.1 Eksperimentalne životinje i etička dozvola.....	9
3.2 Eksperimentalne grupe.....	9
3.3 Određivanje kardiodinamskih parametara.....	10
3.4 Eksperimentalni protokol i varijable merene u studiji.....	10
3.5 Određivanje hematoloških parametara, standardnih biohemijskih parametara i kardiovaskularnih biomarkera.....	11
3.6 Određivanje parametara oksidativnog stresa u hemolizatu.....	12
3.7 Određivanje parametara oksidativnog stresa u koronarnom efluentu.....	12
3.8 Određivanje parametara oksidativnog stresa u homogenatu tkiva srca.....	13
Aktivnost SOD.....	13
Aktivnost CAT.....	13
Vrednost GSH.....	13
3.9 Korišćene supstance.....	13
3.10 Statistička analiza.....	13
4. REZULTATI.....	14
4.1 MORFOMETRIJSKE KARAKTERISTIKE EKSPERIMENTALNIH ŽIVOTINJA.....	14
4.1.1 Telesna masa.....	14
4.1.2 Masa srca.....	15
4.1.3 Masa jetre.....	16
4.1.4 Masa mozga.....	17
4.2 VREDNOSTI HEMATOLOŠKIH PARAMETARA.....	19
4.2.1 Ukupan broj eritrocita (RBC).....	19
4.2.2 Koncentracija hemoglobina.....	21
4.2.3 Hematokrit (HCT).....	23
4.2.4 Srednji volumen eritrocita (MCV).....	25
4.2.5 Srednja količina hemoglobina u eritrocitu (MCH).....	27
4.2.6 Srednja koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (MCHC).....	29
4.2.7 Koeficijent standardne devijacije distribucije volumena eritrocita (RDW-SD).....	31
4.2.8 Koeficijent varijacije distribucije volumena eritrocita (RDW-CV).....	33
4.2.9 Ukupan broj eritroblasta (NRBC).....	35
4.2.10 Ukupan broj leukocita (WBC).....	37
4.2.11 Ukupan broj neutrofila.....	39
4.2.12 Ukupan broj eozinofila.....	41
4.2.13 Ukupan broj bazofila.....	43
4.2.14 Ukupan broj nezrelih granulocita (“immature granulocytes” – Ig).....	45
4.2.15 Ukupan broj limfocita.....	47
4.2.16 Ukupan broj monocita.....	49
4.2.17 Ukupan broj trombocita (PLT).....	51
4.2.18 Zapreminski udeo trombocita u jedinici pune krvi (PCT).....	53
4.2.20 Procenat trombocita većeg prečnika od normalnih (PLCR).....	57
4.2.21 Širina distribucije volumena trombocita (PDW).....	59
4.3 VREDNOSTI BIOHEMIJSKIH PARAMETARA.....	61
4.3.1 Koncentracija glukoze.....	61

4.3.2	Koncentracija uree	63
4.3.3	Koncentracija kreatinina	65
4.3.4	Koncentracija mokraćne kiseline	67
4.3.5	Koncentracija ukupnih proteina	69
4.3.6	Koncentracija albumina	71
4.3.7	Koncentracija ukupnog holesterola	73
4.3.8	Koncentracija HDL-holesterola	75
4.3.9	Koncentracija LDL-holesterola	77
4.3.10	Koncentracija triglicerida	79
4.3.11	Aktivnost aspartat aminotransferaze (AST)	81
4.3.12	Aktivnost alanin aminotransferaze (ALT)	83
4.3.13	Aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH)	85
4.3.14	Aktivnost alkalne fosfataze (ALP)	87
4.3.15	Aktivnost alfa amilaze	89
4.3.16	Koncentracija troponina T visoke senzitivnosti (hsTnT)	91
4.3.17	Koncentracija homocisteina	93
4.3.18	Koncentracija folata	95
4.3.19	Koncentracija vitamina B ₁₂	97
4.3.20	Koncentracija fibrinogena	99
4.3.21	Aktivnost u plazmi von Willebrand faktora (vWF)	101
4.3.22	Koncentracija D-dimera	103
4.4	VREDNOSTI KARDIODINAMSKIH PARAMETARA NA IZOLOVANOM SRCU	105
4.4.1	Maksimalna stopa rasta pritiska u levoj komori (dp/dt _{max})	105
4.4.2	Minimalna stopa rasta pritiska u levoj komori (dp/dt _{min})	107
4.4.3	Sistolni pritisak leve komore (SLVP)	109
4.4.4	Dijastolni pritisak leve komore (DLVP)	111
4.4.5	Srčana frekvenca (HR)	113
4.4.6	Koronarni protok (CF)	115
4.4.7	Stepen promena kardiodinamskih parametara u odnosu na grupu i promenu koronarnog perfuzionog pritiska	117
4.5	VREDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HEMOLIZATU	118
4.5.1	Aktivnost SOD	118
4.5.2	Aktivnost CAT	120
4.5.3	Vrednost GSH	122
4.6	VREDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U KORONARNOM EFLUENTU	124
4.6.1	Vrednosti nitrita (NO ₂ ⁻)	124
4.6.2	Vrednosti superoksid anjon radikala (O ₂ ⁻)	126
4.6.3	Vrednosti vodonik peroksida (H ₂ O ₂)	128
4.6.4	Indeks lipidne peroksidacije (TBARS)	130
4.6.5	Stepen promena parametara oksidativnog stresa u odnosu na grupu i promenu koronarnog perfuzionog pritiska	132
4.7	VREDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HOMOGENATU TKIVA SRCA	133
4.7.1	Aktivnost SOD	133
4.7.2	Aktivnost CAT	135
4.7.3	Vrednost GSH	137
5.	DISKUSIJA	139
6.	ZAKLJUČCI	151
7.	LITERATURA	154

1. UVOD

1.1 KLINIČKE KARAKTERISTIKE PROPOFOLA

Propofol (2,6-disopropilfenol, $C_{12}H_{18}O$, molekulske mase 178,27 g/mol) pripada grupi intravenskih anestetika. U kliničkoj praksi se najčešće upotrebljava za uvod i održavanje opšte anestezije, kao i za sedaciju u jedinicama intenzivnog lečenja; koristi se kod odraslih, ali i kod dece starije od mesec dana, za uspavlivanje pre operacije ili za održavanje anestezije tokom operacije, za sedaciju tokom dijagnostičkih i hirurških intervencija, samostalno ili u kombinaciji sa drugim anestheticima. Kod osoba starijih od 16 godina koristi se i za sedaciju za vreme mehaničke ventilacije. U odnosu na druge anestetike, propofol ima nekoliko značajnih prednosti kao što su kontrolisano stanje anestezije, brzi početak i brzo pojavljivanje opšte anestezije (1, 2), povoljan sigurnosni profil i minimalne neželjene efekte (intravenska anestezija izazvana propofolom praćena je niskom učestalošću postoperativne mučnine i povraćanja) (3, 4).

Po fizičko-hemijskim karakteristikama pripada grupi alkilfenola koji su visoko liposolubilni. Najčešće se koristi 1% propofol koji se sastoji od 10% sojinog ulja i 1,2% prečišćenih fosfolipida jaja, koji se dodaju kao emulgatori, 2,25% glicerol za postizanje toničnosti i natrijum hidroksida za promenu pH vrednosti. pH vrednost propofola je 7. Pored 1% propofola u kliničkoj praksi se često koristi i 2% propofol. Njegova oksidacija se odvija u jetri u 1,4 diizopropil-kinol. Konjugacija propofola se odvija uz pomoć glukuronske kiseline kada nastaje propofol-1-glukuronid. Poznato je da kod dugotrajnih anestezija pacijenti mogu izlučivati propofol i njegove metabolite u periodu većem od 60 sati. 2% propofol se može izlučiti preko fecesa, a 1% se izlučuje nepromenjen urinom. Nastali metaboliti nisu tako aktivni u organizmu čoveka kao propofol. Klirens propofola premašuje protok krvi kroz jetru što ukazuje na mogućnost da postoji ekstrahepatični metabolizam. Smatra se da se 30% od klirensa propofola ostvaruje bubrenim metabolizmom; na ovaj način se takođe može objasniti brzi klirens ovog leka. Postoje indikacije da pluća takođe učestvuju u metabolizmu propofola (1). Propofol se slabo apsorbuje iz gastrointestinalnog sistema, mada nešto više u tankom crevu; kao i njegov metabolit 4-hidroksi-propofol, brzo se metaboliše kod sisara, i uglavnom se izlučuje u obliku glukuronskih ili sulfatnih konjugata (5). Prema patentnoj dokumentaciji (US patent 2008/0161400 A1), kada se primenjuje oralnim putem kao homogena suspenzija, propofol pokazuje bioiskoristljivost manju od 5% u poređenju sa ekvivalentnom intravenskom dozom propofola. Klirens propofola prevazilazi protok u jetri, što ukazuje da ekstrahepatička tkiva takođe doprinose metabolizmu ove supstance (6). Kako je propofol poznat po svom „depresivnom“ delovanju na kardiovaskularni system, verovatno je da ovim mehanizmom može smanjiti i protok krvi kroz jetru, i indirektno uticati na klirens drugih lekova koji se metabolišu u jetri.

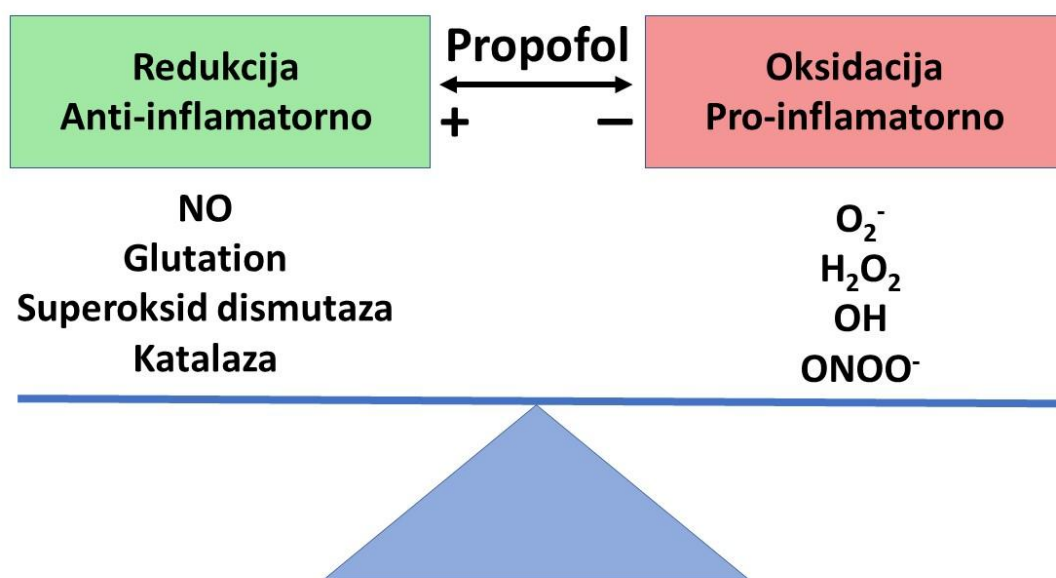
Farmakokinetika propofola se može objasniti modelom 2 ili 3 odeljka. Koncentracija propofola u krvi se naglo smanjuje nakon bolus doze, zato što dolazi do redistribucije i eliminacije leka. U ovoj fazi poluvreme distribucije propofola je od 2-8 minuta. Kada govorimo o modelu 3 odeljka, početno i sporo poluvreme distribucije traje 1-8 minuta, odnosno 30-70 minuta. Poluvreme eliminacije je od 4-24h. Kod operacija koje dugo traju, kontekst senzitivno poluvreme za infuzije je manje od 40 minuta. Volumen distribucije centralnog odeljka propofola iznosi 6-40 litara. Klirens propofola je 1,5-2,2 litara po minuti. Poznato je da su starije osobe osetljivije na delovanje propofola, što se može objasniti smanjenim klirensom i manjim centralnim odeljkom u odnosu na mlađe pacijente. Na osnovu prethodno iznetog, doze propofola kod starijih osoba je ponekada potrebno smanjiti i za 50% u odnosu na doze koje se primenjuju

kod mlađih pacijenata. Sa druge strane deca (mlađa od 3 godine) imaju veći klirens leka kao i veći centralni odeljak, i oni zahtevaju veće doze propofola za sedaciju ili hipnozu. Pacijentima koji imaju pridružene bolesti jetre nije potrebno menjati dozu leka, što se može objasniti postojanjem ekstrahepatičnog klirensa. Ponekada davanje istovremeno i nekog drugog leka zajedno sa propofolom može uticati na njegovu farmakokinetiku (midazolam, alfentanil, remifentanil) (1).

Propofol ostvaruje svoje hipnotičko delovanje preko GABA (gama-aminobuterna kiselina), vezivanjem za β subjedinicu GABA-A receptora nastaje povećani prolazak jona hlora i to dovodi do hiperpolarizacije postsinaptičke membrane i inhibicije postsinaptičkog neurona. Delovanjem na GABA-A receptor propofol sprečava oslobađanje acetilholina u hipokampusu i prefrontalnom korteksu. Smatra se da propofol deluje i na α -2 adrenoreceptore, i da na taj način dovodi do sedacije. Propofol takođe pokazuje inhibitorno delovanje na neurone kičmene moždine. Takođe propofol ima i antiemetički efekat koji nastaje smanjenjem serotonina u *area postrema*. Prilikom uvida u opštu anesteziju hipnotičko delovanje propofola nakon bolus doze započinje brzo, najčešće između 90 i 100 sekundi. Delovanje hipnotičkog efekta ovog leka može varirati od 5-10 minuta. Doze treba prilagoditi starijima i deci. U manjim dozama propofol izaziva sedaciju i amneziju. Propofol u zavisnosti od doze pokazuje i antikonvulzivno delovanje; dovodi i do smanjenja intrakranijalnog pritiska što je važno kod neurohirurških operacija. Preveliko smanjenje intrakranijalnog pritiska (30-50%) će takođe dovesti do smanjenja cerebralnog perfuzionog pritiska. Anestetici uglavnom usporavaju metabolizam i deluju neuroprotektivno. Pokazano je da propofol može dovesti do smanjenja intraokularnog pritiska. Poznati su i efekti propofola na respiratorni sistem čoveka, koji se ogledaju u vidu nastanka apneje prilikom indukcione doze propofola za opštu anesteziju. Periodi apneje mogu i duže trajati ukoliko se zajedno sa propofolom koriste opioidi, premedikacija i neki drugi lekovi. Propofol utiče i na hemoreceptore karotidnih telašca, i na ovaj način smanjuje ventilatorni odgovor organizma na hipoksiju. Poznata su i njegova bronhodilatatorna svojstva. Može potencirati nastanak hipoksične plućne vazokonstrikcije. Jedan od najnepoželjnih efekata propofola na kardiovaskularni sistem je pad krvnog pritiska prilikom uvida u anesteziju. Doze za uvid u anesteziju su 1,5-2,5 mg/kg, koje mogu smanjiti sistolni krvni pritisak za 25-40 %. Promene u krvnom pritisku su povezane sa promenama u minutnom volumenu srca, srčanom indeksu, indeksu udarnog volumena i sistemske vaskularne rezistencije. Uzrok pada krvnog pritiska prilikom indukcione doze propofola se može objasniti nastankom vazodilatacije. U zavisnosti od doze propofola i njegove koncentracije u plazmi biće zavisno i njegovo depresivno delovanje na miokard i vazodilatacija krvnih sudova. Propofol takođe smanjuje simpatičku aktivnost; dovodi do promena krvnog pritiska ali ne i frekvence srca, a takođe može sprečiti kompezatorni nastanak tahikardije kod hipotenzije pacijenta. Zabeleženi su efekti propofola na potiskivanje trahelnog refleksa i obezbeđivanja idealnog stanja za intubaciju. U pojedinim slučajevima su zabeležene anafilaktoidne reakcije prilikom davanja propofola. Pokazano je da propofol ne dovodi do oslobađanja histamina. Propofol smanjuje hemotaksu polimorfonuklearnih leukocita. Preporučeno je korišćenje BIS monitoringa prilikom davanja propofola, kako bi se propofol mogao titrirati i na taj način se smanjuje mogućnost predoziranja ovim lekom. Posebno treba biti obazriv kada se ovaj lek daje starijim osobama i osobama sa brojnim komorbiditetima. Starijim pacijentima se daje manja doza u odnosu na mlađe. On se takođe može koristiti u vidu kontinuirane infuzije za održavanje anestezije. Koncentracije propofola u krvi su više kod hemoragijskog šoka; stanje šoka direktno utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku ovog leka. Propofol se često upotrebljava za sedaciju kod ambulantnih procedura kao i za lakše tolerisanje mehaničkih ventilatora u jedinicama intenzivnog lečenja. Opisani su slučajevi razvoja tolerancije na propofol. Davanje propofola u kliničkoj praksi je često povezano sa neželjenim

reakcijama koje mogu nastati. Često se javlja bol na mestu davanja leka, apneja, hipotenzija, tromboflebitisi. Bol prilikom davanja leka se može rešiti dodavanjem lidokaina. Jedna od najtežih životno ugrožavajućih komplikacija je propofolom izazvani infuzioni sindrom, koji se može javiti kada se koriste doze veće od 4 mg/kg/h 48 h ili duže. Kao posledica može nastati akutna refraktorna bradikardija koja može dovesti do asistolije i smrtnog ishoda (1).

Nekoliko ne-anestetskih efekata koje poseduje propofol, može značajno promeniti njegovu svakodnevnu upotrebu i može proširiti njegovu farmakološku i kliničku primenu. Zbog slabe bioiskoristljivosti, kada se primenjuje oralnim putem i značajnih efekata tokom "prvog prolaska" kroz jetru, propofol se primenjuje najčešće intravenskim putem, ali se zbog registrovanih značajnih anti-oksidativnih efekata (7) (Shema 1), sve više radi na farmaceutskim formulacijama ovog leka (i njegovih metabolita) za oralnu primenu. Hemijska struktura propofola sadrži fenolnu hidroksilnu grupu i slična je hemijskoj strukturi alfa-tokoferola (vitamin E), prirodnog anti-oksidanta. U studijama *in vitro* i *in vivo* pokazano je da se anti-oksidativna aktivnost propofola verovatno javlja kao posledica ove fenolne hemijske strukture (8).

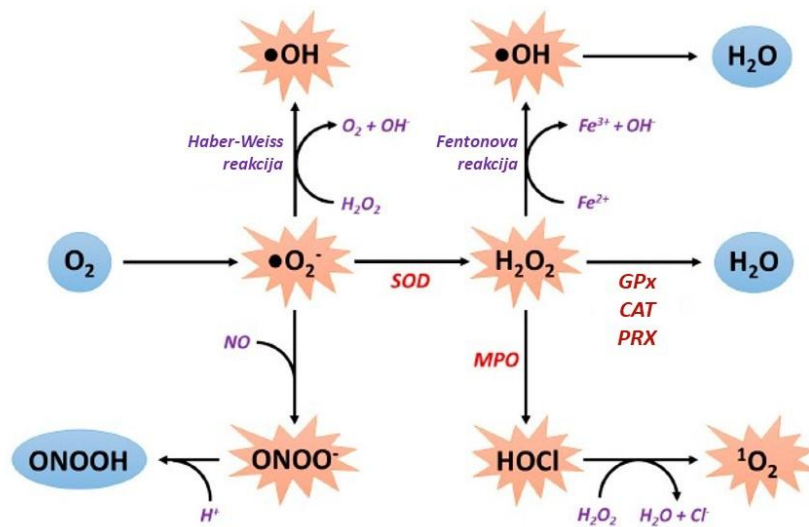


Shema 1. Pretpostavljeni efekti propofola na reaktivne kiseonične i azotne vrste, kao i odgovarajuće enzime, parametre redoks ravnoteže (redukcija ili inflamacija) i inflamacijski status (anti-inflamatorno ili pro-inflamatorno dejstvo).

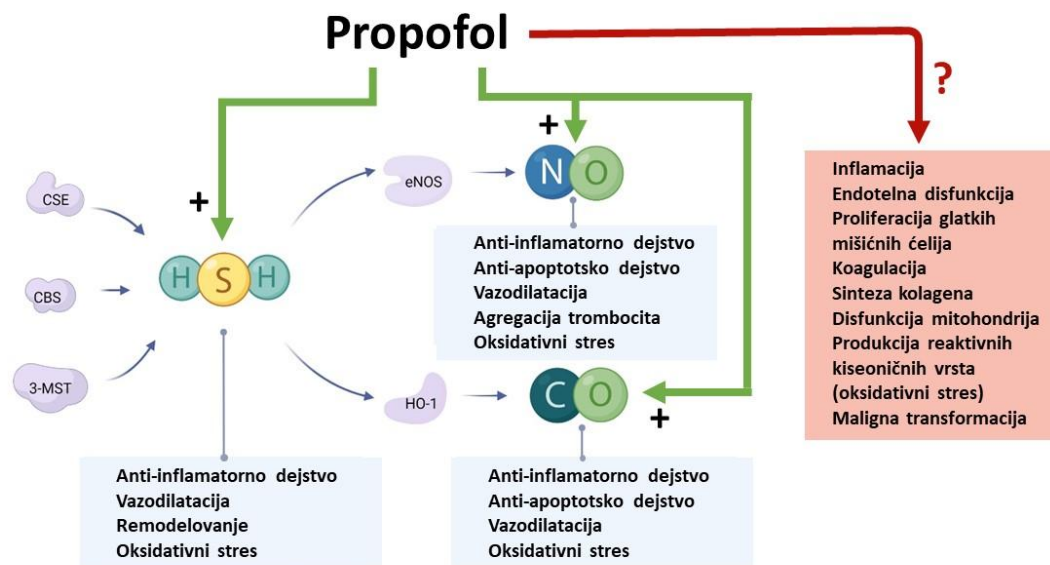
1.2 OKSIDATIVNI STRES, GASOTRANSMITERI I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Oksidativni stres je uključen u patogenezu kardiovaskularnih bolesti, i kao univerzalna posledica delovanja različitih faktora rizika, ali i kao posledica već nastalog poremećaja (9, 10) (Shema 2). Tokom ovog procesa dolazi do formiranja u višku ili do insuficijentnog uklanjanja visoko reaktivnih kiseoničnih vrsta (*O₂, *OH, *ROZ, *HRO₂, *HOCl), koje se uklanjaju aktivnošću anti-oksidativnih enzima [glutation peroksidaza (GPx), katalaza (CAT) i superoksid dismutaza (SOD)], reaktivnih azotnih vrsta (*NO, *NO₂, *ONOO, *HNOZ, *RONOO) i

reaktivnih sumpornih vrsta [RS·, (RS(O)₂SR), RSOH] (11, 12, 13, 14). Posebno je zanimljiv odnos između azotnog monoksida (NO) i superoksidnog anjon radikala (O₂^{•-}), jer se u toj interakciji formiraju veoma toksični peroksinitriti (*ONOO). Smatra se da smanjenje produkcije ili povećana razgradnja NO iz endotela dovodi do kardiovaskularnih bolesti (15), a poznato je da se u patogenezi ateroskleroze nalazi disfunkcija endotela (16). Dovoljna produkcija NO aktivnošću konstitucionog enzima eNOS u endotelu značajna je ne samo za fina podešavanja vaskularnog tonusa, već i za preveniranje formiranja tromba i regulaciju koagulacione kaskade. U hiperlipidemiji i aterosklerozi enzim eNOS postaje disfunkcionalan i produkuje veću količinu superoksidnog anjona u odnosu na NO (17). Slobodni radikali (kiseonični, azotni i sumporni) i određeni gasotransmiteri (NO, H₂S, CO) imaju ključnu ulogu u ishemijsko-reperfuzijskom oštećenju mozga i srca; uključeni su u nastanak reverzibilne post-ishemijske kontraktilne disfunkcije, apoptoze ćelija miokarda, aritmije i hroničnih kardiovaskularnih bolesti (18, 19, 20). Propofol modulira produkciju NO, verovatno moduliranjem aktivnosti konstitucione (eNOS) ili inducibilne forme NO sintaze (iNOS) (21). Pokazano je da intravenska primena 2,5 mg/kg t.m. propofola za indukciju anestezije, uz infuziju 4 mg/kg t.m./h za održavanje intravenske anestezije, dovodi do dozno-zavisnog povećanja produkcije NO u neutrofilima, u odnosu na bazičnu produkciju NO (21), verovatno povećanjem produkcije inflamatornih medijatora koji dovode do ekspresije inducibilnog enzima iNOS (22, 23). Međutim, registrovano je i da bolus doze propofola uzrokuju povećanje NO za 36% (21), odnosno 50% (24). Terapijske koncentracije propofola (30–50 μM) ne indukuju leukocitnu citotoksičnost (25), dok se ona postiže koncentracijom propofola od približno 280 μM (26). Nađeno je da propofol u dozi od 75 μM pokazuje direktan inhibitoryni efekat na iNOS aktiviranu lipopolisaharidom (27). Međutim, nekoliko studija je pokazalo redukciju pro-inflamatornih medijatora ili odsustvo promena u anti-inflamatornim medijatorima tokom operacija kod pacijenata tretiranih propofolom (28, 29, 30, 31) (Shema 3).



Shema 2. Klasični prikaz formiranja i detoksifikacije reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS). (Preuzeto i prevedeno iz Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, Pinet F. Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants*. 2020; 14:9(9):864. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox9090864>)



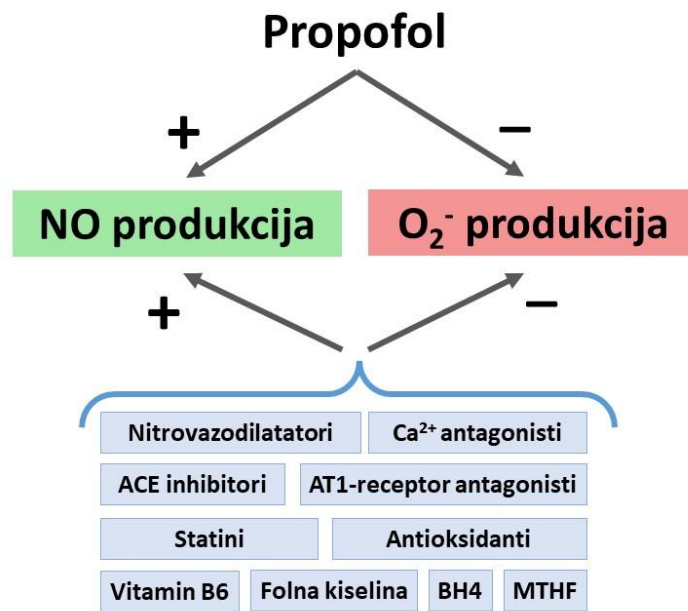
Shema 3. Pretpostavljeni efekti propofola na sintezu gasnih transmitera (NO, H₂S, CO) sa prikazom ključnih enzima koji učestvuju u sintezi NO (eNOS), H₂S (CSE, CBS, 3-MST), CO (HO-1). Za svaki navedeni gasni transmitter opisani su mogući efekti u kardiovaskularnom sistemu, dok su na desnoj strani sheme prikazani mogući pleiotropni, kao i neželjeni efekti.

1.3 ANTI-OKSIDATIVNI I NE-ANESTETSKI EFEKTI PROPOFOLA

Zbog dokazanih efekata u eksperimentalnim modelima ishemijsko-reperfuzijskog oštećenja, verovatno je da propofol može biti “intraoperativna strategija za indukovanje protektivnih efekata na različitim organima”, a posebno u srcu, mozgu i jetri (32). Pretpostavlja se da su kardioprotektivni efekti propofola posledica očuvanja od endotela zavisne vazodilatacije, koju inače može umanjiti oksidativni stres (33, 34). Vazodilatatorni efekti propofola ne moraju nužno biti posredovani ili modulirani NO (35), odnosno mogu biti rezultat i brojnih drugih mehanizama. Tako npr. vazodilatacija izazvana propofolom može biti posledica: smanjenja simpatičkog tonusa (36), od endotela nezavisne vazodilatacije posredovane jonima kalcijuma (37), efekata na BK(Ca) kanale (Ca₂⁺ senzitivni K⁺ kanal visoke konduktivnosti) (38), učešća ciklooksigenaznih metabolita (39), efekata na TRPA1 i TRPV1 receptore (40) itd. U eksperimentalnim uslovima, propofol pokazuje protektivne efekte u odnosu na oštećenje peroksidima, uključujući egzogeno primenjeni H₂O₂ (41, 42), propofol pokazuje protektivne efekte u odnosu na ishemijsko-reperfuziju (43), ali povećava i anti-oksidativni kapacitet plazme kod ljudi (44,45,46). Pokazano je da propofol reaguje sa peroksininitrima i da dovodi do formiranja fenoksil radikala (7). Propofol pokazuje kardioprotektivne karakteristike (47), verovatno aktivacijom protein kinaze C u kardiomiocitima (48, 49). Pokazano je da je propofolom indukovana kardioprotekcija delimično rezultat influksa jona kalcijuma u kardiomiocitima ili da je posledica inhibicije permeabilitea mitohondrija (50, 51). Posebno su interesantni efekti propofola na K-ATP kanale u sarkolemi kardiomiocita, koji inače u fiziološkim uslovima postoje kao zatvoreni, odnosno u inaktivnoj formi, i koji aktivirani štite od

ishemije srca skraćanjem srčane akcije (52, 53, 54, 55). Prema eksperimentalnim i kliničkim podacima pre-ishemijsko izlaganje anestetikima dovodi do anestetičkog prekondicioniranja, u čemu ključnu ulogu imaju K-ATP kanali (56, 57). Primena propofola deluje protektivno na K-ATP kanale u kardiomiocitima u uslovima ishemije (58).

Nekoliko studija je pokazalo imunomodulatorne efekte propofola i efekte na produkciju citokina (59). Opisano je povećanje vrednosti IL-1 β , IL-6 i TNF- α kod kritično obolelih pacijenata, kao i smanjenje IL-2 i povećanje vrednosti IFN- γ kako *in vivo*, tako i *in vitro* (60). Propofol direktno inhibira agregaciju trombocita i oslobađanje intraćelijskog kalcijuma u odgovoru na trombin ili ADP, ali i indirektno, blokirajući lizofosfatidni receptor. Međutim, tokom kontinuirane infuzije propofola u opštoj anesteziji nisu primećene promene u vremenu krvavljenja niti promene u funkciji trombocita. Nađeno je da propofol u većim koncentracijama (30–100 μ M) inhibira agregaciju promenom funkcije tromboksana TxA₂. Klinička upotreba propofola (5 or 10 μ g/mL) dovela je do inhibicije agregacije trombocita koja je indukovana lipopolisaharidom, faktorom aktivacije trombocita i tromboksanom (61, 62). Dakle, registrovani su inhibitorni efekti na agregaciju trombocita, za koje neki istraživači veruju da su rezultat hemijske sličnosti propofola sa acetilsalicilnom kiselinom. Propofol sprečava peroksidaciju lipida, deluje kao redukujuća supstanca i deluje kao donor vodonika (63). Propofol utiče i na smanjenje metaboličke potrošnje kiseonika i glukoze u mozgu što doprinosi njegovom anti-oksidativnom delovanju, inhibira respiratornu aktivnost u neutrofilima, utiče na efluks i ponovno preuzimanje glutamata i dovodi do inhibicije NMDA (N-metil D-aspartat) receptora (64). Propofol je u uslovima *in vivo* smanjivao produkciju O₂⁻ iz vaskularnih endotelih ćelija (65) i pokazivao neuroprotektivne efekte na oštećenja nervnih ćelija izazvanih O₂⁻ (66). Propofol može stimulisati konstitutivnu NO sintazu, ali i inhibirati inducibilnu NO produkciju (21); može interferirati i sa drugim neuromedijatorskim sistemima (67) (Shema 4). Administriran kod miševa u koncentracijama od 40-60 mg/kg propofol izaziva anksiolitičke efekte, samostalno ili ko-administriran sa diazepamom, kafeinom, L-argininom ili meta-hlorofenilpiperazinom (68). Kako je anksioznost povezana sa disfunkcijom centralnih mehanizama koji su u vezi sa GABA, serotoninom i noradrenalinom, tako propofol može interferirati i sa ovim mehanizmima (69). Propofol je pokazao neuroprotektivne i anti-emetske efekte (70, 71), ali i neuroprotektivne karakteristike u nekoliko *in vivo* i *in vitro* modela cerebralne ishemije (72, 73). Utvrđeno je da različiti neurotransmiteri i mehanizmi učestvuju u ovim efektima, zbog čega se govori o multi-modalnim neuroprotektivnim efektima propofola. Nađeno je i da intravenski aplikovan propofol dovodi do redukcije ekspresije NF κ B u bubrezima, odnosno da redukuje produkciju pro-inflamatornih citokina, infiltraciju neutrofila i produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta, tako da se smatra da ovi efekti, uključujući i anti-oksidantne mogu doprineti neuroprotektivnim efektima propofola (74). Dodatno, nađeno je da u astrogliji propofol redukuje citotoksičnost indukovanu peroksinitritom i apoptozu, i da su ovi efekti delimično posredovani hem-oksigenazom (75). Propofol deluje kao anti-nociceptivna supstanca; modulator je GABA-A i glicinskih receptora (76, 77); utiče na amneziju (78).



Shema 4. Pretpostavljeni kardioprotektivni efekti propofola; efekti na produkciju NO i reaktivnih kiseoničnih vrsta, kao i komparacija ovih efekata sa često upotrebljivanim kardiovaskularnim lekovima i suplementima

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Ispitivanje efekata inhibicije gasnih transmitera (NO, H₂S i CO), upotrebom specifičnih inhibitora sinteze i produkcije NO (L-NAME), H₂S (DL-PAG) i CO (ZnPPiX), na hematološke, standardne biohemijske i kardiovaskularne biomarkere, kao i na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu, kod pacova Wistar soja, muškog pola, anestetiziranih propofolom
- Ispitivanje efekata inhibicije gasnih transmitera (NO, H₂S i CO), upotrebom specifičnih inhibitora sinteze i produkcije NO (L-NAME), H₂S (DL-PAG) i CO (ZnPPiX), i influksa jona kalcijuma, upotrebom ne-specifičnog inhibitora kalcijumskih kanala verapamilom, na kardiodinamske varijable, parametre oksidativnog stresa u koronarnom efluentu i homogenatu tkiva srca, kod pacova Wistar soja, muškog pola, anestetiziranih propofolom
- Ispitivanje efekata ketamina i etomidata, na hematološke, standardne biohemijske i kardiovaskularne biomarkere, na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu, na kardiodinamske varijable, parametre oksidativnog stresa u koronarnom efluentu i homogenatu tkiva srca, kod pacova Wistar soja, muškog pola, i upoređivanje sa efektima propofola

3.MATERIJAL I METODE

3.1 EKSPERIMENTALNE ŽIVOTINJE I ETIČKA DOZVOLA

U eksperimentima su korišćeni mužjaci pacova soja *Wistar albino (Ratus Norvegicus)* (vivarijum Vojnomedicinske akademije u Beogradu), starosti 6-8 nedelja i telesne mase oko 200-250 grama. Životinje su čuvane u laboratoriji, u parovima u pleksiglas-transparentnim kavezima pod konstantnim ambijentalnim uslovima (temperatura 21 ± 2 °C; vlažnost vazduha 55 ± 5 %; ciklus svetlo-tama na 12 h sa početkom svetlog perioda u 07:30 h). Kao podloga u kavezima korišćena je sterilisana strugotina od drveta (šuška) koja je menjana dva puta nedeljno, a hrana i voda bili su dostupni *ad libitum*. Životinje su posmatrane svakog radnog dana, kao i vikendom i praznicima, najmanje dva puta, ujutru u 07:30 i predveče u 19:30 h, pri čemu je obavljena neophodna nega životinja (svakog jutra zamena vode u pojilicama i dodavanje hrane). Praćeno je ponašanje životinja, unos hrane i vode, povrede, izgled (dlaka, koža), položaj tela, stavovi, hod, oglašavanje, reaktivnost, znaci infekcije na mestu uboda. Prirast telesne mase je praćen jednom nedeljno. Pri eksperimentalnom radu su poštovane odredbe propisanih akata (*EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC*) i principa etičnosti. Eksperimentalni protokol je odobren od strane Etičke komisije za zaštitu dobrobiti ogleđnih životinja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu br. 4196/2 od 10.08.2017.g. i Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede Republike Srbije - Uprave za veterinu, rešenje o sprovođenju ogloda na životinjama br. 323-07-01339/2017-05 od 28.08.2017.g.

3.2 EKSPERIMENTALNE GRUPE

Sve eksperimentalne životinje (ukupno $n=84$) podeljene su u 6 ispitivanih grupa (svaka grupa je sastavljena od dve podgrupe; sa $n=7$ životinja u svakoj podgrupi):

I grupa: bolus injekcija anestetika propofola (1% 10 mg/ml) u dozi 100 mg/kg t.m. intraperitonealno (ip.)

II grupa: bolus injekcija anestetika ketamina u dozi 40 mg/kg t.m. (ip.)

III grupa: bolus injekcija anestetika etomidata u dozi 20 mg/kg t.m. (ip.)

IV grupa: inhibitor enzima NO sintaze (eNOS, inhibitor sinteze NO) L-NAME u dozi 60 mg/kg t.m. (ip.) (79) plus bolus injekcija propofola (1% 10 mg/ml) u dozi 100 mg/kg t.m. (ip.)

V grupa: inhibitor enzima cistationin gama liaze (CSE, inhibitor sinteze H_2S) DL-PAG u dozi 50 mg/kg t.m. (ip.) (80) plus bolus injekcija propofola (1% 10 mg/ml) u dozi 100 mg/kg t.m. (ip.)

VI grupa: inhibitor enzima hem-oksigenaze subtip 1 (HO-1, inhibitor sinteze CO) ZnPIX u dozi 50 $\mu\text{mol/kg}$ t.m. (ip.) (81) plus bolus injekcija propofola (1% 10 mg/ml) u dozi 100 mg/kg t.m. (ip.)

U pojedinim segmentima istraživanja (kod određivanja hematoloških i biohemijskih parametara) utvrđena je kontrolna grupa (u skladu sa etičkim principima) u kojoj je umesto propofola aplikovan fiziološki rastvor u istom volumenu kao i propofol (82). Podgrupe su koncipirane tako, da su se u jednoj podgrupi procenjivali kardiodinamski parametri, koronarni protok, oksidativni stres u koronarnom efluentu i odgovor na verapamil u izolovanom srcu (*ex vivo*), a u drugoj podgrupi uzorkovala krv i tkivo srca pacova u ispitivanim grupama, za procenu hematoloških, biohemijskih i hemostatskih parametara, kao i oksidativnog stresa u hemolizatu i tkivu srca.

3.3 ODREĐIVANJE KARDIODINAMSKIH PARAMETARA

U uslovima *ex vivo*, u svim navedenim eksperimentalnim grupama, istraživanje je urađeno prema modifikovanoj tehnici izolovanog retrogradno perfundovanog srca po Langendorff-u, pri stalnom perfuzionom pritisku od 70 cmH₂O.

Procenjuvani su parametri kardiodinamike:

- dp/dt max – maksimalna stopa promene pritiska u levoj komori, izražen u mmHg/s
- dp/dt min – minimalna stopa promene pritiska u levoj komori, izražen u mmHg/s
- SLVP – sistolni pritisak u levoj komori, izražen u mmHg
- DLVP – dijastolni pritisak u levoj komori, izražen u mmHg
- HR – frekvencija srca, izražena kao broj otkucaja srca u minuti
- CF – koronarni protok (izražen u ml/min).

dp/dt max je parametar pomoću koga je indirektno procenjena kontraktilna, a dp/dt min, relaksantna sposobnost miokarda (83). CF je određivan "flow-metrijski" (izražen u ml koronarnog venskog efluenta u minuti). Imajući u vidu efekte propofola kao modulatora kalcijumskih kanala (50, 84), procenjuvan je odgovor/protok kroz koronarne arterije, blokadom infliksa jona kalcijuma, upotrebom nespecifičnog blokatora kalcijumskih jona verapamila u dozi od 3 μmol/l u trajanju od 5 minuta, dok je brzina aplikovanja podešavana u zavisnosti od vrednosti koronarnog protoka.

3.4 EKSPERIMENTALNI PROTOKOL I VARIJABLE MERENE U STUDIJI

U uslovima *in vivo*, propofol je aplikovan dvokratno u razmaku od 10 sekundi ip., do uvođenja životinje u anesteziju, u ukupnoj dozi od 100 mg/kg telesne mase (t.m.), a zatim su posle 15 minuta životinje žrtvovane dekapitacijom (giljotinom), uzorkovana je krv i tkivo srca, i određivani su:

- Hematološki parametri (krv): ukupan broj eritrocita (RBC), koncentracija hemoglobina, hematokrit (HCT), srednji volumen eritrocita (MCV), srednja količina hemoglobina u eritrocitu (MCH), srednja koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (MCHC), koeficijent standardne devijacije distribucije volumena eritrocita (RDW-SD), koeficijent varijacije distribucije volumena eritrocita (RDW-CV), ukupan broj eritroblasta (NRBC), ukupan broj leukocita (WBC), ukupan broj neutrofila, ukupan broj eozinofila, ukupan broj bazofila, ukupan broj limfocita, ukupan broj monocita, ukupan broj nezrelih granulocita ("immature granulocytes"/Ig ćelije), ukupan broj trombocita (PLT), zapreminski udeo trombocita u jedinici pune krvi (PCT), srednji volumen trombocita (MPV), procenat trombocita većeg prečnika od normalnih (PLCR), širina distribucije volumena trombocita (PDW)
- Biohemijski parametri (plazma, serum): glukoza, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, ukupni proteini, albumini, ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, homocistein (tHcy), folati, vitamin B₁₂, aktivnosti enzima: aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), alkalne fosfataze (ALP) i alfa amilaze (α-AMY)
- Biomarkeri srčanog oštećenja u serumu [troponin T visoke senzitivnosti (hsTnT) i aktivnost enzima laktat dehidrogenaze (LDH)]
- Hemostatski parametri u plazmi [fibrinogen, von Willebrand faktor (vWF), D-dimer]

- Parametri oksidativnog stresa u hemolizatu [aktivnost enzima superoksid dismutaze (SOD), katalaze (CAT) i vrednost redukovano glutationa (GSH)]
- Parametri oksidativnog stresa u koronarnom efluentu (koncentracija superoksidnog anjon radikala (O_2^-), koncentracija vodonik peroksida (H_2O_2), koncentracija nitrita (NO_2^-), indeks lipidne peroksidacije (TBARS))
- Parametri oksidativnog stresa u tkivu srca pacova (aktivnosti enzima SOD i CAT, vrednost GSH)

U skladu sa dizajnom istraživanja rezultati su upoređivani sa kontrolnom grupom, u kojoj je umesto propofola aplikovan fiziološki rastvor ili sa drugim anestheticima koji su primenjivani (tzv. „kontrolni anestetici“), ketaminom ili etomidatom. Procenjivano je učešće gasotransmitera (NO , H_2S , CO) u efektima propofola, upotrebom specifičnih inhibitora sinteze i produkcije NO , H_2S i CO , i to L-NAME, DL-PAG i ZnPPiX, koji su administrirani intraperitonealno 5-15 minuta pre primene propofola.

Nakon izolovanja srce je ispirano fiziološkim rastvorom (0,9% NaCl) i osušeno upotrebom filter papira. Srce pacova je izmereno za računanje indeksa srčane mase. Za potrebe određivanja parametara oksidativnog stresa u homogenatu tkiva srca, tkivo je homogenizovano i centrifugirano 10 min na 10000 obrtaja. Nadtalog je zamrzavan na $-20^\circ C$, do vremena izvođenja analiza. Krv za određivanje biohemijskih parametara dobijana je prikupljanjem krvi u specijalne epruvete postupkom iskrvavljenja životinje. Nakon prikupljanja uzorci krvi su stajali 15 min na sobnoj temperaturi, a zatim su uzorci centrifugovani (15 min na 3000 obrtaja) i analizirani.

3.5 ODREĐIVANJE HEMATOLOŠKIH PARAMETARA, STANDARDNIH BIOHEMIJSKIH PARAMETARA I KARDIOVASKULARNIH BIOMARKERA

Analiza kompletne krvne slike sa leukocitarnom formulom urađena je na automatizovanom hematološkom analizatoru XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan). Glukoza, urea (UREA), kreatinin (CREA), mokraćna kiselina, ukupni proteini (TP), albumin (ALB), parametri lipidnog profila [(ukupni holesterol (TC), holesterol visoke gustine (HDL-C), trigliceridi (TG)], aktivnosti enzima aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), laktat dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze (ALP) i alfa amilaze (α -AMY) mereni su korišćenjem komercijalnih kompleta za spektrofotometriju (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Nevark, USA) na automatskom analizatoru (Dimension Xpand, Siemens, Erlangen, Germany). Nivo LDL-C je procenjivan *Friedvaldovom* jednačinom. Vrednost srčanog troponina T (hs cTnT) je određivana visoko osetljivim testom, korišćenjem Roche Cobas e601 automatskog analizatora (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Homocistein u serumu (tHcy) je određivan kompetitivnim imunološkim testom, korišćenjem direktne, hemiluminiscentne tehnologije na ADVIA Centaur XP sistemu (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA), pri čemu su referentne vrednosti $< 15 \mu mol/l$. Koncentracija folata i vitamina B12 su određene u uzorcima seruma elektroheminiscentnom metodom korišćenjem komercijalnog testa na analizatoru Cobas e601 (Roche Diagnostics GmbH, Germany). Koncentracija fibrinogena je određena modifikovanim *Claussovim* testom (Siemens Healthineers Headquarter, Erlangen, Germany) i aktivnost von Vilebrand faktora (vWF) je određena pomoću INNOVANCE® vWF Ac testa, koristeći BCS XP analizator (Siemens Healthineers Headquarter, Erlangen, Germany).

3.6 ODREĐIVANJE PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HEMOLIZATU

Određivanje aktivnosti superoksid dismutaze (SOD)

Superoksid dismutaza je određivana epinefrin-metodom po Beutler-a. Mešanjem 100 µl lizata i 1 ml karbonatnog bufera je započinjan proces, nakon čega je dodavano 100 µl epinefrina. Merenje je izvršeno spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 470 nm (85).

Određivanje aktivnosti katalaze (CAT)

U lizatu krvi je određivana katalaza. Nakon dilucije lizata destilovanom vodom u odnosu 1:7 i dodavanja etanola u odnosu 0,6:1 pristupano je daljoj proceduri. 50 µl CAT bufera, 100 µl uzorka i 1 ml 10 mM H₂O₂ je stavljano u epruvetu i izvršeno je merenje uzoraka na talasnoj dužini od 360 nm (86).

Određivanje redukovano glutationa (GSH)

Vrednost anti-oksidativnog molekula redukovano glutationa je određivana u lizatu, spektrofotometrijskom metodom. Ova metoda je bazirana na reakciji oksidacije glutationa sa 5,5-ditio-bis-6,2-nitrobenzoičnom kiselinom, metodom po Beutler-u et al. (87).

3.7 ODREĐIVANJE PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U KORONARNOM EFLUENTU

Određivanje koncentracije superoksidnog anjon radikala (O₂⁻)

Određivanje količine superoksid anion radikala u koronarnom venskom efluentu zasniva se na reakciji O₂⁻ sa nitro tetrazolijum plavim (*eng. nitro blue tetrazolium*) do nitroformazan plavog (88). Merenje je izvršeno na talasnoj dužini maksimalne apsorpcije λ_{max}=550 nm.

Određivanje koncentracije vodonik peroksida (H₂O₂)

Određivanje količine vodonik peroksida zasniva se na oksidaciji fenol crvenog pomoću vodonik peroksid reakcije, koja se katalizuje enzimom peroksidazom iz konjske rotkvice (*engl. horseradish peroxidase*). Ova reakcija rezultuje formiranjem jedinjenja čiji je maksimum apsorpcije λ_{max}=610 nm (89).

Određivanje koncentracije nitrita (NO₂⁻)

Spektrofotometrijska metoda određivanja količine oslobođenih nitrita (90) predstavlja dostupnu i dovoljno pouzdanu metodu za ovu procenu. S obzirom da se u reakciji sa molekularnim kiseonikom: $\text{NO} + \frac{1}{2}\text{O}_2 \rightarrow \text{NO}_2^-$ stvara ekvimolarna količina nitrita, može se sa velikom sigurnošću tvrditi da količina oslobođenih nitrita u koronarnom venskom efluentu predstavlja količinu oslobođenog NO. Biohemijski se ova metoda zasniva na upotrebi *Griess*-reagensa, koji sa nitritima gradi diazo-kompleks, koji daje ljubičastu boju.

Određivanje indeksa lipidne peroksidacije (TBARS)

Indeks lipidne peroksidacije je određivan indirektno preko produkata reakcije lipidne peroksidacije sa tiobarbiturnom kiselinom, odakle i potiče skraćenica TBARS (*engl. thiobarbituric acid reactive substances*). Vrednosti TBARS-a u koronarnom venskom efluentu određivani su spektrofotometrijski (91). Metoda se zasniva na određivanju nivoa lipidnih peroksida na osnovu reakcije jednog od njih, malonildialdehida (MDA), sa tiobarbiturnom kiselinom (TBA).

Priprema uzoraka tkiva srca i merenje koncentracije proteina

Tkivo srca (100 mg) je homogenizovano na ledu. Homogenizovano tkivo je tretirano sa 1 ml pufera za liziranje (20 mmol/l Tris-HCl, pH 7,5; 250 mmol/l saharoze; 1% Triton X-100; uz dodatak inhibitora proteaza: 1 mmol/l fenilmetilsulfonil fluorida i 1 µg/ml leupeptina. Potom je homogenat centrifugiran na 10000 rpm na 4°C, 10 min i izdvojen je supernatant koji predstavlja ukupni ćelijski lizat. Na ovaj način su izolovani proteini iz tkiva srca. Ukupna koncentracija proteina određivana je metodom po Bradford-u (92).

3.8 ODREĐIVANJE PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HOMOGENATU TKIVA SRCA

Aktivnost SOD određivana je metodom po Sun-u i Zigman-u (93). Aktivnost SOD je određivana spektrofotometrijski kao promena apsorbance na 360 nm, pri autooksidaciji adrenalina u adrenohrom. Jedinica enzimske aktivnosti (U) predstavlja promenu apsorbance za 0,001 u minuti ($\Delta A/\text{min}$) na 25 °C, u uslovima testa.

Aktivnost CAT u uzorcima lizata tkiva srca određivana je spektrofotometrijski po metodi Beers-u i Sizer-u (94). U reakcionu smešu koja je sadržavala 1,0 ml 0,18 % vodenog rastvora H₂O₂, koji je pripremljen rastvaranjem u fosfatnom puferu (0,05 mol/l, pH 7,0), dodavano je 2 ml fosfatnog pufera (0,05 mol/l, pH 7,0) i 200 µl lizata tkiva srca. Određivana je promena apsorbance usled razlaganja H₂O₂ u toku prva 2 min reakcije na 260 nm. Jedinica enzimske aktivnosti (U) predstavlja onu količinu enzima koja katalizuje razgradnju 1 µmol H₂O₂ u minuti, u uslovima testa.

Vrednost GSH je određivana spektrofotometrijski korišćenjem glutation reciklirajućeg metoda. Za merenje GSH, uzorak je inkubiran u 1ml natrijum fosfatnog pufera koji sadrži 0,6 mM 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoične kiseline) (DTNB) i 1 U/ml GSH reduktaze. Reakcija je započeta dodavanjem 1,2mM NADPH i promena apsorbance je praćena na 412 nm. Vrednost ukupnog GSH je određena korišćenjem standardne krive za GSH.

3.9 KORIŠĆENE SUPSTANCE

Sve supstance koje su korišćene u ovom istraživanju su nabavljene od kompanije Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany.

3.10 STATISTIČKA ANALIZA

Statistička obrada podataka urađena je uz pomoć programa SPSS v. 23. Statističke značajnosti u odnosu na grupe utvrđivane su ANOVA testom, a međugrupna poređenja Tukey HSD *post hoc* testom. U skladu sa ciljevima rada u rezultatima su prikazani i opisivani dobijeni rezultati sa propofolom u odnosu na kontrolnu grupu i/ili u odnosu na upoređivane anestetike (ketamin i etomidat), kao i sa propofolom u prisustvu inhibitora sinteze gasotransmitera ili inhibitora kalcijumskih kanala. Svi dobijeni rezultati su prikazani stubičastim dijagramima ili tabelama, a izražavani su u vidu srednjih vrednosti i mera centralne tendencije (standardna greška ili standardna devijacija). Vrednosti za $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim.

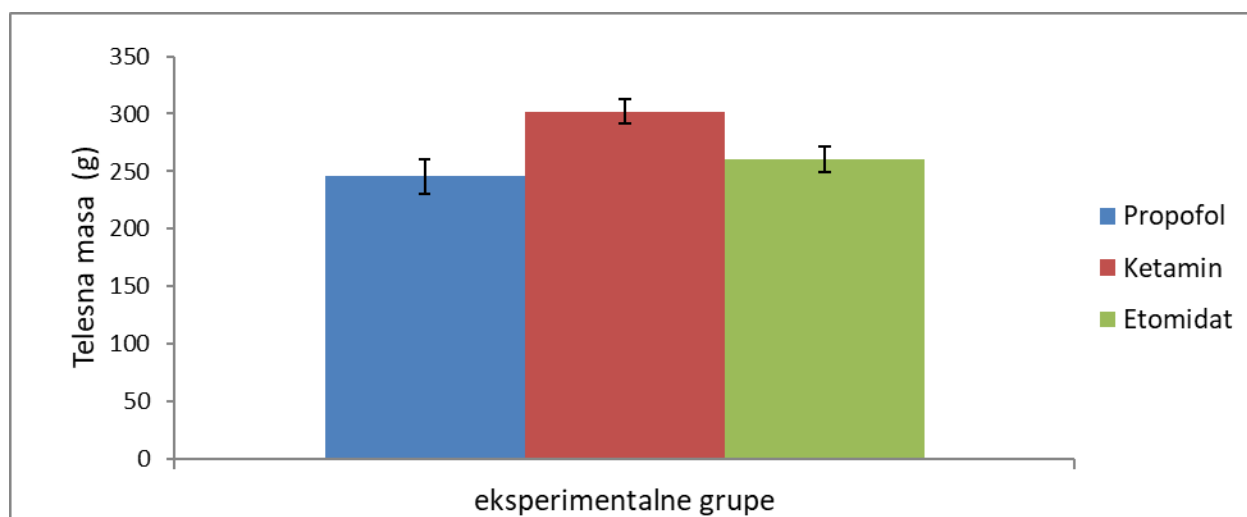
4. REZULTATI

Rezultati ovog istraživanja u ispitivanim grupama prikazani su kroz sledeće celine: morfometrijske karakteristike eksperimentalnih životinja, vrednosti hematoloških parametara, vrednosti biohemijskih parametara, vrednosti kardiodinamskih parametara na izolovanom srcu, vrednosti parametara oksidativnog stresa u hemolizatu, vrednosti parametara oksidativnog stresa u koronarnom efluentu, i vrednosti parametara oksidativnog stresa u homogenatu tkiva.

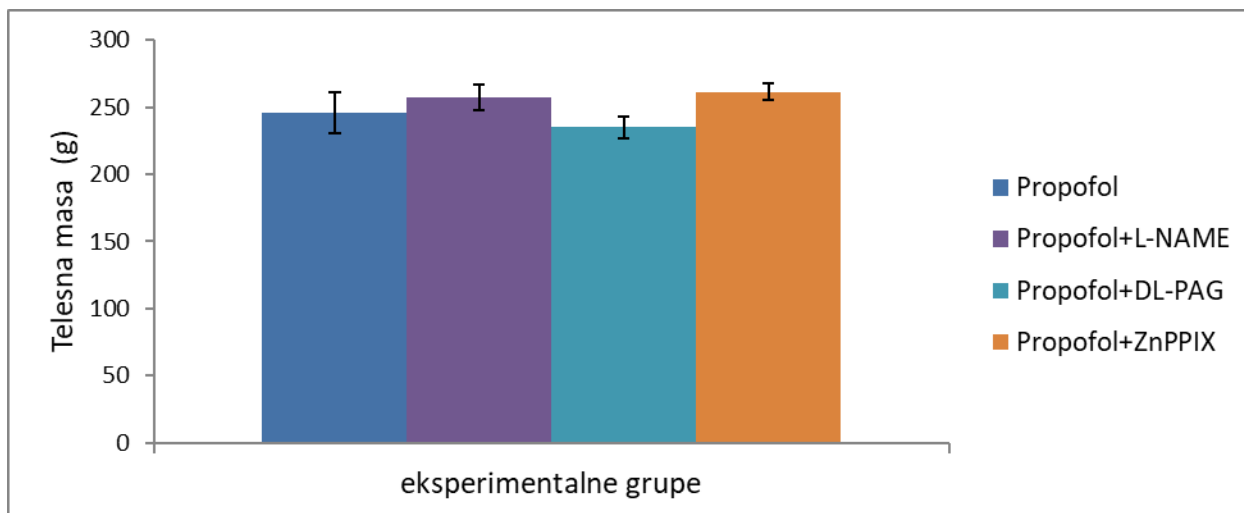
4.1 MORFOMETRIJSKE KARAKTERISTIKE EKSPERIMENTALNIH ŽIVOTINJA

Morfometrijske karakteristike eksperimentalnih životinja u ispitivanim grupama prikazane su na slikama 1-8 kroz vrednosti ukupne telesne mase i mase pojedinih organa (srca, jetre i mozga). Prikazane vrednosti dobijene su merenjem tokom segmenta istraživanja u vezi sa ispitivanjem kardiodinamskih varijabli. Uočava se da ne postoje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, odnosno da su grupe homogene prema ukupnoj telesnoj masi i masi srca, jetre i mozga.

4.1.1 Telesna masa

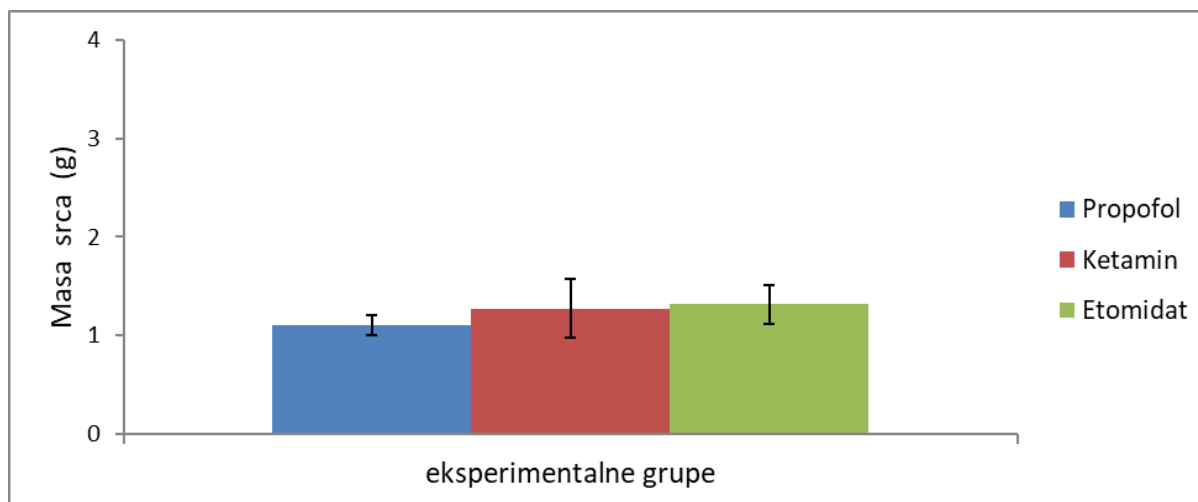


Slika 1. Prosečna telesna masa (g) pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

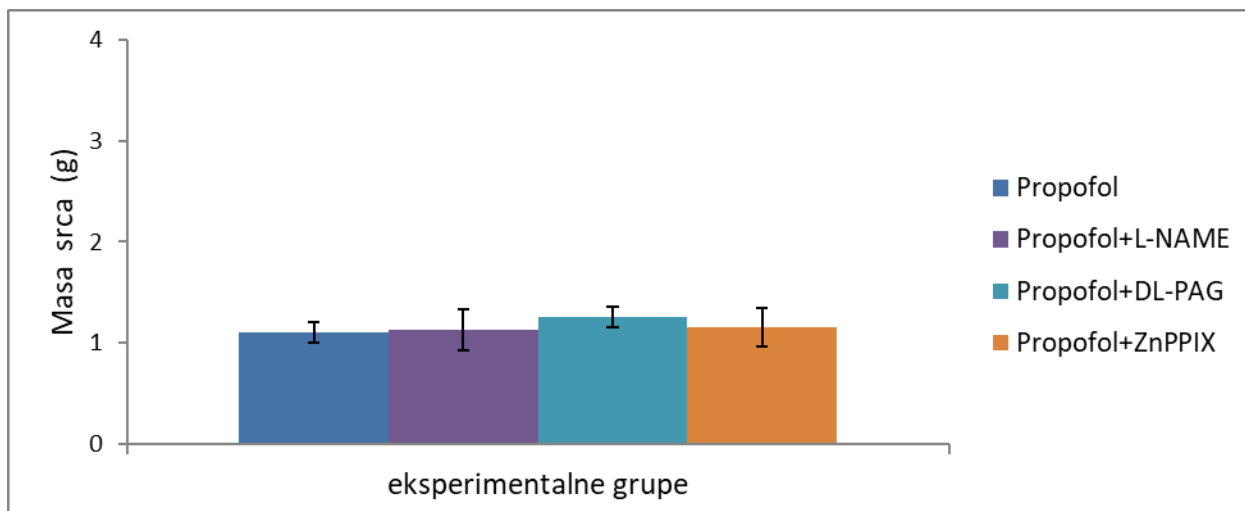


Slika 2. Prosečna telesna masa (g) pacova u propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

4.1.2 Masa srca

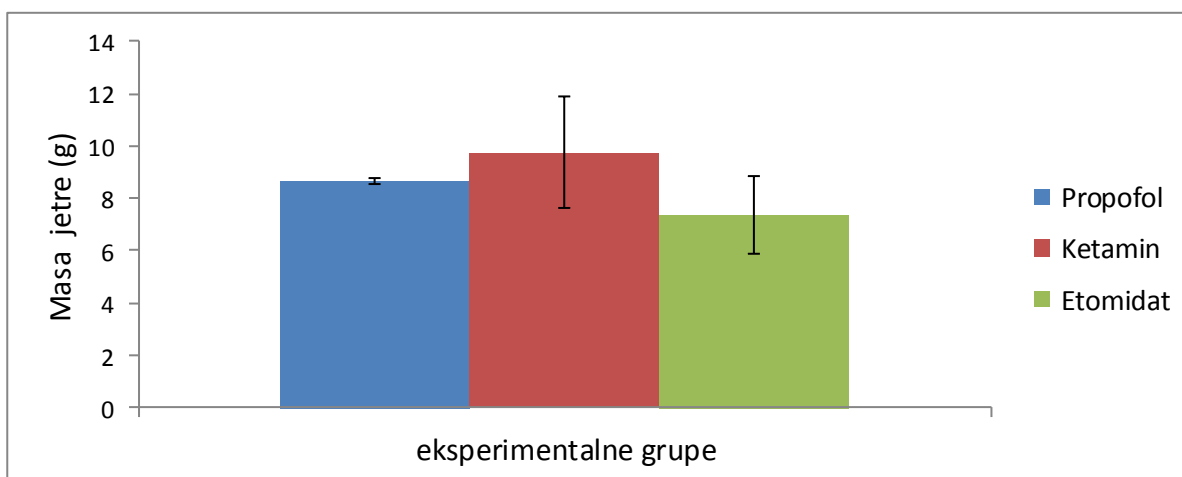


Slika 3. Prosečna masa srca (g) pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

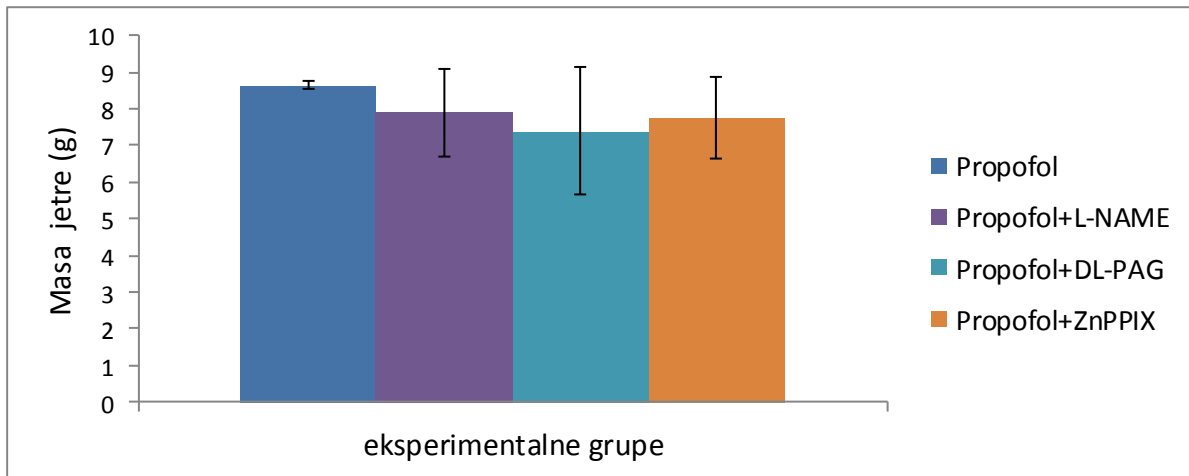


Slika 4. Prosečna masa srca (g) pacova u propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

4.1.3 Masa jetre

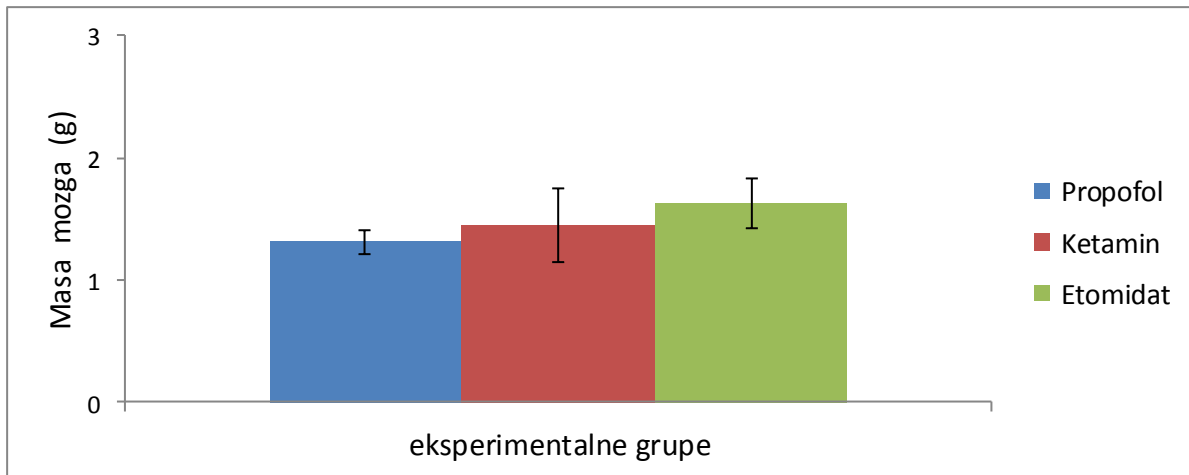


Slika 5. Prosečna masa jetre (g) pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

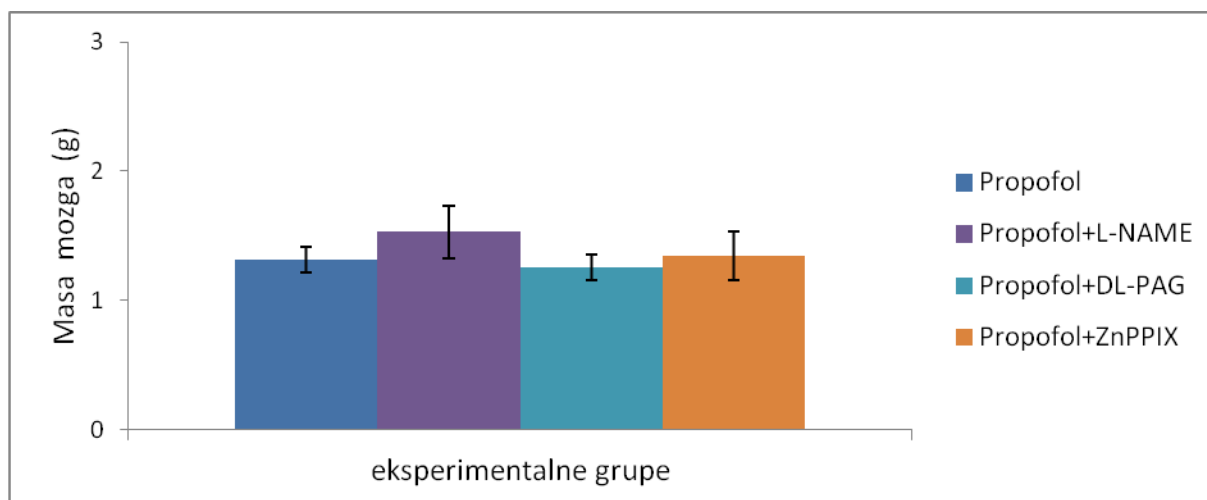


Slika 6. Prosečna masa jetre (g) pacova u propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

4.1.4 Masa mozga



Slika 7. Prosečna masa mozga (g) pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



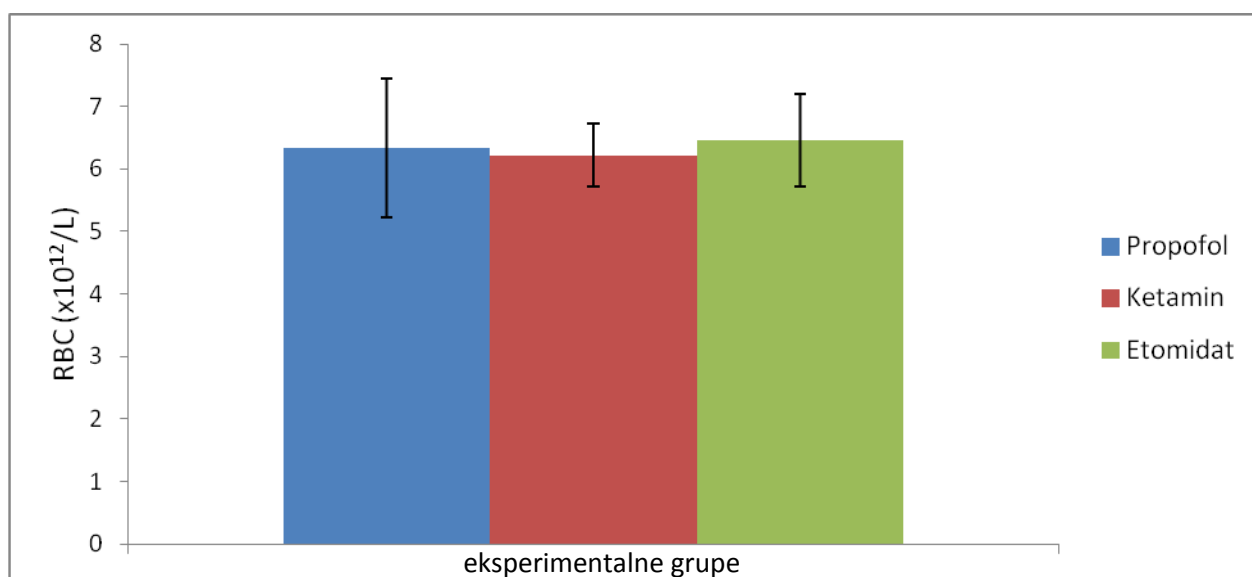
Slika 8. Prosečna masa mozga (g) pacova u propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

4.2 VREDNOSTI HEMATOLOŠKIH PARAMETARA

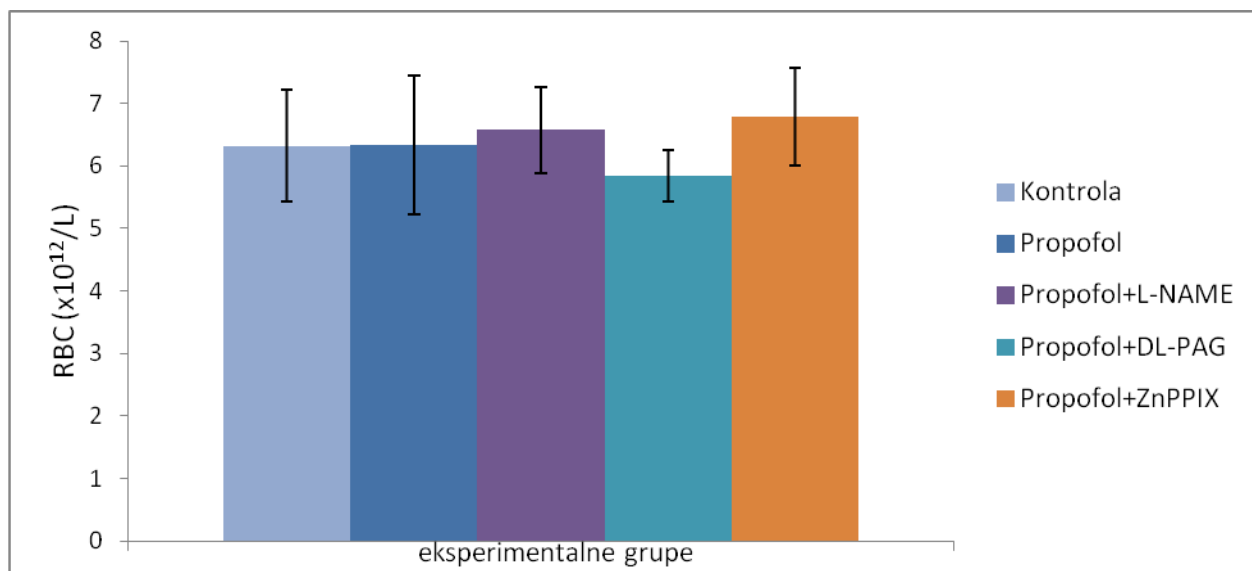
Rezultati hematoloških parametara u ispitivanim grupama prikazani su na slikama 9-50 i tabelama 1-21 kroz sledeće izmerene vrednosti: ukupan broj eritrocita, koncentracija hemoglobina, hematokrit, srednji volumen eritrocita, srednja količina hemoglobina u eritocitu, srednja koncentracija hemoglobina na litar eritrocita, koeficijent standardne devijacije distribucije volumena eritrocita, koeficijent varijacije distribucije volumena eritrocita, ukupan broj eritroblasta, ukupan broj leukocita, ukupan broj neutrofila, ukupan broj eozinofila, ukupan broj bazofila, ukupan broj limfocita, ukupan broj monocita, ukupan broj nezrelih granulocita, ukupan broj trombocita, zapreminski udeo trombocita u jedinici pune krvi, srednji volumen trombocita, procenat trombocita većeg prečnika od normalnih i širina distribucije volumena trombocita.

U odnosu na testirane hematološke parametre rezultati ovog istraživanja nisu pokazali signifikantne promene u vrednostima ukupnog broja eritrocita, ukupne koncentracije hemoglobina, hematokrita, srednjeg volumena eritrocita, srednje količine hemoglobina u eritocitu, srednje koncentracije hemoglobina na litar eritrocita, koeficijenta standardne devijacije distribucije volumena eritrocita, koeficijenta varijacije distribucije volumena eritrocita, ukupnog broja eritroblasta, ukupnog broja neutrofila, ukupnog broja eozinofila, ukupnog broja bazofila, ukupnog broja nezrelih granulocita, ukupnog broja monocita, srednjeg volumena trombocita, procenta trombocita većeg prečnika od normalnih i širine distribucije volumena trombocita. Statistički značajne razlike su registrovane u ukupnom broju leukocita i limfocita, ukupnom broju trombocita i u vrednostima zapreminskog udela trombocita u jedinici pune krvi.

4.2.1 Ukupan broj eritrocita (RBC)



Slika 9. Ukupan broj eritrocita u krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 10. Ukupan broj eritrocita u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

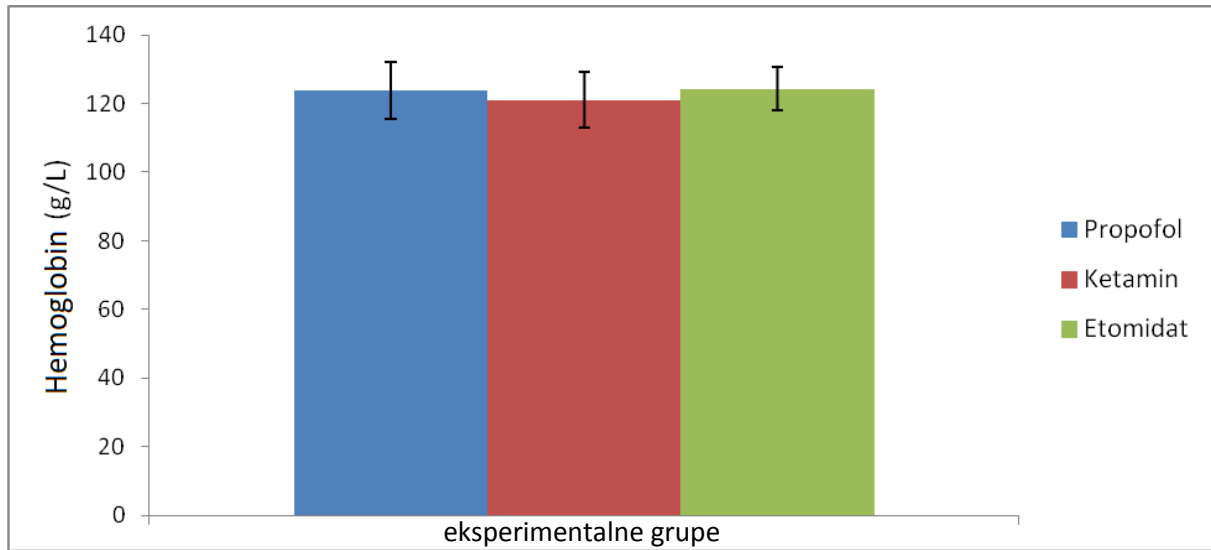
Tabela 1. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti RBC u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,658$; $p=0,161$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 1. Međugrupna poređenja po RBC

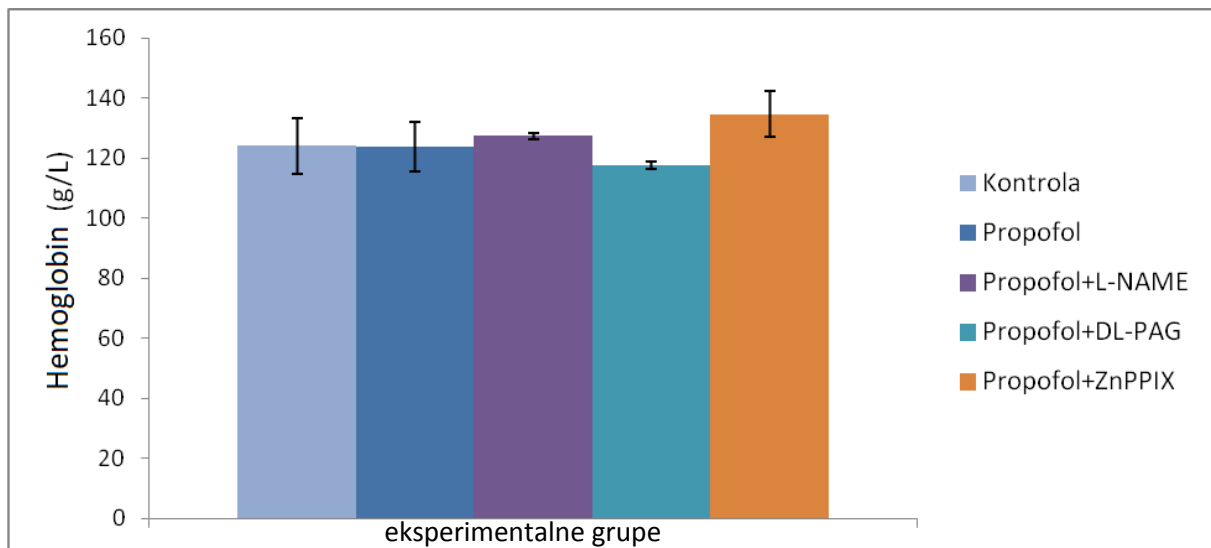
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	1,000	1,000				
etomidat	1,000	1,000	,991			
propofol + L-NAME	,985	,989	,926	1,000		
propofol + DL-PAG	,752	,732	,901	,507	,290	
propofol + ZnPPiX	,789	,807	,601	,945	,995	,084

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 1.

4.2.2 Koncentracija hemoglobina



Slika 11. Koncentracija hemoglobina u krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 12. Koncentracija hemoglobina u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

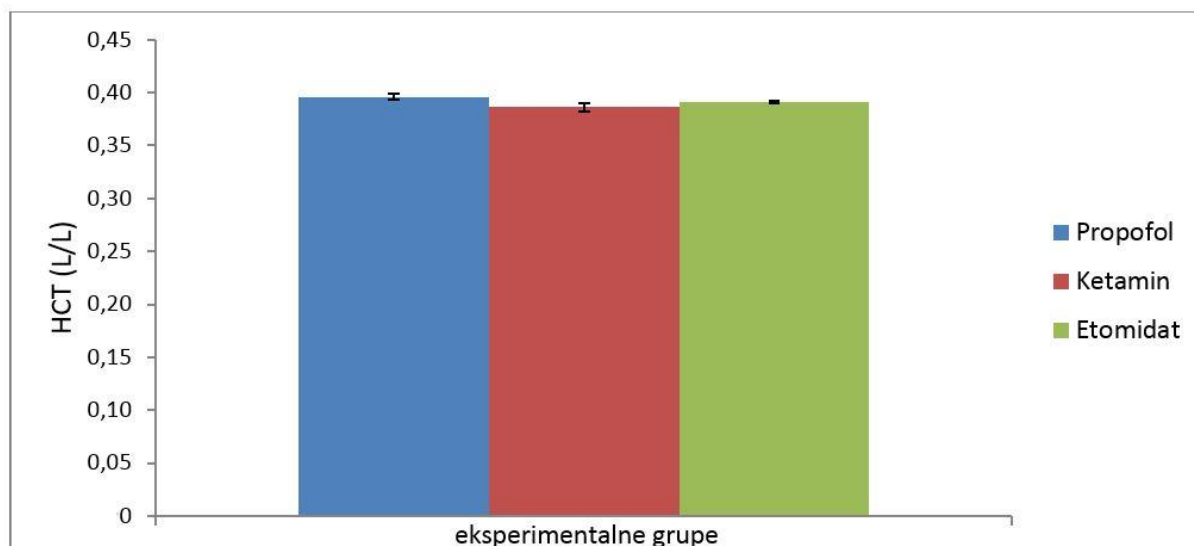
Tabela 2. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti hemoglobina u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,625$; $p=0,170$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 2. Međugrupna poređenja po hemoglobinu

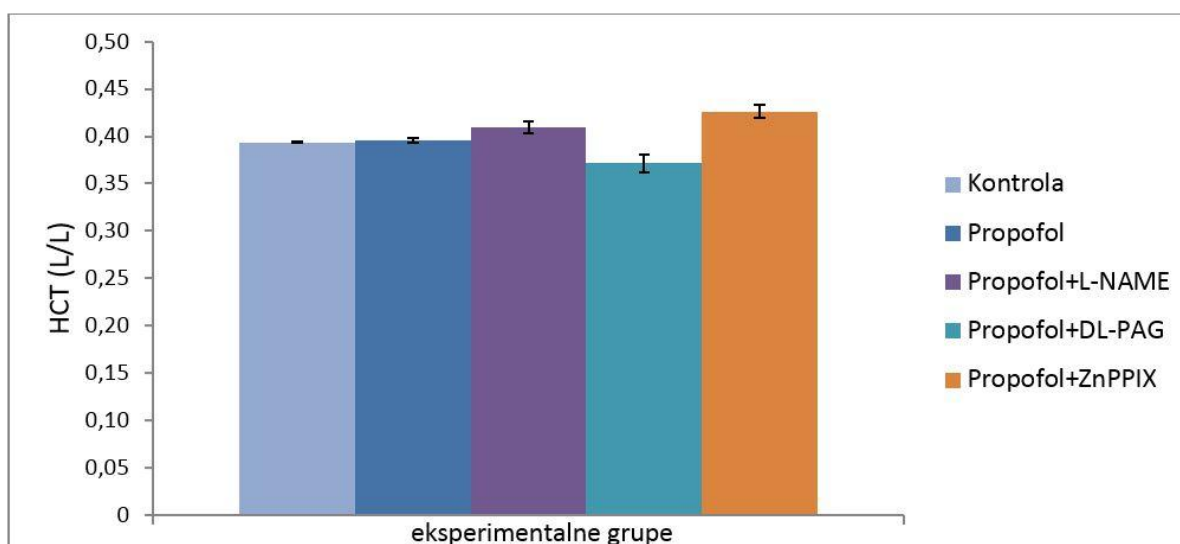
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	,999	,999				
etomidat	1,000	1,000	,998			
propofol + L-NAME	,998	,997	,935	,999		
propofol + DL-PAG	,927	,935	,997	,909	,652	
propofol + ZnPPIX	,563	,546	,276	,599	,877	,087

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 2.

4.2.3 Hematokrit (HCT)



Slika 13. HCT u krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



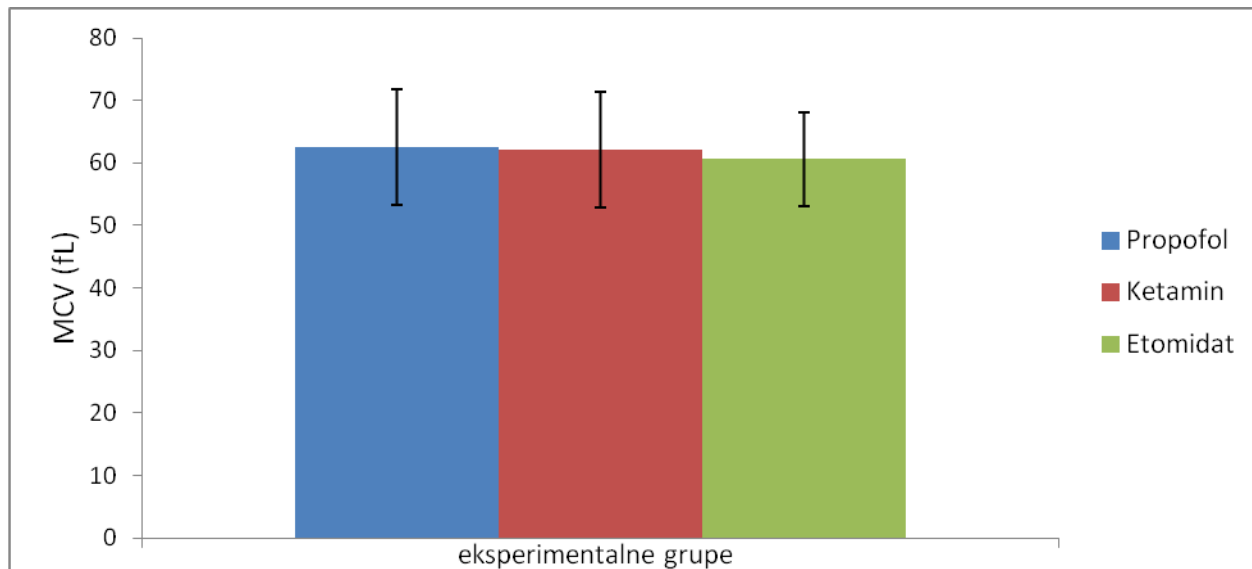
Slika 14. HCT u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPiX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

Tabela 3. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti HCT u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,727$; $p=0,144$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

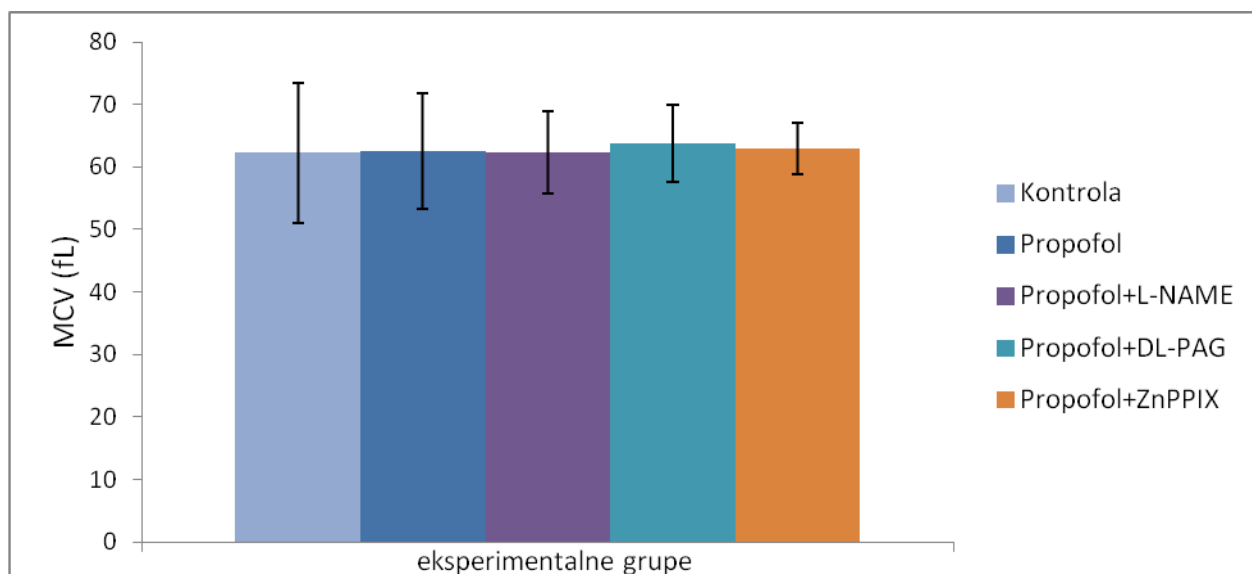
Tabela 3. Međugrupna poređenja po HCT

	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	1,000	,998				
etomidat	1,000	1,000	1,000			
propofol + L-NAME	,977	,989	,869	,956		
propofol + DL-PAG	,897	,850	,985	,937	,414	
propofol + ZnPPIX	,596	,669	,354	,517	,972	,081

4.2.4 Srednji volumen eritrocita (MCV)



Slika 15. MCV pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 16. MCV pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

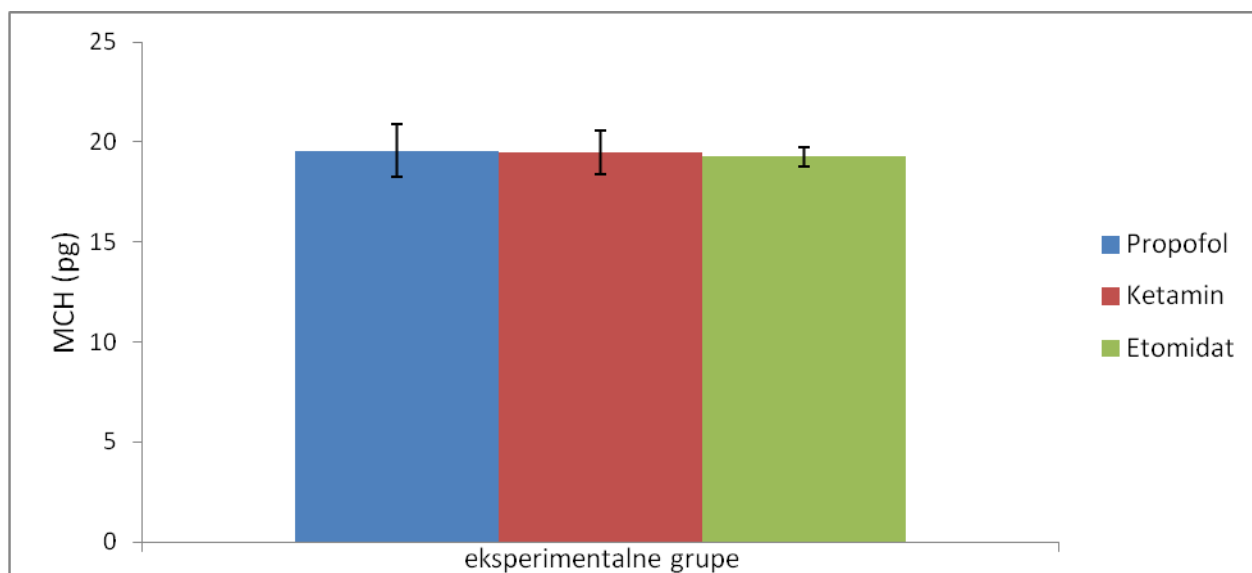
Tabela 4. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti MCV u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,349$; $p=0,262$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 4. Međugrupna poređenja po MCV

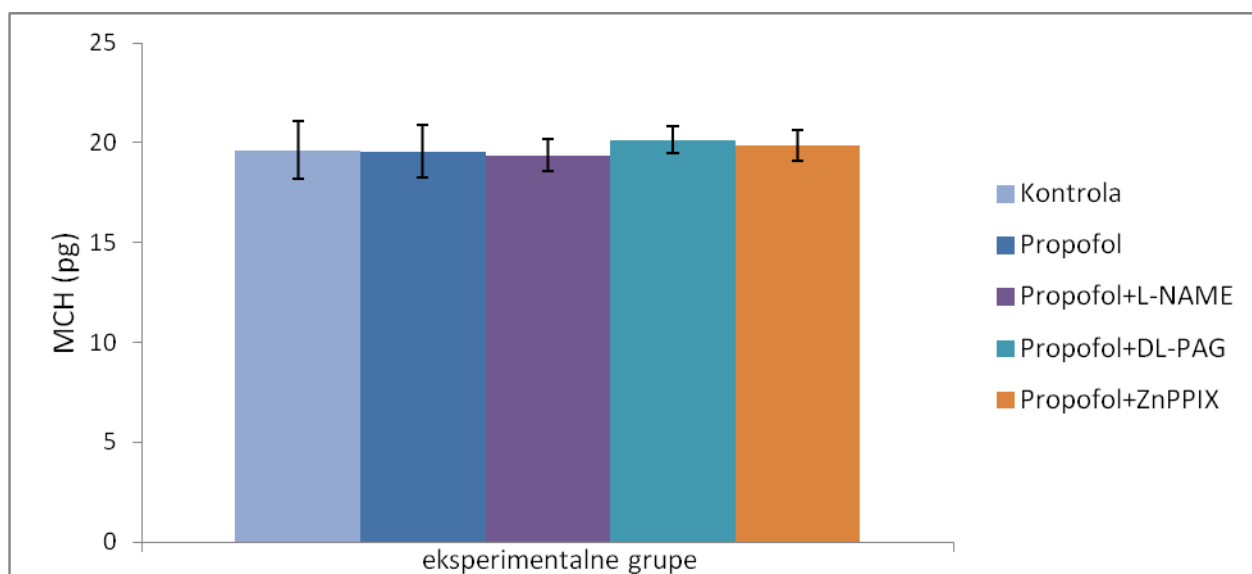
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	1,000	1,000				
etomidat	,763	,621	,839			
propofol + L-NAME	1,000	1,000	1,000	,779		
propofol + DL-PAG	,871	,948	,802	,126	,859	
propofol + ZnPPIX	,998	1,000	,992	,428	,997	,992

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 4.

4.2.5 Srednja količina hemoglobina u eritrocitu (MCH)



Slika 17. MCH pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 18. MCH pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

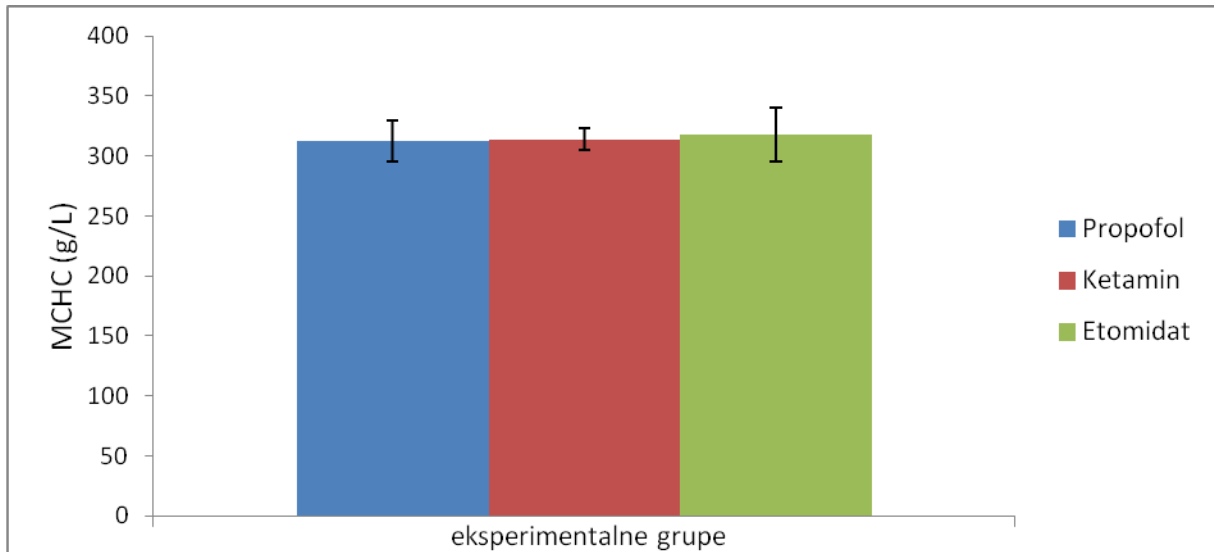
Tabela 5. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti MCH u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,406$; $p=0,240$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 5. Međugrupna poređenja po MCH

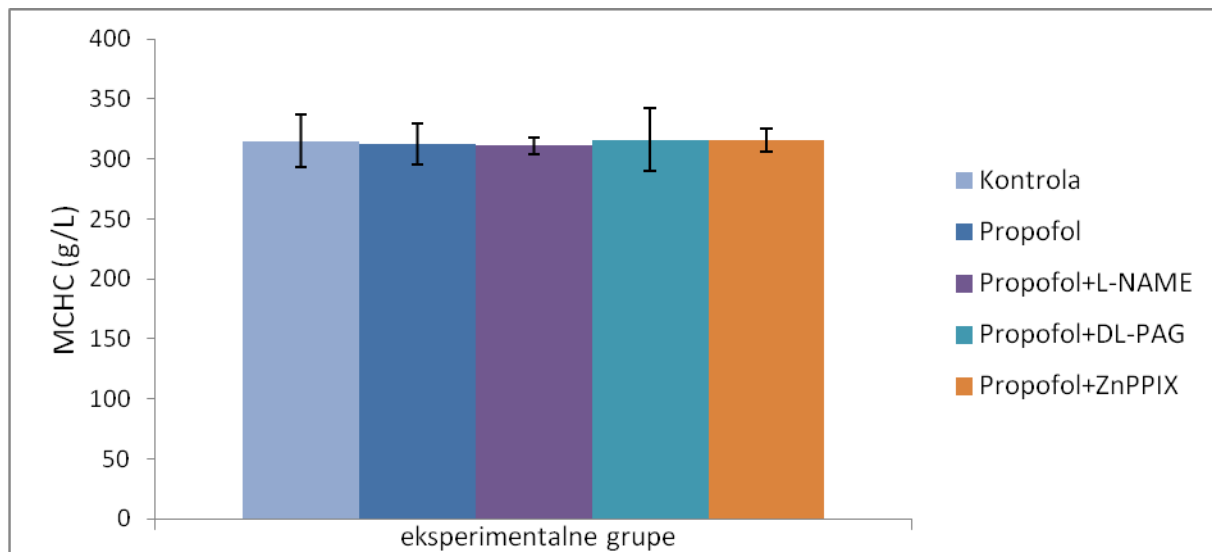
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	1,000	1,000				
etomidat	,948	,980	,996			
propofol + L-NAME	,989	,998	1,000	1,000		
propofol + DL-PAG	,783	,676	,530	,212	,340	
propofol + ZnPPIX	,995	,980	,936	,647	,808	,985

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 5.

4.2.6 Srednja koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (MCHC)



Slika 19. MCHC pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 20. MCHC pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

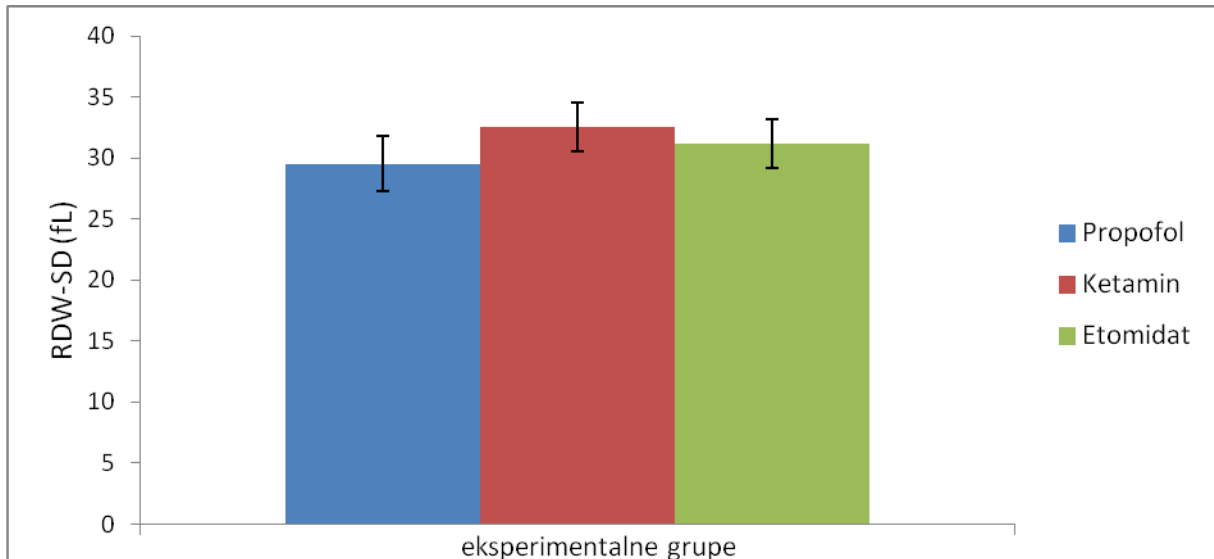
Tabela 6. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti MCHC u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,229$; $p=0,315$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 6. Međugrupna poređenja po MCHC

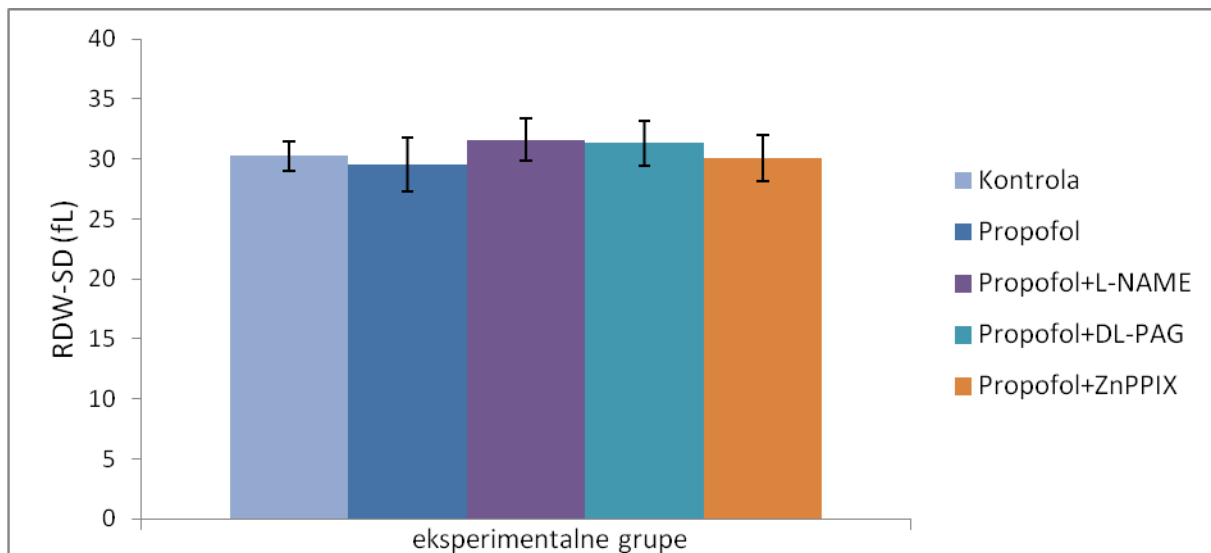
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,984					
ketamin	1,000	1,000				
etomidat	,957	,578	,814			
propofol + L-NAME	,814	,997	,957	,255		
propofol + DL-PAG	1,000	,890	,984	,997	,578	
propofol + ZnPPIX	1,000	,944	,995	,989	,685	1,000

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 6.

4.2.7 Koeficijent standardne devijacije distribucije volumena eritrocita (RDW-SD)



Slika 21. RDW-SD pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 22. RDW-SD pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

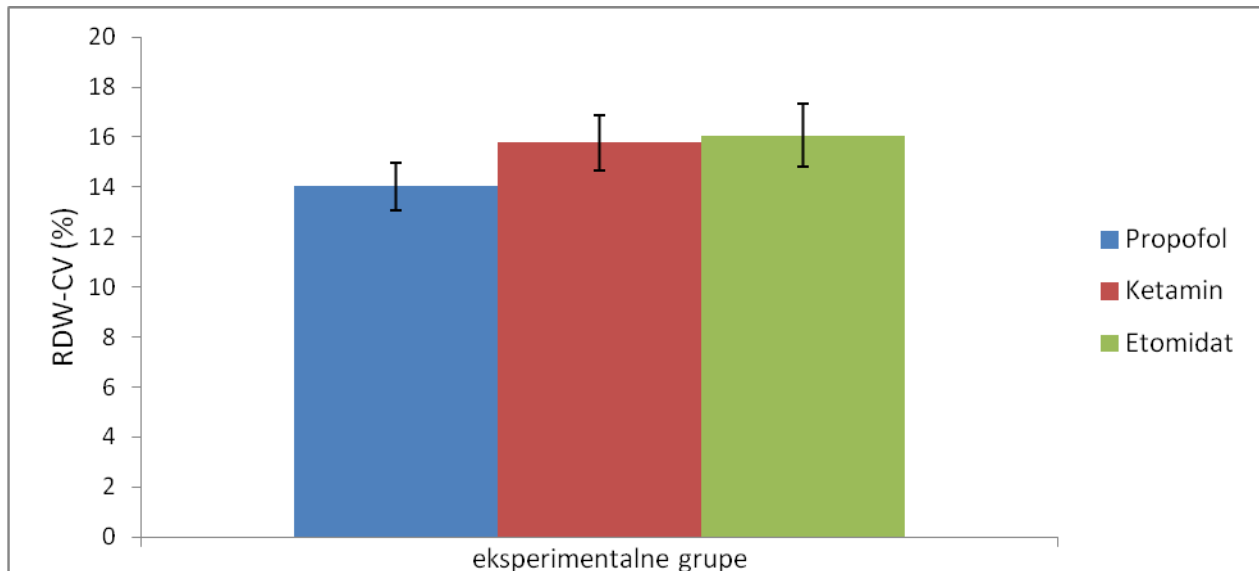
Tabela 7. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti RDW-SD u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=0,757$; $p=0,608$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 7. Međugrupna poređenja po RDW-SD

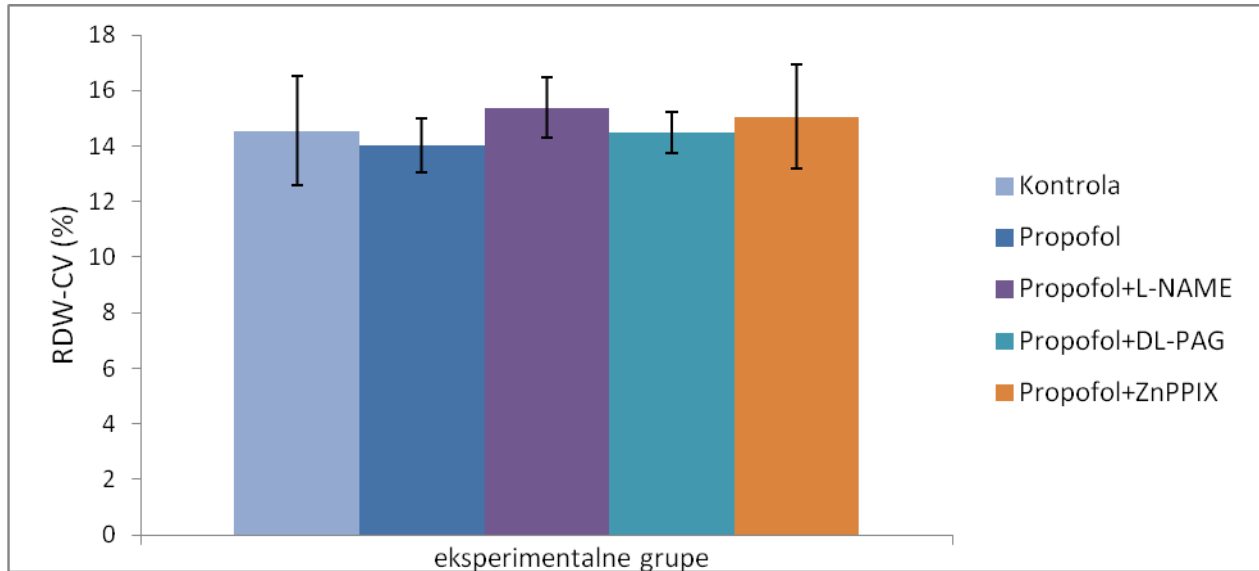
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,999					
ketamin	,819	,565				
etomidat	,998	,957	,981			
propofol + L-NAME	,982	,874	,998	1,000		
propofol + DL-PAG	,995	,933	,990	1,000	1,000	
propofol + ZnPPIX	1,000	1,000	,761	,994	,967	,988

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 7.

4.2.8 Koeficijent varijacije distribucije volumena eritrocita (RDW-CV)



Slika 23. RDW-CV pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 24. RDW-CV pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

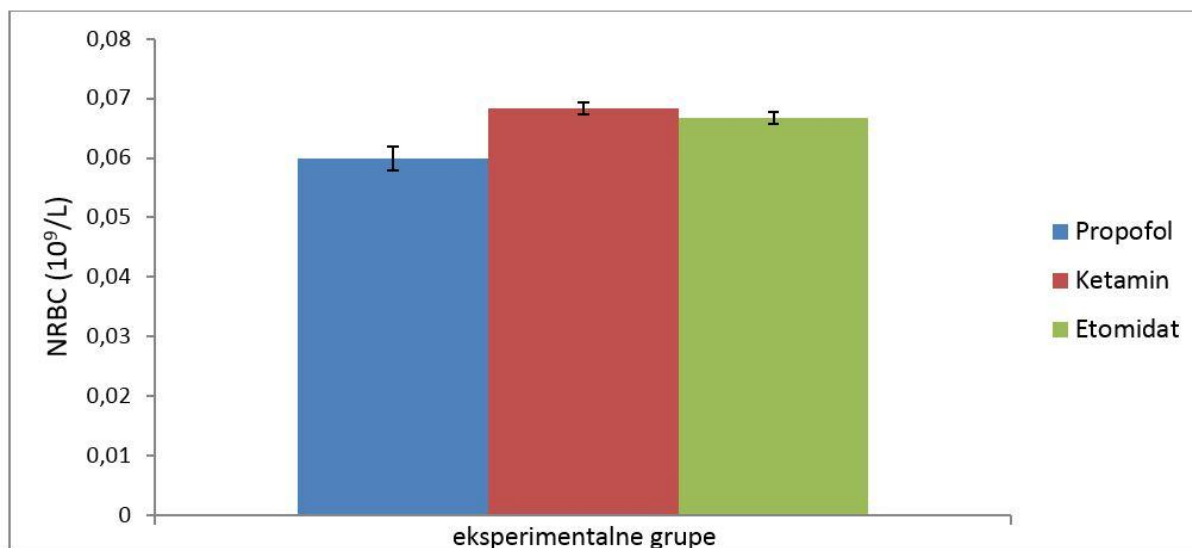
Tabela 8. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti RDW-CV u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=2,123$; $p=0,075$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 8. Međugrupna poređenja po RDW-CV

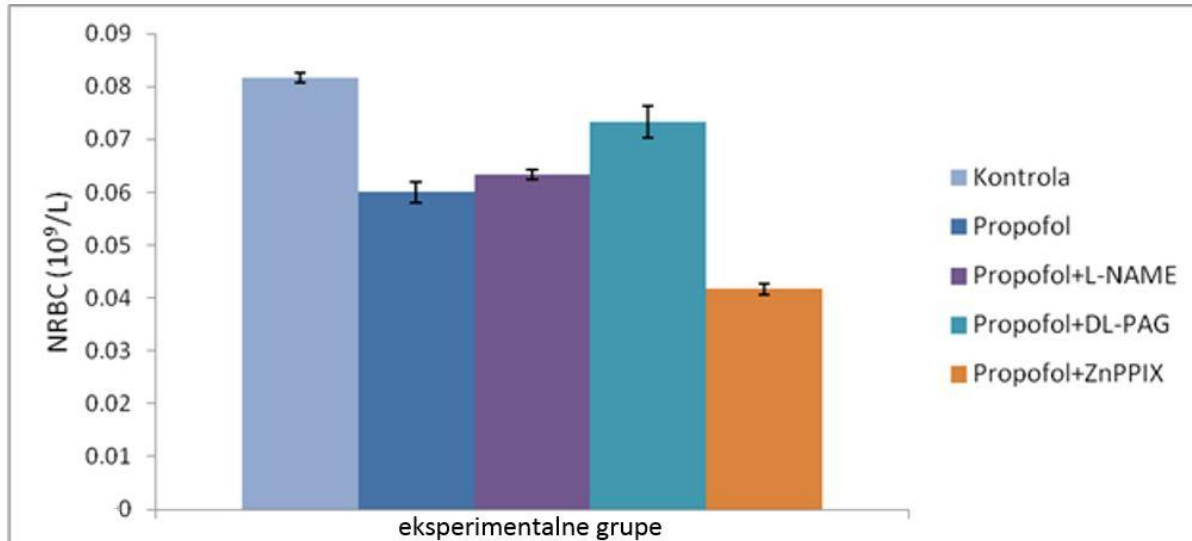
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,989					
ketamin	,616	,210				
etomidat	,375	,096	1,000			
propofol + L-NAME	,906	,498	,998	,962		
propofol + DL-PAG	1,000	,995	,557	,325	,871	
propofol + ZnPPIX	,991	,769	,952	,806	,999	,983

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 8.

4.2.9 Ukupan broj eritroblasta (NRBC)



Slika 25. NRBC pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 26. NRBC pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

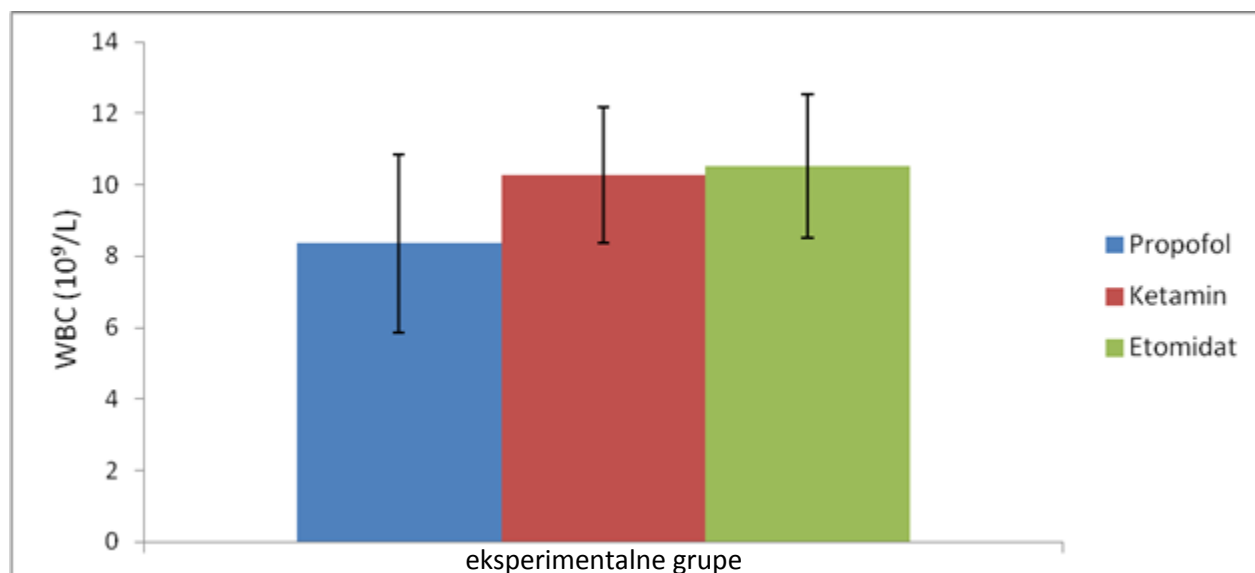
Tabela 9. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti NRBC u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,019$; $p=0,429$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 9. Međugrupna poređenja po NRBC

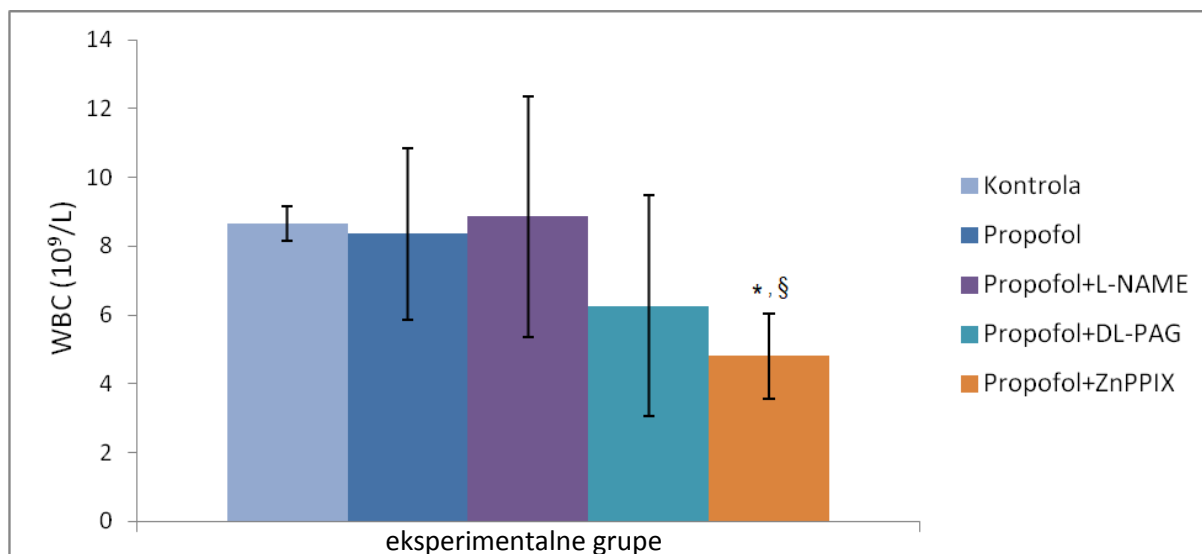
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,873					
ketamin	,987	,999				
etomidat	,976	1,000	1,000			
propofol + L-NAME	,938	1,000	1,000	1,000		
propofol + DL-PAG	,999	,987	1,000	1,000	,997	
propofol + ZnPPIX	,277	,938	,728	,782	,873	,549

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 9.

4.2.10 Ukupan broj leukocita (WBC)



Slika 27. Ukupan broj leukocita u krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 28. Ukupan broj leukocita u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. kontrola; § $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME

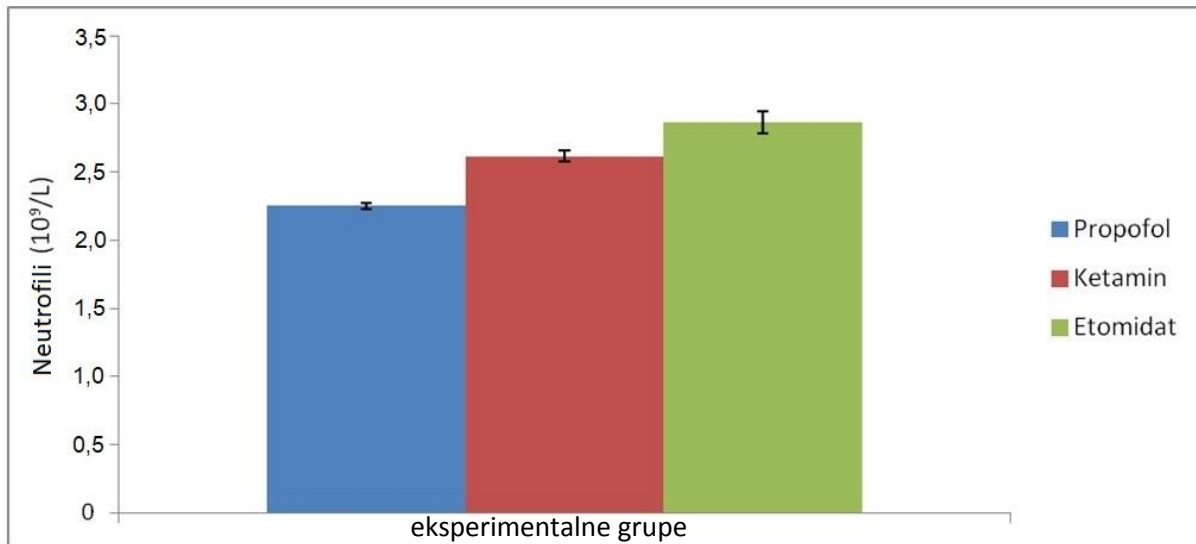
Tabela 10. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti WBC u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=5,951$; $p<0,001$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a *post hoc* testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 10. Međugrupna poređenja po WBC

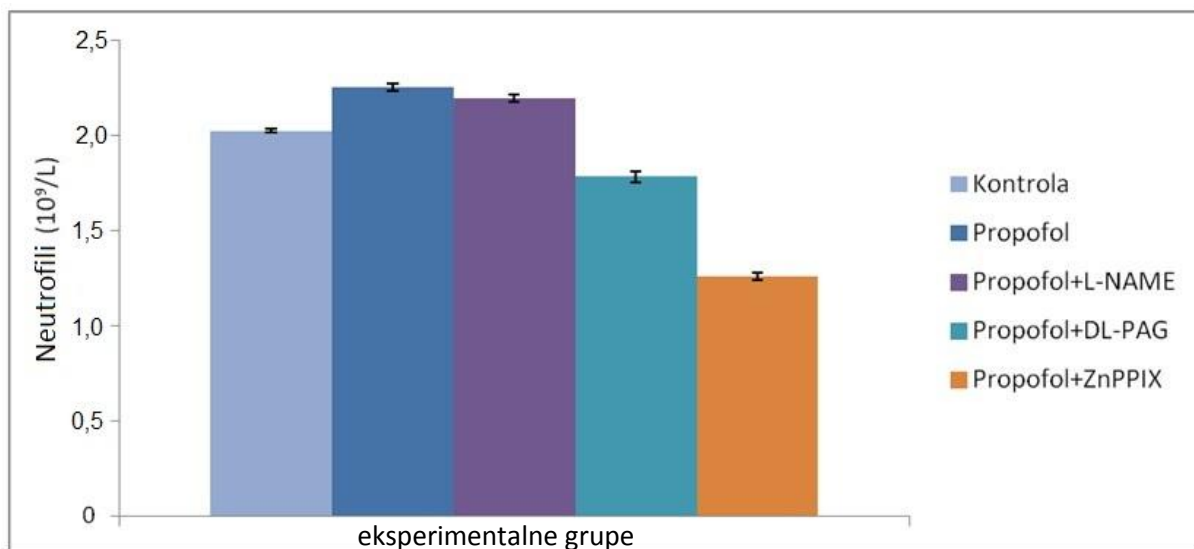
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	,829	,691				
etomidat	,709	,553	1,000			
propofol + L-NAME	1,000	1,000	,899	,801		
propofol + DL-PAG	,433	,588	,030	,017	,340	
propofol + ZnPPIX	,040	,071	,001	,001	,027	,881

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 10. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između propofol + ZnPPIX u odnosu na kontrolu i propofol + L-NAME grupu.

4.2.11 Ukupan broj neutrofila



Slika 29. Ukupan broj neutrofila u krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 30. Ukupan broj neutrofila u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPiX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

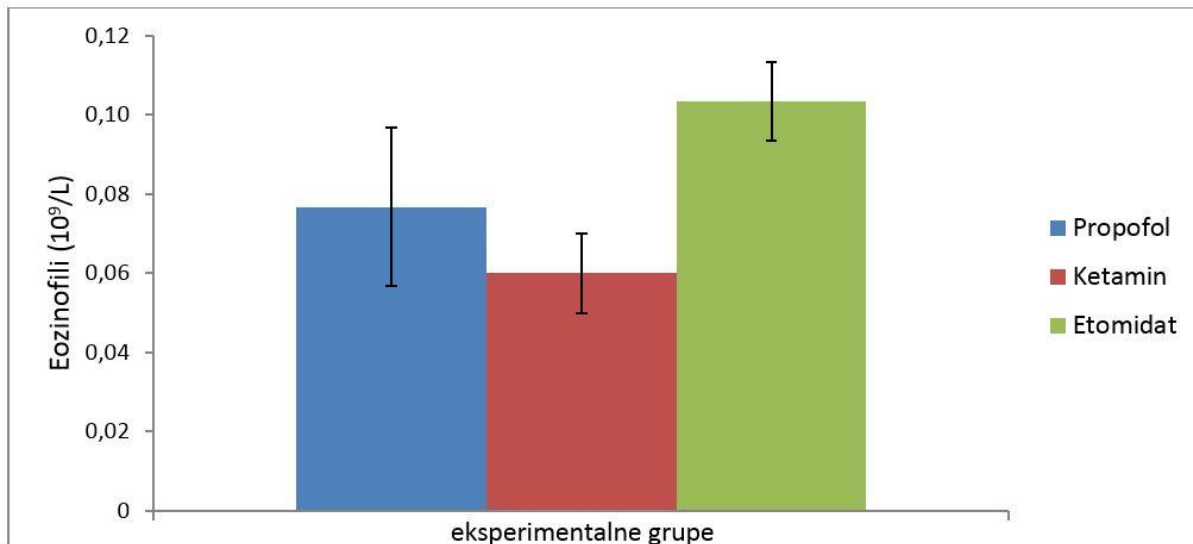
Tabela 11. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti ukupnog broja neutrofila u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=4,989$; $p<0,01$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a *post hoc* testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 11. Međugrupna poređenja po neutrofilima

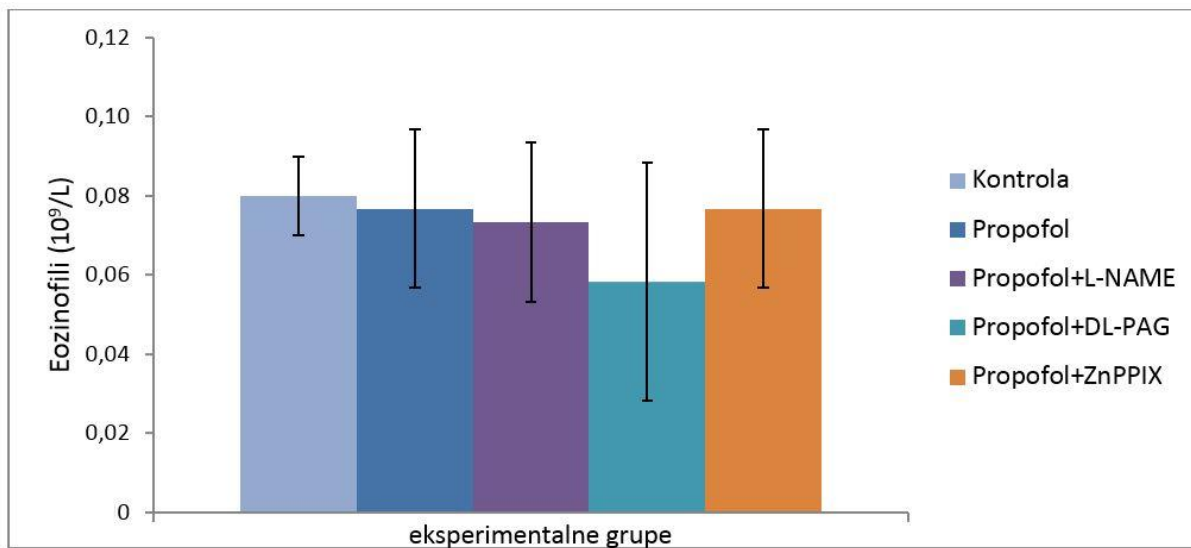
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,993					
ketamin	,584	,929				
etomidat	,186	,534	,988			
propofol + L-NAME	,999	1,000	,871	,433		
propofol + DL-PAG	,990	,798	,197	,038	,875	
propofol + ZnPPIX	,283	,074	,005	,001	,106	,711

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 11. Međutim, iz tabele vidimo da nema značajne razlike između propofola, ketamina i etomidata, kao ni između grupa sa propofolom i inhibitorima gasotransmitera.

4.2.12 Ukupan broj eozinofila



Slika 31. Ukupan broj eozinofila u krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 32. Ukupan broj eozinofila u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

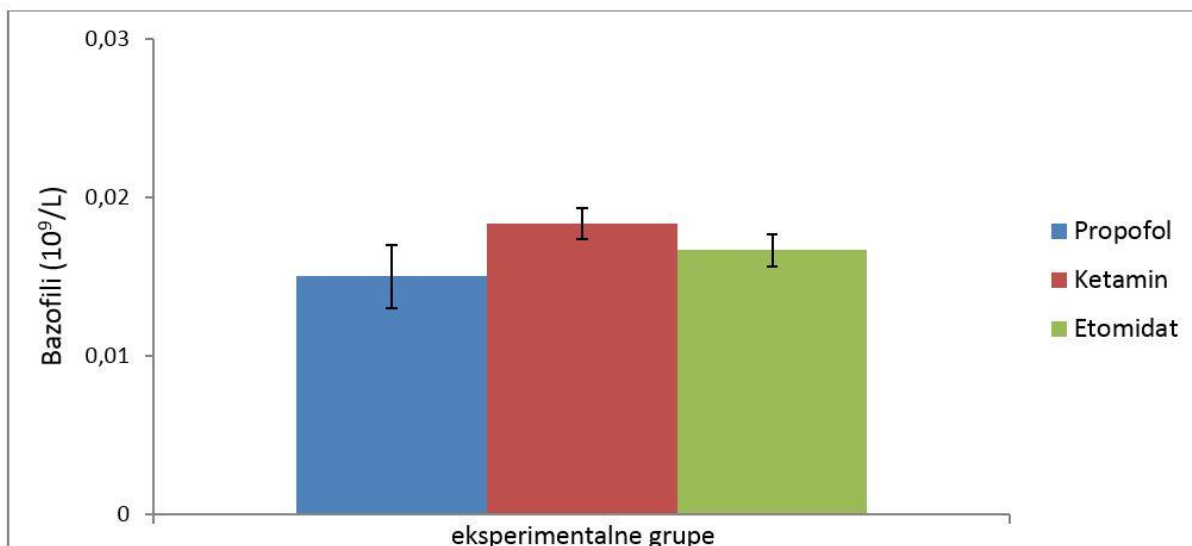
Tabela 12. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti ukupnog broja eozinofila u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,785$; $p=0,131$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 12. Međugrupna poređenja po eozinofilima

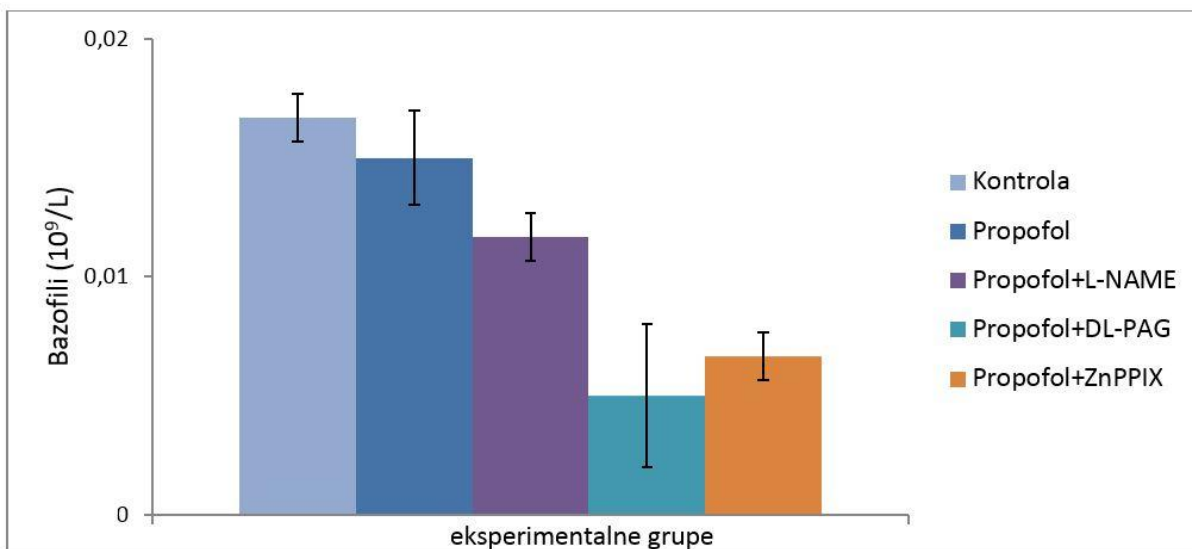
(I) Grupa	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	,863	,937				
etomidat	,756	,628	,118			
propofol + L-NAME	1,000	1,000	,978	,495		
propofol + DL-PAG	,813	,904	1,000	,094	,961	
propofol + ZnPPIX	1,000	1,000	,937	,628	1,000	,904

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između ispitivanih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 12.

4.2.13 Ukupan broj bazofila



Slika 33. Ukupan broj bazofila u krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 34. Ukupan broj bazofila u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

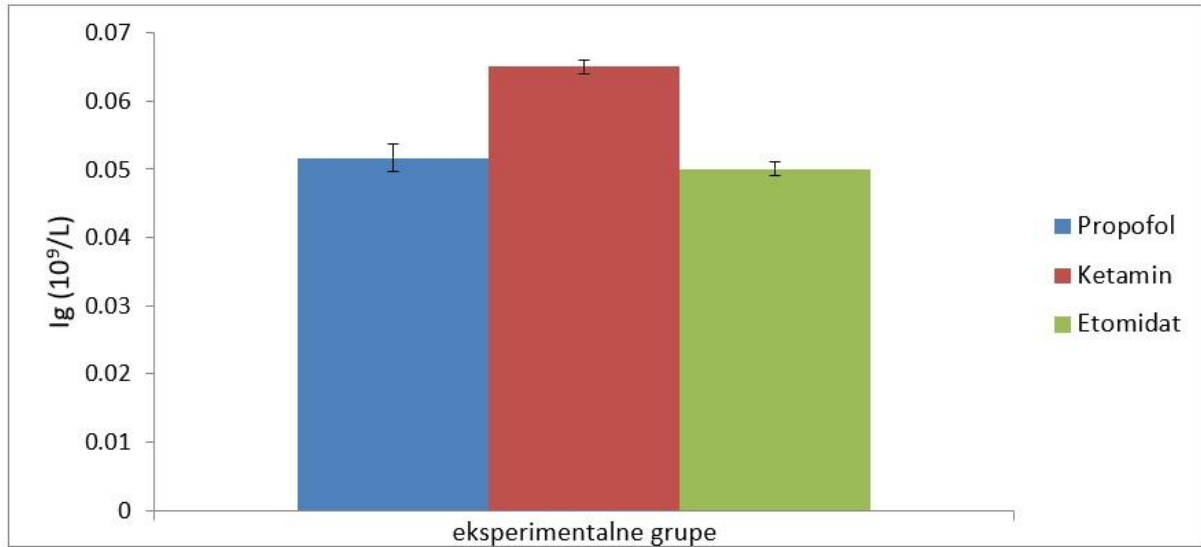
Tabela 13. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti ukupnog broja bazofila u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=3,095$; $p<0,05$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a *post hoc* testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 13. Međugrupna poređenja po bazofilima

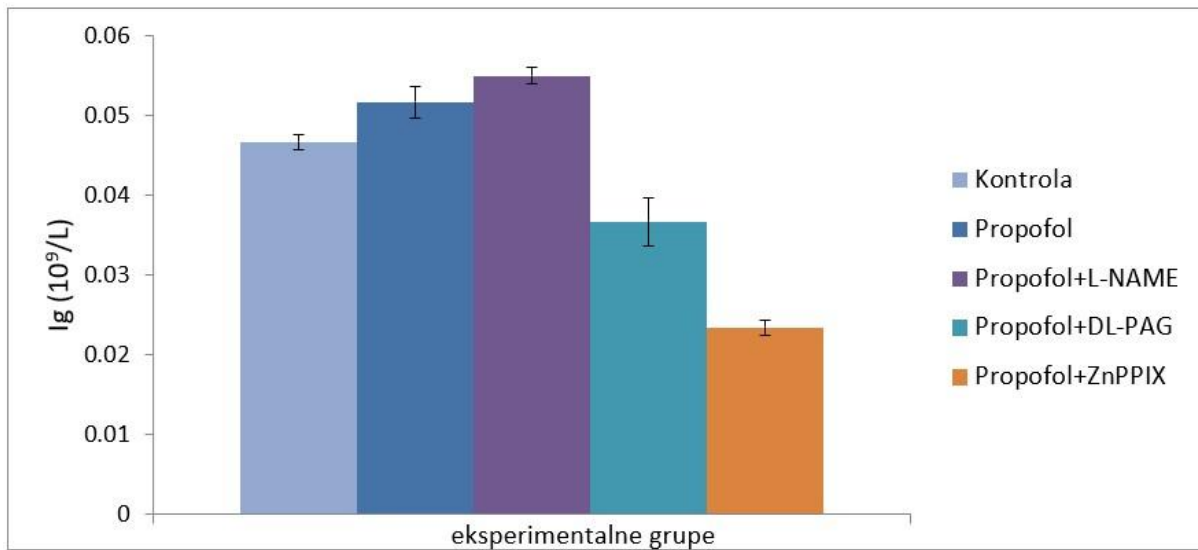
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	1,000	,984				
etomidat	1,000	1,000	1,000			
propofol + L-NAME	,895	,984	,695	,895		
propofol + DL-PAG	,112	,241	,046	,112	,695	
propofol + ZnPPIX	,241	,447	,112	,241	,895	1,000

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 13. Međutim, iz tabele vidimo da nema značajne razlike između propofola, ketamina i etomidata, kao ni između grupa sa propofolom i inhibitorima gasotransmitera.

4.2.14 Ukupan broj nezrelih granulocita (“immature granulocytes” – Ig)



Slika 35. Ukupan broj Ig ćelija u krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 36. Ukupan broj Ig ćelija u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

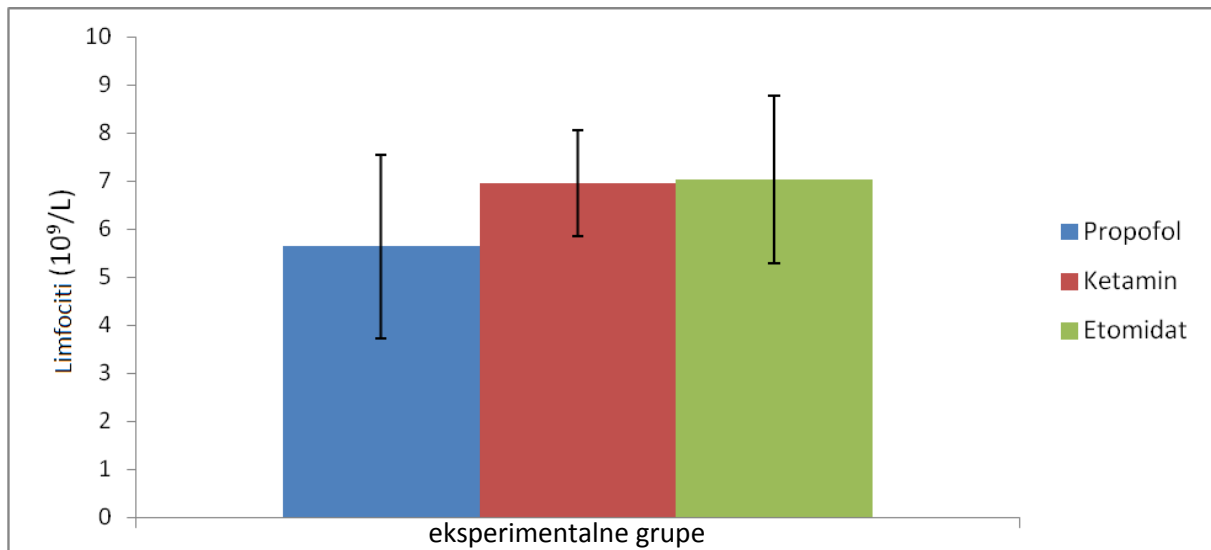
Tabela 14. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti Ig ćelija u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=2,377$; $p=0,05$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a *post hoc* testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 14. Međugrupna poređenja po Ig

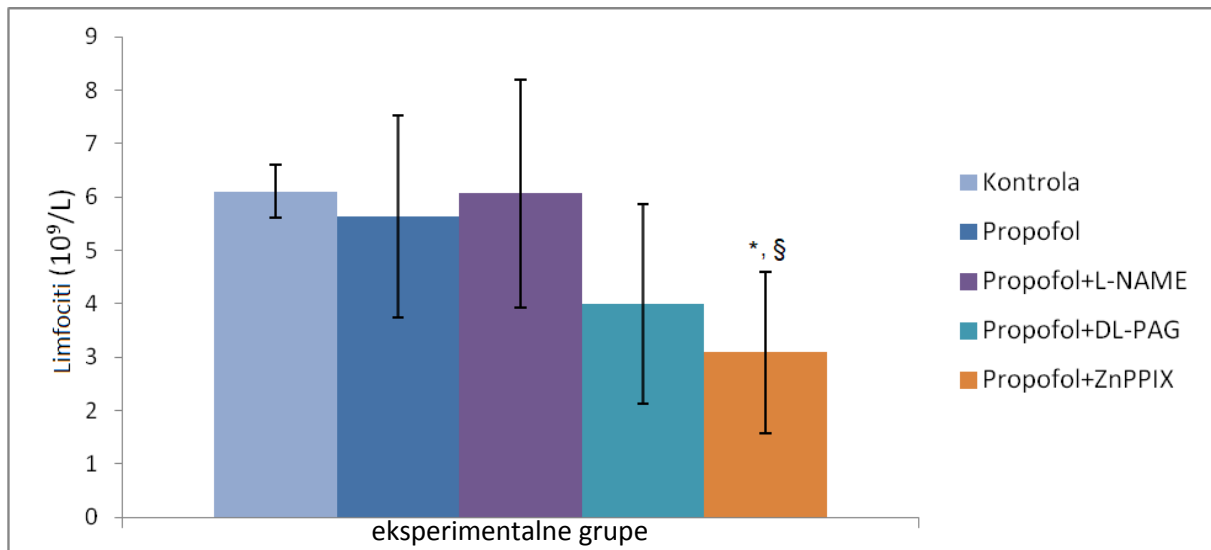
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	,751	,930				
etomidat	1,000	1,000	,883			
propofol + L-NAME	,993	1,000	,982	1,000		
propofol + DL-PAG	,982	,883	,274	,930	,751	
propofol + ZnPPIX	,499	,274	,027	,341	,168	,930

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 14. Međutim, iz tabele vidimo da nema značajne razlike između propofola, ketamina i etomidata, kao ni između grupa sa propofolom i inhibitorima gasotransmitera.

4.2.15 Ukupan broj limfocita



Slika 37. Ukupan broj limfocita u krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 38. Ukupan broj limfocita u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPiX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. kontrola; § $p < 0,05$ vs propofol+L-NAME

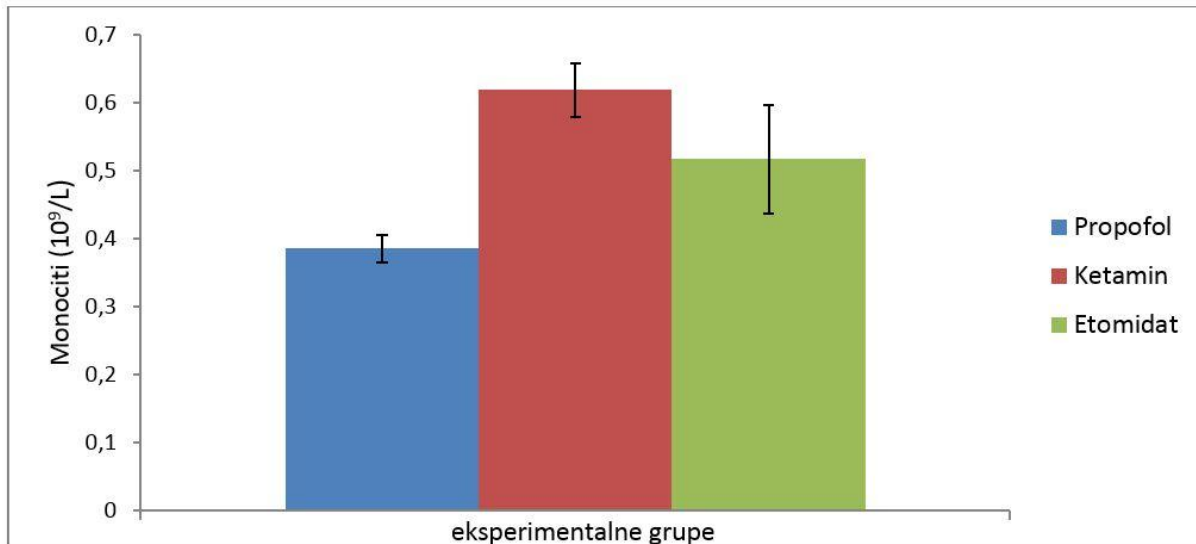
Tabela 15. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti ukupnog broja limfocita u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=4,888$; $p<0,01$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a *post hoc* testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 15. Međugrupna poređenja po limfocitima

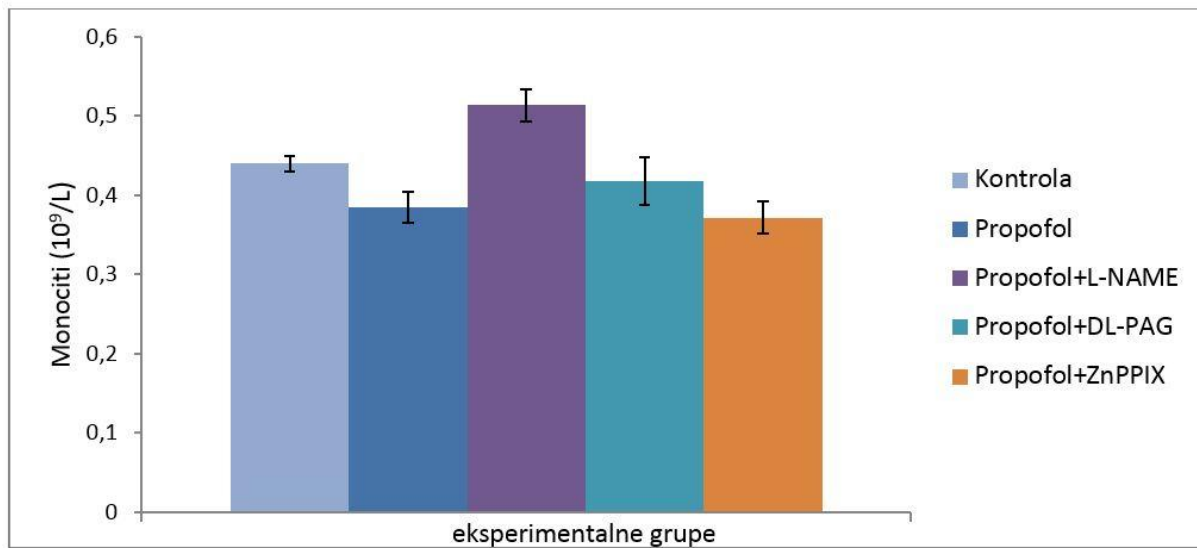
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,999					
ketamin	,970	,803				
etomidat	,956	,763	1,000			
propofol + L-NAME	1,000	,999	,963	,948		
propofol + DL-PAG	,314	,606	,051	,043	,334	
propofol + ZnPPIX	,044	,131	,004	,003	,048	,958

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 15. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između propofol + ZnPPIX u odnosu na kontrolu i propofol + L-NAME grupu.

4.2.16 Ukupan broj monocita



Slika 39. Ukupan broj monocita krvi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 40. Ukupan broj monocita u krvi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

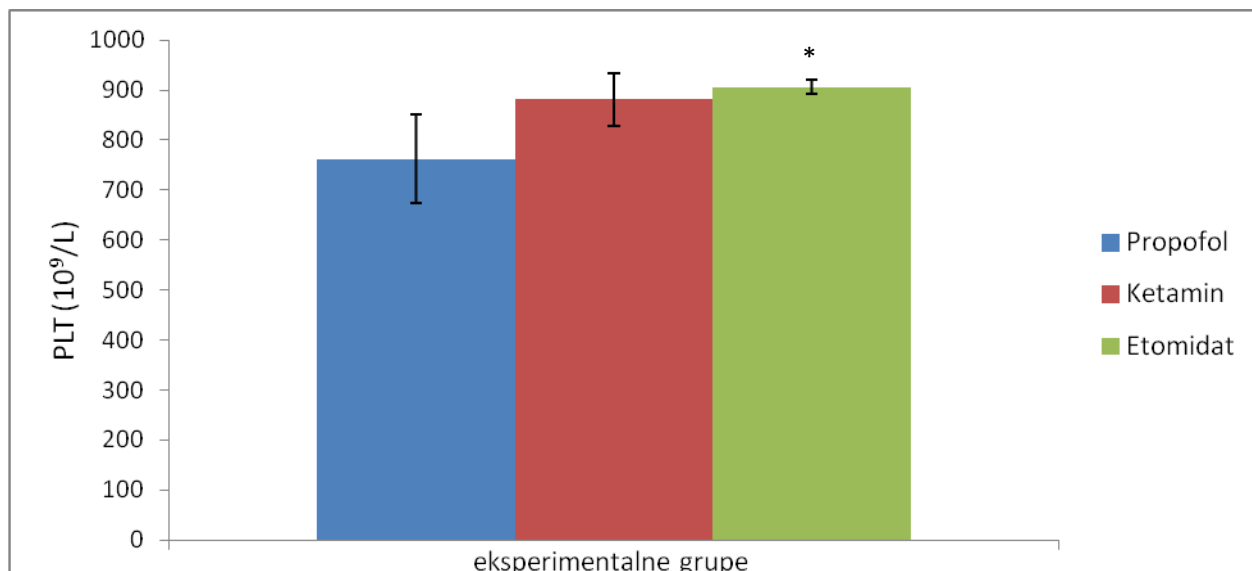
Tabela 16. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti ukupnog broja monocita u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=0,459$; $p=0,834$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 16. Međugrupna poređenja po monocitima

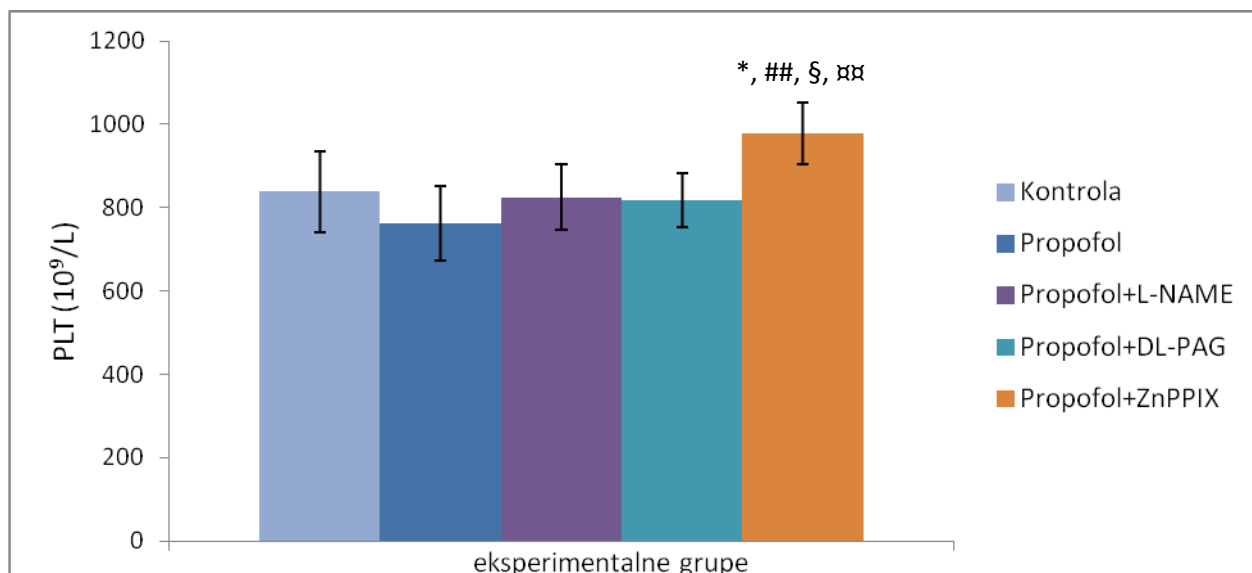
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	,957	,860				
etomidat	1,000	,991	,998			
propofol + L-NAME	1,000	,992	,997	1,000		
propofol + DL-PAG	1,000	1,000	,927	,998	,998	
propofol + ZnPPIX	1,000	1,000	,827	,985	,986	1,000

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 16.

4.2.17 Ukupan broj trombocita (PLT)



Slika 41. PLT pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. propofol



Slika 42. PLT pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. kontrola; ## $p < 0,01$ vs. propofol; § $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME; ¤¤ $p < 0,01$ vs. propofol+ DL-PAG

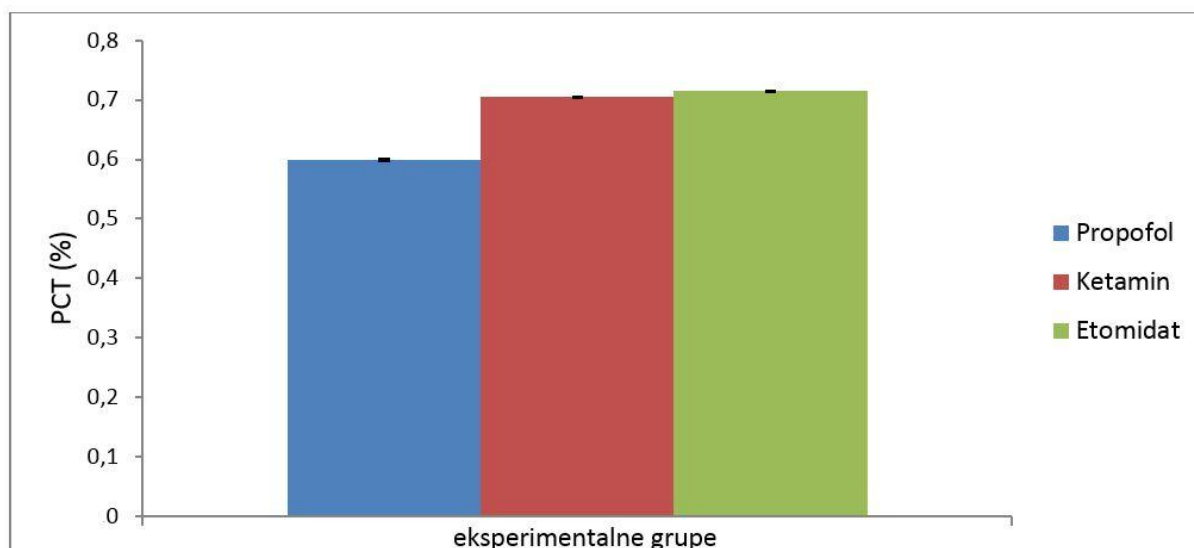
Tabela 17. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti PLT u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=5,484$; $p<0,01$) i Tukey *post hoc* analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a *post hoc* testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 17. Međugrupna poređenja po PLT

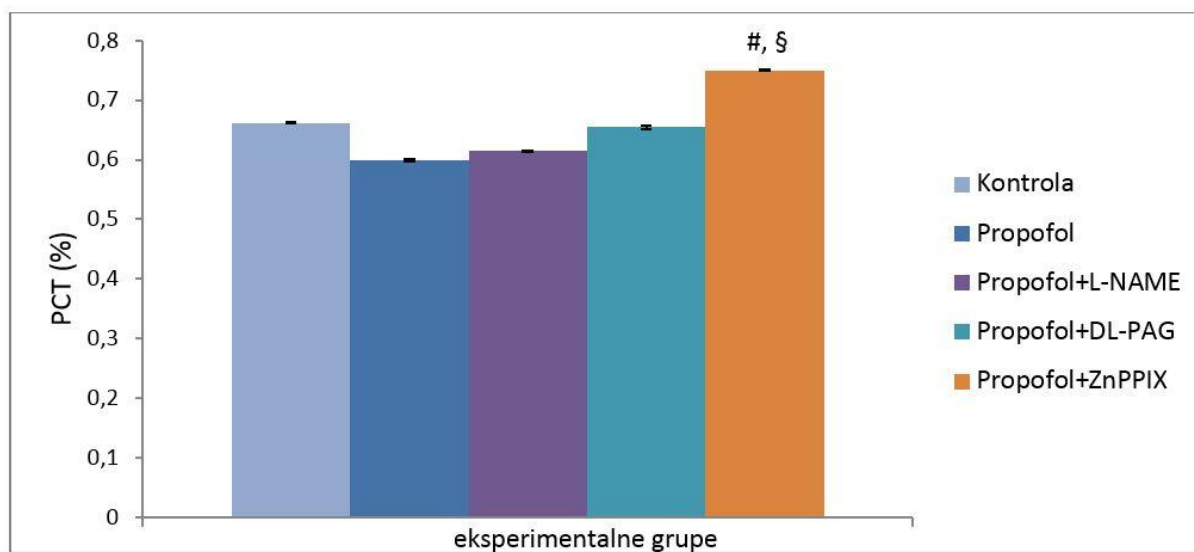
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,548					
ketamin	,949	,099				
etomidat	,683	,025	,997			
propofol + L-NAME	1,000	,746	,834	,481		
propofol + DL-PAG	,999	,832	,749	,385	1,000	
propofol + ZnPPIX	,034	,000	,284	,631	,015	,010

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 17. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između propofola i etomidata, propofol + ZnPPIX u odnosu na kontrolu, propofol, propofol + L-NAME i propofol + DL-PAG grupe.

4.2.18 Zapreminski udeo trombocita u jedinici pune krvi (PCT)



Slika 43. PCT pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 44. PCT pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). # $p < 0,05$ vs. propofol; § $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME

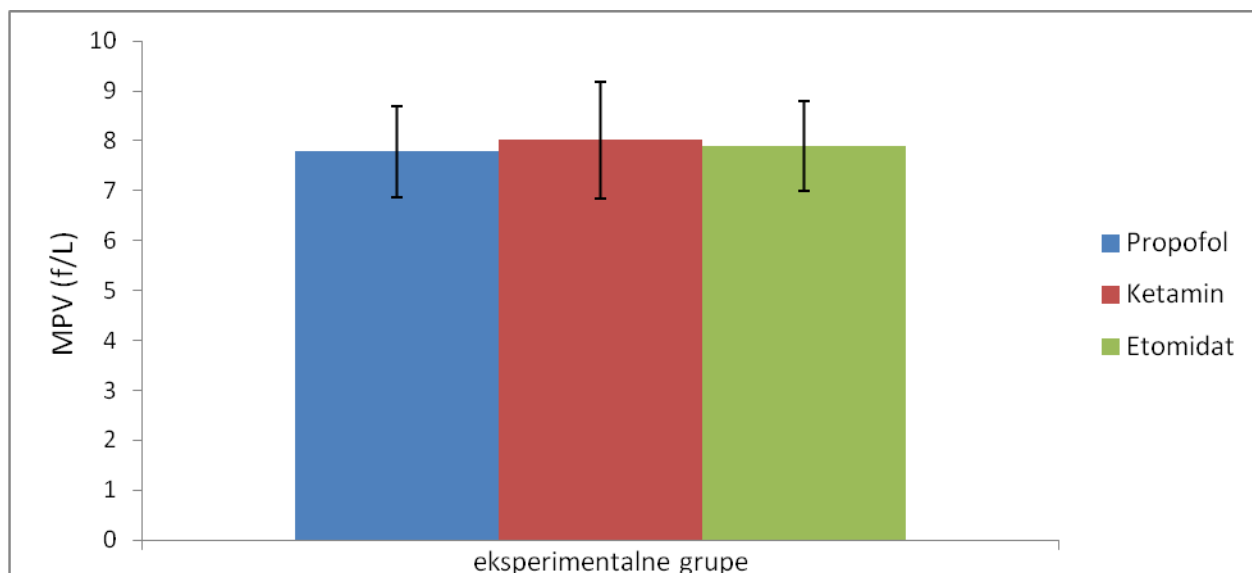
Tabela 18. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti PCT u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=3,578$; $p=0,007$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 18. Međugrupna poređenja po PCT

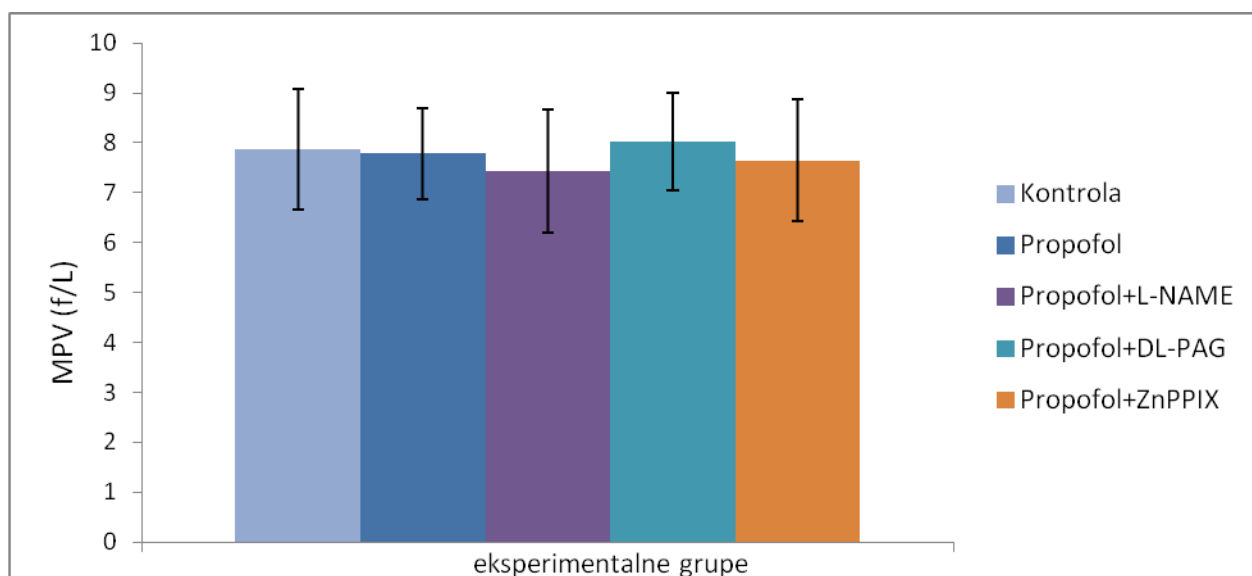
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,718					
ketamin	,937	,157				
etomidat	,848	,095	1,000			
propofol + L-NAME	,912	1,000	,325	,214		
propofol + DL-PAG	1,000	,808	,882	,765	,956	
propofol + Zn PPIX	,347	,012	,925	,977	,034	,266

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 18. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između propofol + ZnPPIX u odnosu na propofol i propofol + L-NAME grupe.

4.2.19 Srednji volumen trombocita (MPV)



Slika 45. MPV pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 46. MPV pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

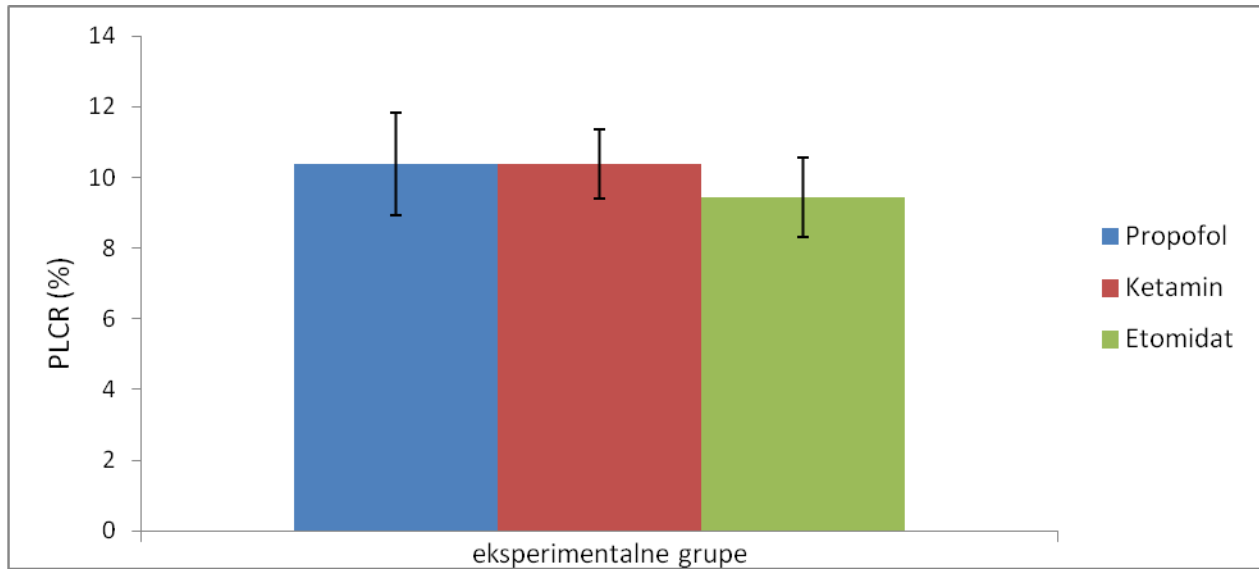
Tabela 19. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti MPV u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=2,178$; $p=0,069$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 19. Međugrupna poređenja po MPV

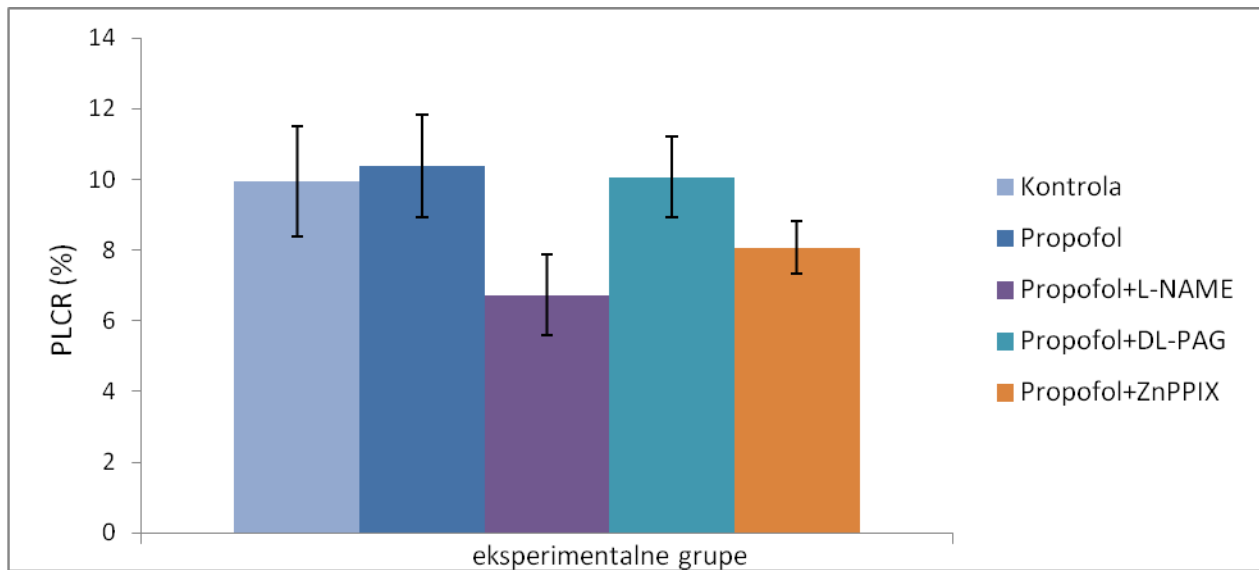
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	,989	,910				
etomidat	1,000	,997	,997			
propofol + L-NAME	,362	,611	,092	,279		
propofol + DL-PAG	,982	,880	1,000	,994	,077	
propofol + Zn PPIX	,935	,994	,559	,880	,935	,507

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 19.

4.2.20 Procenat trombocita većeg prečnika od normalnih (PLCR)



Slika 47. PLCR pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 48. PLCR pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

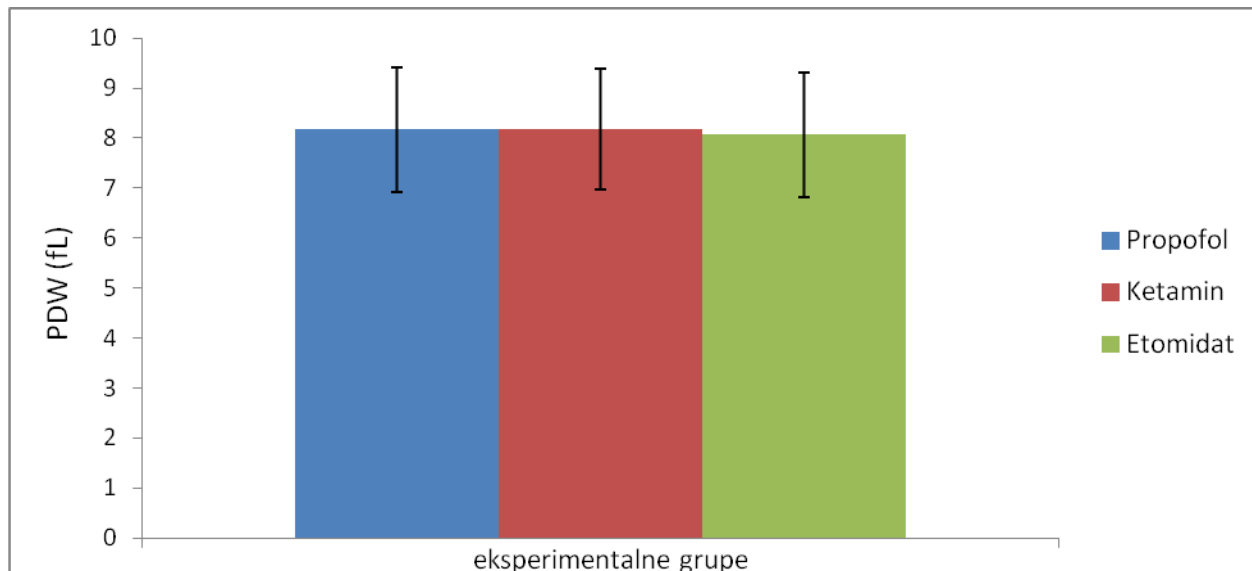
Tabela 20. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti PLCR u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,567$; $p=0,186$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 20. Međugrupna poređenja po PLCR

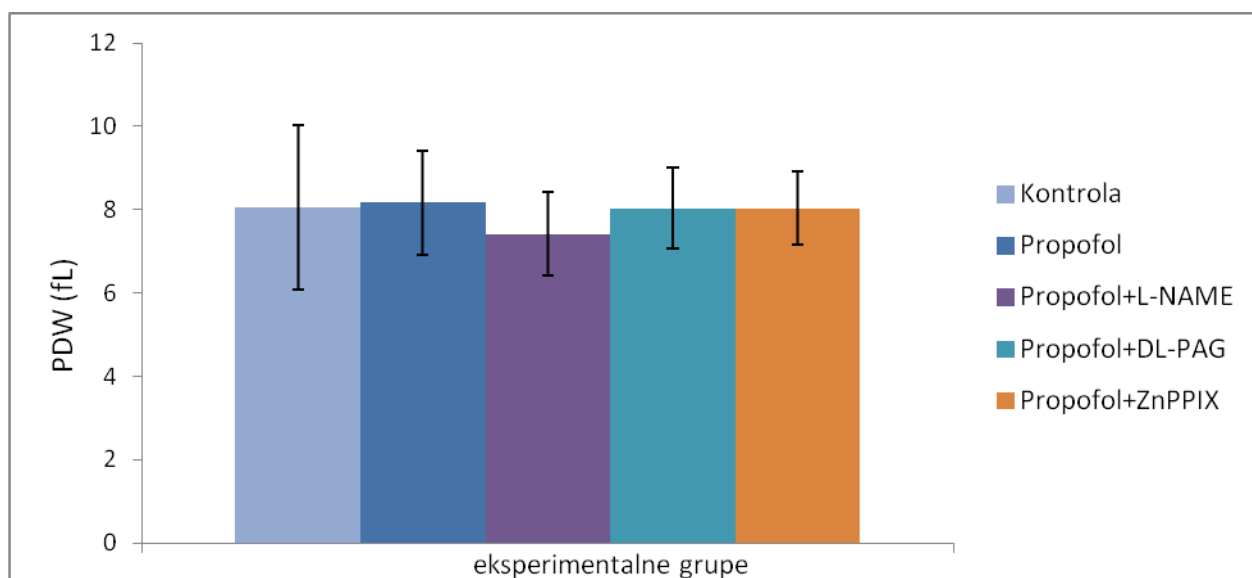
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,995					
ketamin	1,000	,964				
etomidat	1,000	1,000	,995			
propofol + L-NAME	,323	,708	,193	,529		
propofol + DL-PAG	1,000	,991	1,000	,999	,284	
propofol + Zn PPIX	,854	,995	,694	,964	,968	,816

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 20.

4.2.21 Širina distribucije volumena trombocita (PDW)



Slika 49. PDW pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 50. PDW pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

Tabela 21. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti PDW u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,613$; $p=0,173$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 21. Međugrupna poređenja po PDW

(I) Grupa	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,897					
ketamin	1,000	,700				
etomidat	1,000	,876	1,000			
propofol + L-NAME	,357	,960	,181	,327		
propofol + DL-PAG	1,000	,917	,999	1,000	,388	
propofol + Zn PPIX	1,000	,917	,999	1,000	,388	1,000

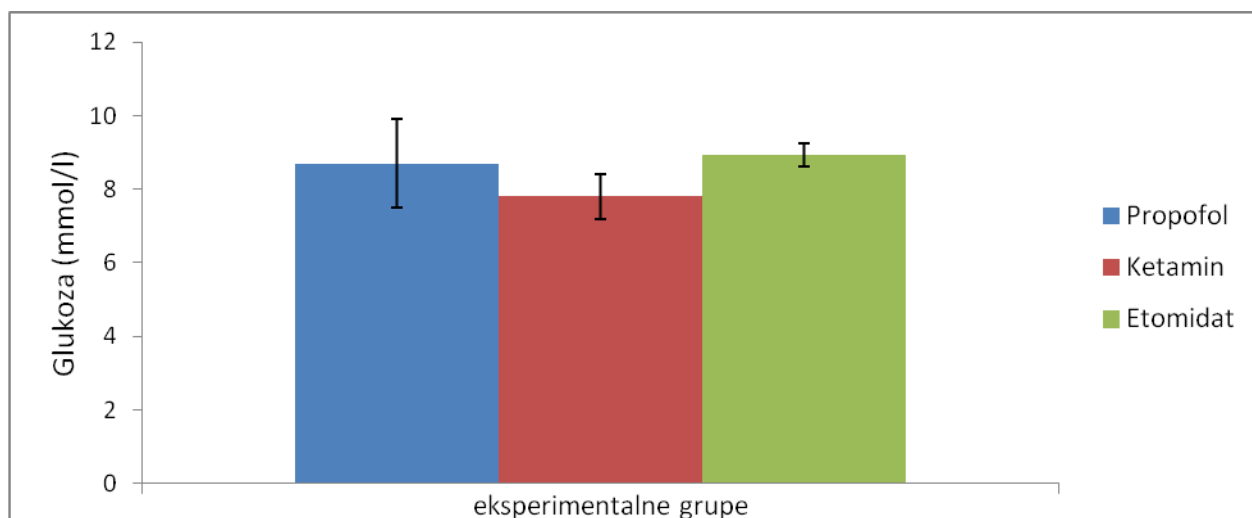
Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 21.

4.3 VREDNOSTI BIOHEMIJSKIH PARAMETARA

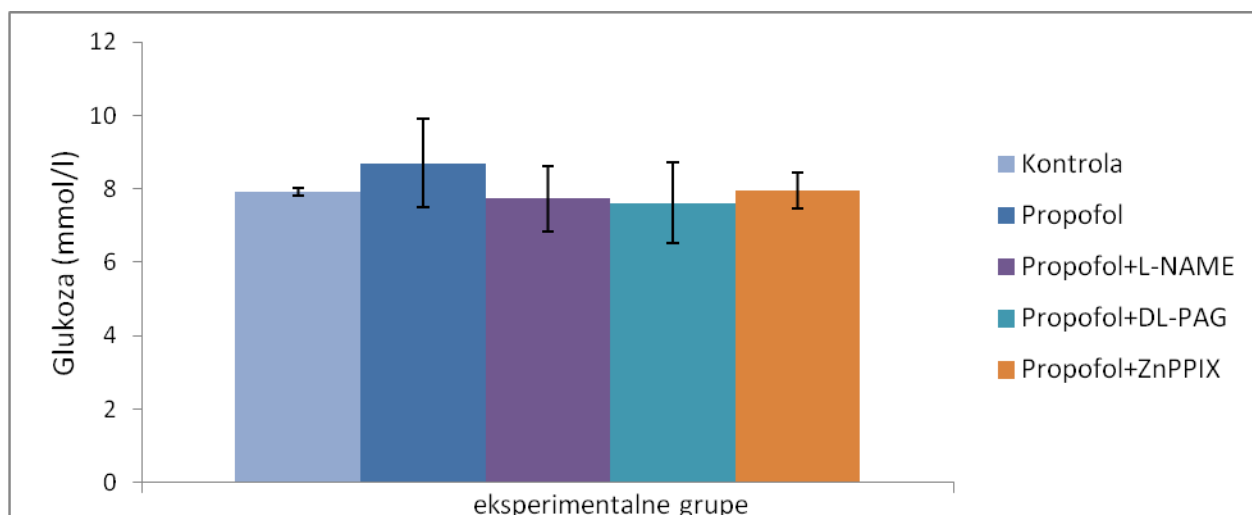
Rezultati biohemijskih parametara u ispitivanim grupama prikazani su na slikama 51-94 i tabelama 22-43 kroz sledeće izmerene vrednosti: glukoza, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, ukupni proteini, albumini, ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, troponin T visoke senzitivnosti, homocistein, folati, vitamin B₁₂, fibrinogen, von Vilebrand faktor, D-dimer, i aktivnosti enzima: aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, laktat dehidrogenaza, alkalna fosfataza i alfa amilaze.

U odnosu na testirane biohemijske parametre rezultati ovog istraživanja nisu pokazali signifikantne promene u vrednostima glikemije, uree, mokraćne kiseline, ukupnih proteina, triglicerida, homocisteina, vitamina B₁₂, vWF i aktivnosti enzima AST. Statistički značajne razlike su registrovane u vrednostima kreatinina, albumina, ukupnog holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola, hsTnT, folata, fibrinogena, D-dimera, i aktivnosti enzima: ALT, LDH, ALP i alfa amilaze.

4.3.1 Koncentracija glukoze



Slika 51. Koncentracija glukoze kod pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($\bar{X} \pm \text{SEM}$).



Slika 52. Koncentracija glukoze kod pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

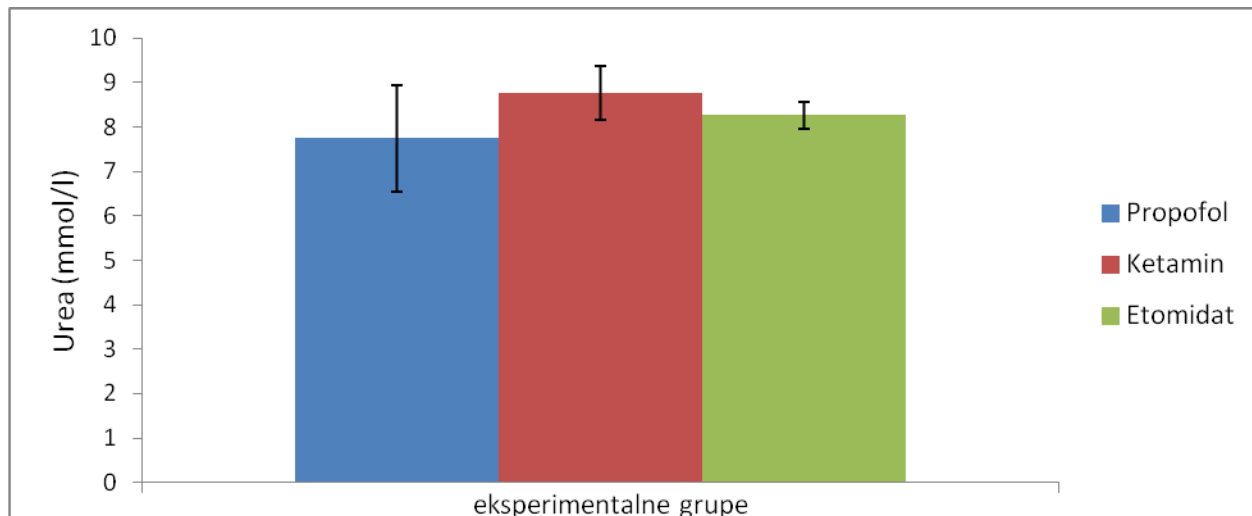
Tabela 22. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti glikemije u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,237$; $p=0,312$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 22. Međugrupna poređenja po glikozi

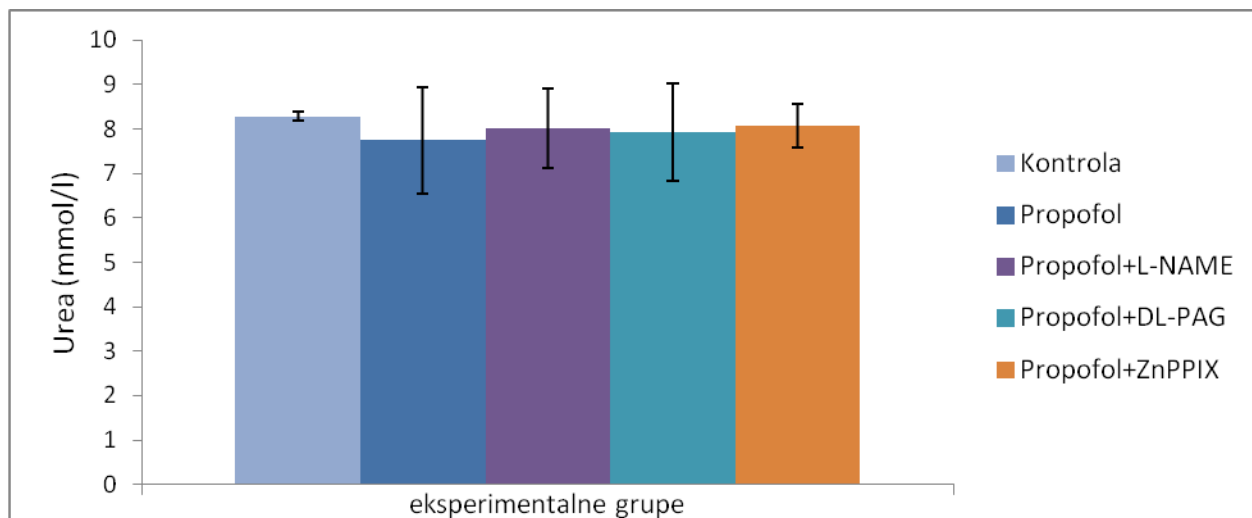
(I) Grupa	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,885					
ketamin	1,000	,835				
etomidat	,701	1,000	,640			
propofol + L-NAME	1,000	,746	1,000	,523		
propofol + DL-PAG	,999	,637	1,000	,413	1,000	
propofol + Zn PPIX	1,000	,904	1,000	,732	1,000	,998

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 22.

4.3.2 Koncentracija uree



Slika 53. Koncentracija uree u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 54. Koncentracija uree u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

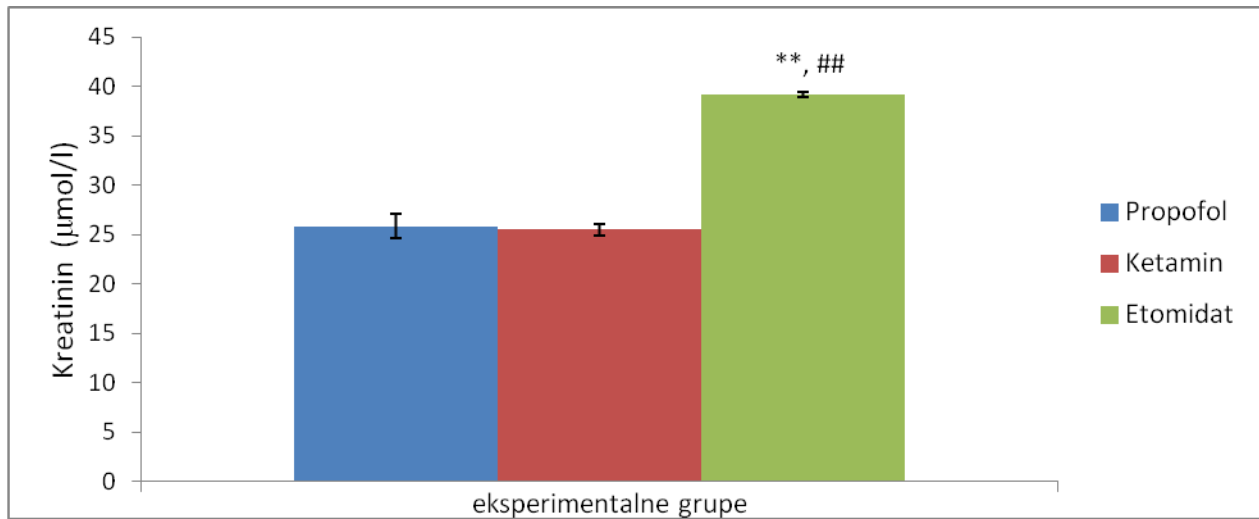
Tabela 23. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti uree u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,256$; $p=0,303$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 23. Međugrupna poređenja po urei

	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,851					
ketamin	,901	,205				
etomidat	1,000	,869	,886			
propofol + L-NAME	,995	,995	,547	,996		
propofol + DL-PAG	,978	,999	,423	,983	1,000	
propofol + ZnPPIX	,998	,987	,624	,999	1,000	1,000

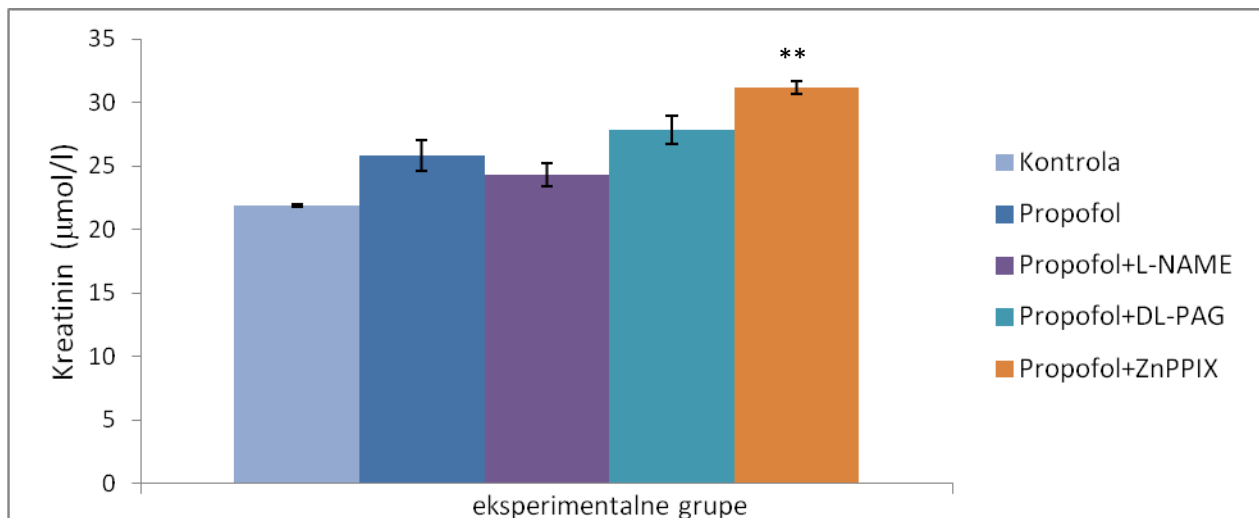
Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 23.

4.3.3 Koncentracija kreatinina



Slika 55. Koncentracija kreatinina u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

** $p < 0,01$ vs. propofol; ## $p < 0,01$ vs. ketamin



Slika 56. Koncentracija kreatinina u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. kontrola

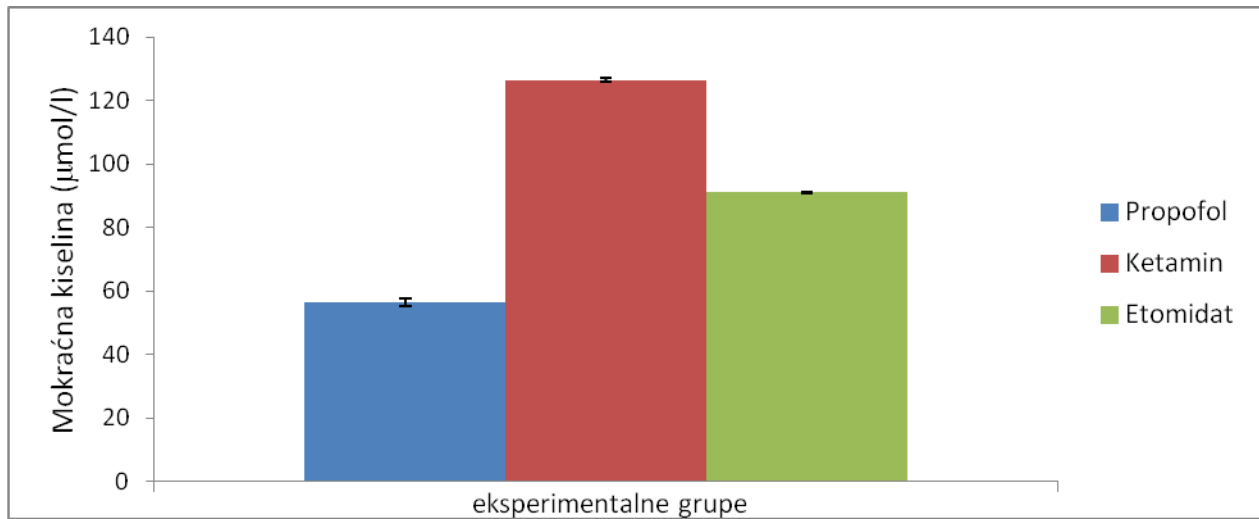
Tabela 24. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti kreatinina u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=12,995$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 24. Međugrupna poređenja po kreatininu

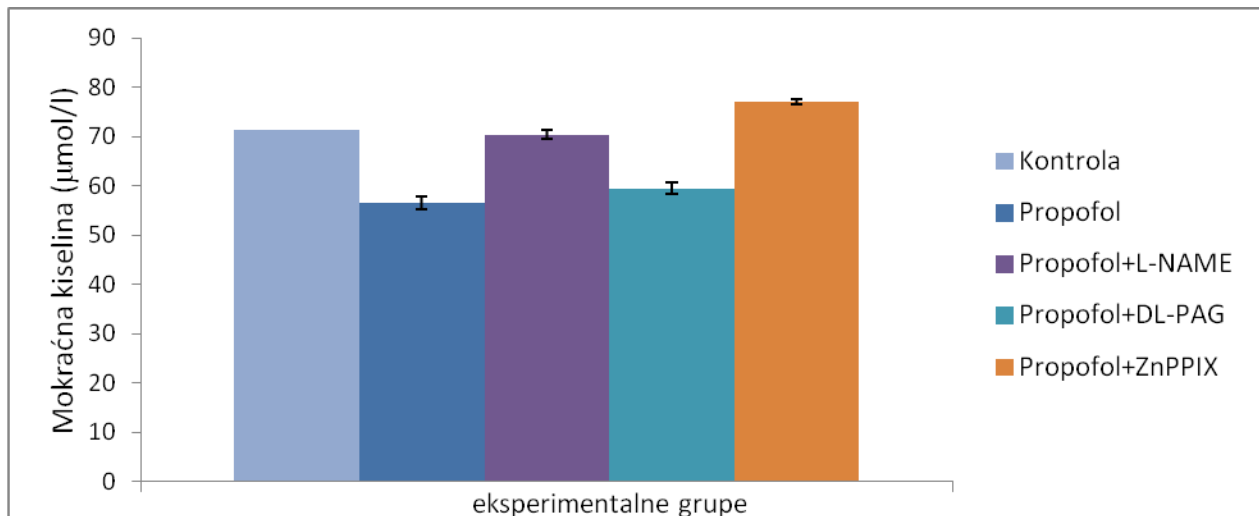
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,570					
ketamin	,664	1,000				
etomidat	,000	,000	,000			
propofol + L-NAME	,920	,994	,998	,000		
propofol + DL-PAG	,137	,972	,941	,000	,710	
propofol + ZnPPIX	,003	,241	,183	,017	,061	,753

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 24. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između etomidata u odnosu na propofol i ketamin grupe, kao i između propofol + ZnPPIX u odnosu na kontrolnu grupu.

4.3.4 Koncentracija mokraćne kiseline



Slika 57. Koncentracija mokraćne kiseline u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 58. Koncentracija mokraćne kiseline u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPiX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

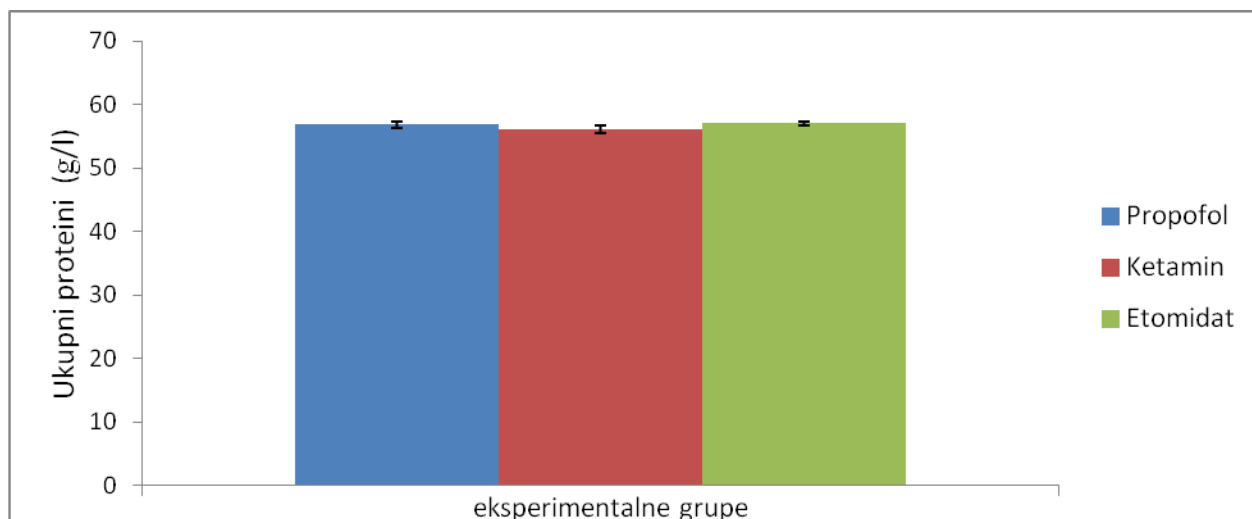
Tabela 25. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti mokraćne kiseline u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=0,914$; $p=0,496$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 25. Međugrupna poređenja po mokraćnoj kiselini

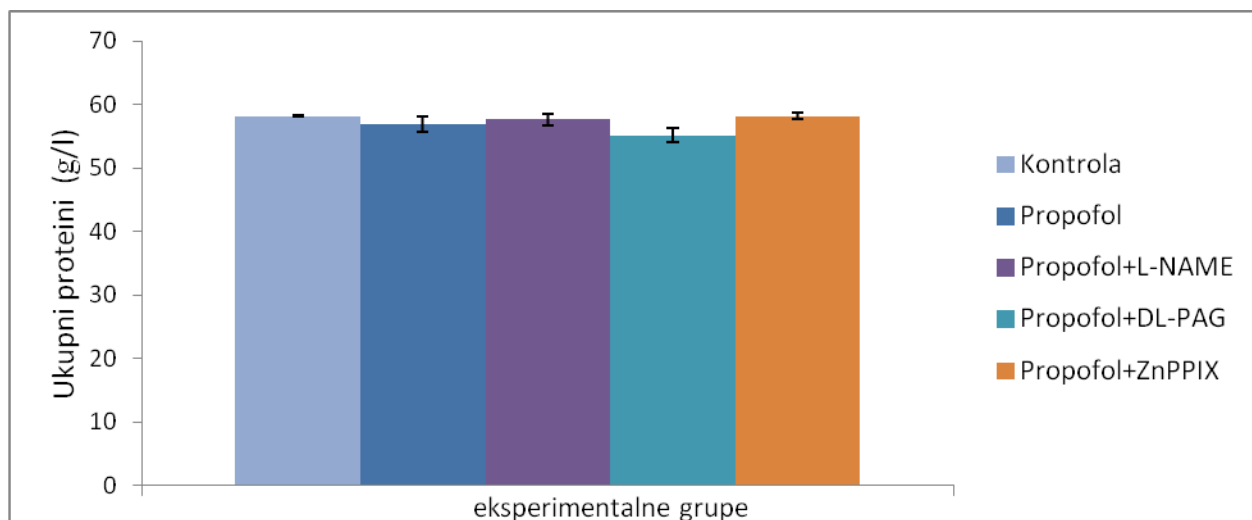
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	1,000					
ketamin	,707	,444				
etomidat	,998	,955	,950			
propofol + L-NAME	1,000	1,000	,690	,997		
propofol + DL-PAG	1,000	1,000	,496	,971	1,000	
propofol + ZnPPIX	1,000	,997	,798	1,000	1,000	,999

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 25.

4.3.5 Koncentracija ukupnih proteina



Slika 59. Koncentracija ukupnih proteina u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 60. Koncentracija ukupnih proteina u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

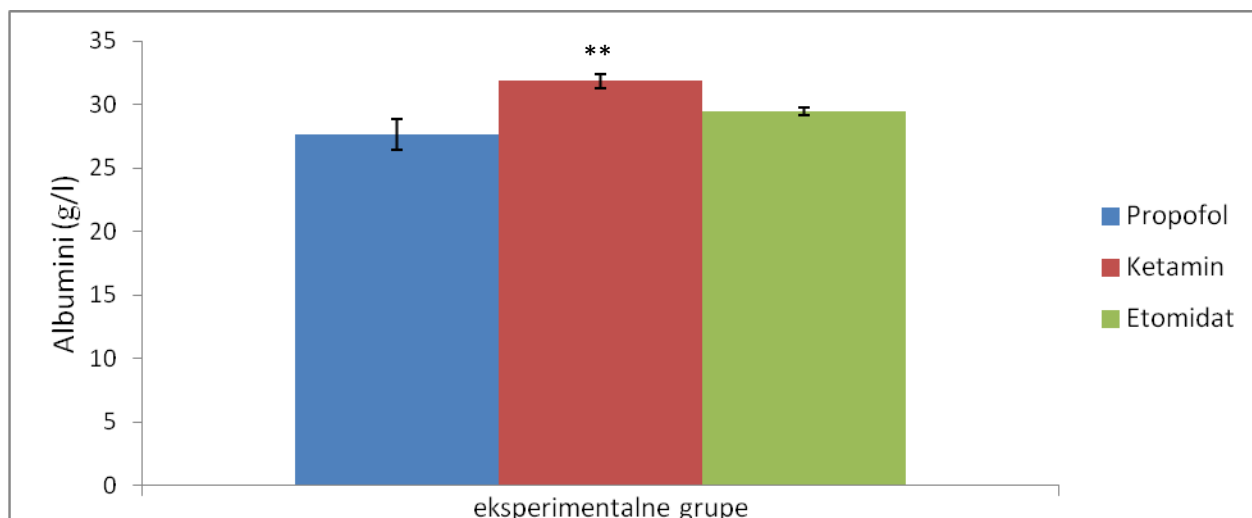
Tabela 26. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti ukupnih proteina u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=0,616$; $p=0,716$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 26. Međugrupna poređenja po ukupnim proteinima

	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,993					
ketamin	,948	1,000				
etomidat	,997	1,000	1,000			
propofol + L-NAME	1,000	1,000	,987	1,000		
propofol + DL-PAG	,734	,979	,999	,966	,864	
propofol + ZnPPIX	1,000	,993	,948	,997	1,000	,734

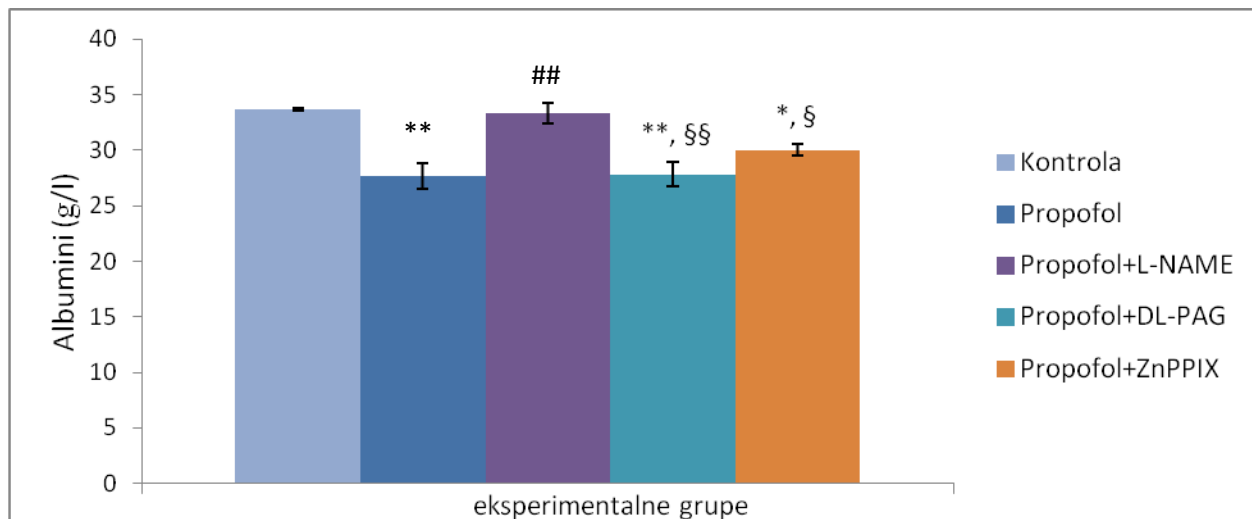
Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 26.

4.3.6 Koncentracija albumina



Slika 61. Koncentracija albumina u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

** $p < 0,01$ vs. propofol



Slika 62. Koncentracija albumina u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. kontrola; ** $p < 0,01$ vs. kontrola; ## $p < 0,01$ vs. propofol; § $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME; §§ $p < 0,01$ vs. propofol+L-NAME

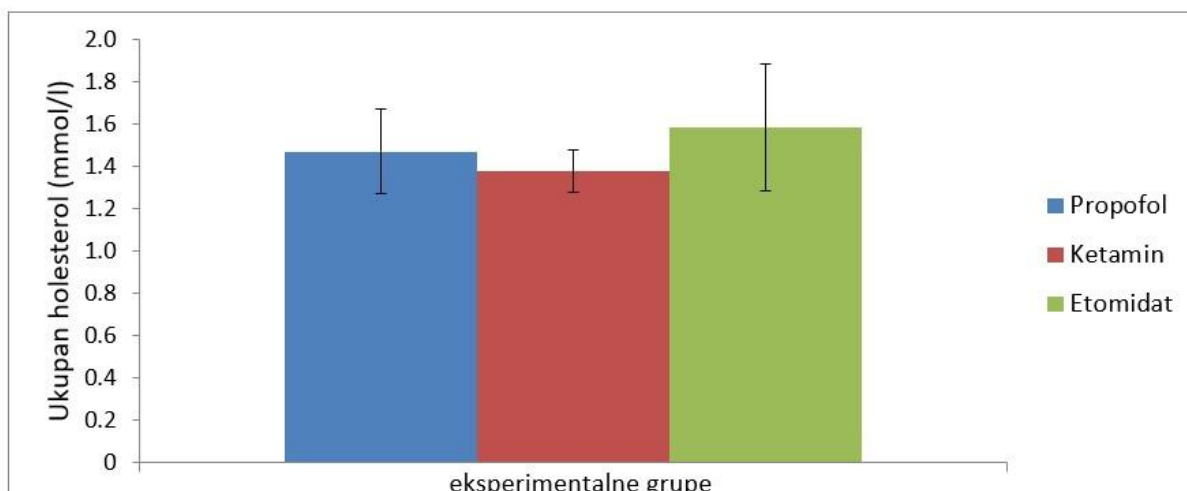
Tabela 27. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti albumina u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=11,198$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 27. Međugrupna poređenja po albuminima

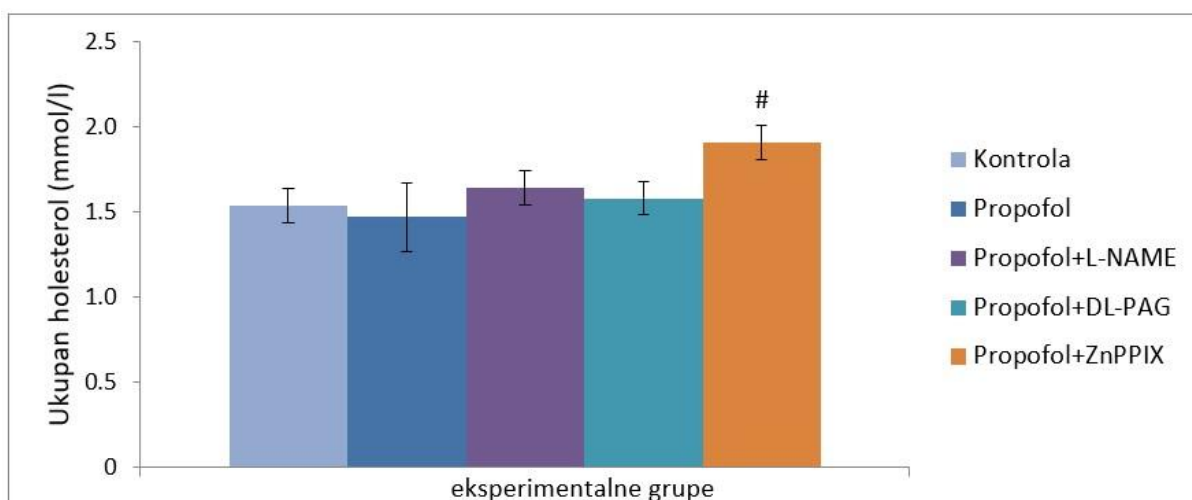
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,000					
ketamin	,579	,005				
etomidat	,005	,579	,297			
propofol + L-NAME	1,000	,000	,774	,012		
propofol + DL-PAG	,000	1,000	,008	,680	,000	
propofol + ZnPPIX	,018	,297	,579	,999	,041	,382

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 27. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između ketamina i propofola, između propofola i propofol+L-NAME grupe, kao i između kontrole i propofola, propofol+L-NAME i propofol+ZnPPIX grupa; razlike su značajne između propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupa u odnosu na propofol+L-NAME grupu.

4.3.7 Koncentracija ukupnog holesterola



Slika 63. Koncentracija ukupnog holesterola u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 64. Koncentracija ukupnog holesterola u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). # $p < 0,05$ vs. propofol

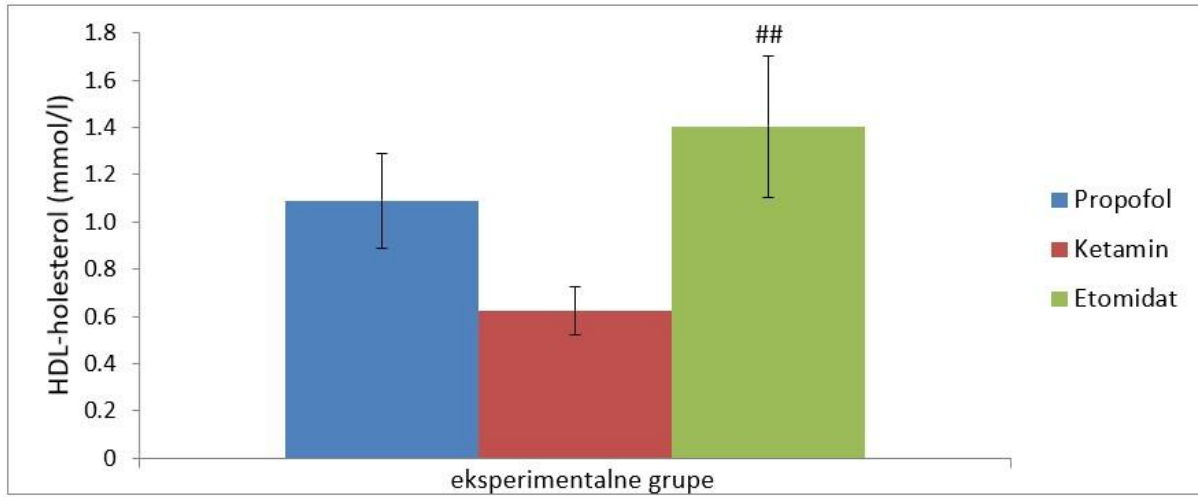
Tabela 28. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti holesterola u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=2,834$; $p=0,024$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 28. Međugrupna poređenja po holesterolu

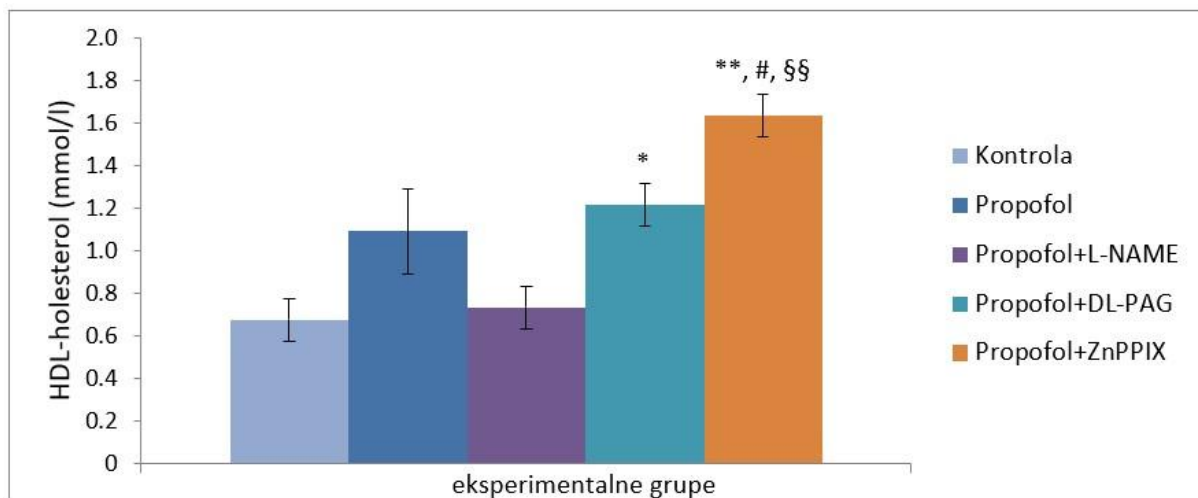
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,999					
ketamin	,914	,994				
etomidat	1,000	,982	,757			
propofol + L-NAME	,988	,884	,506	1,000		
propofol + DL-PAG	1,000	,984	,763	1,000	1,000	
propofol + ZnPPIX	,138	,050	,009	,263	,484	,258

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 28. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između propofol+ZnPPIX i propofol grupe.

4.3.8 Koncentracija HDL-holesterola



Slika 65. Koncentracija HDL-holesterola u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).
$p < 0,01$ vs. ketamin



Slika 66. Koncentracija HDL-holesterola u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. kontrola; ** $p < 0,01$ vs. kontrola; # $p < 0,05$ vs. propofol; §§ $p < 0,01$ vs. propofol+L-NAME

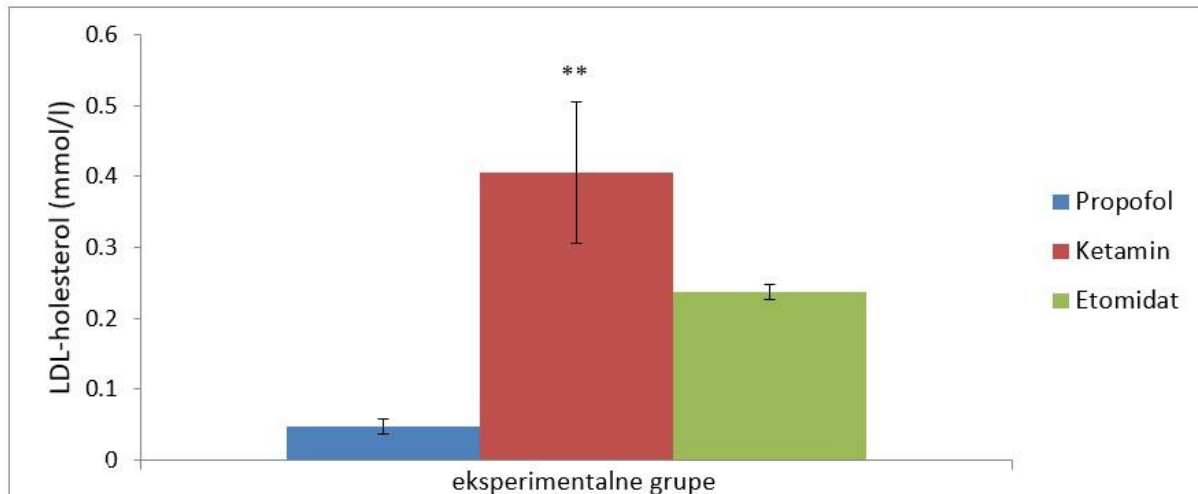
Tabela 29. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti HDL-holesterola u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=11,193$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 29. Međugrupna poređenja po HDL-holesterolu

	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,187					
ketamin	1,000	,099				
etomidat	,002	,496	,001			
propofol + L-NAME	1,000	,338	,994	,004		
propofol + DL-PAG	,037	,988	,017	,908	,081	
propofol + ZnPPIX	,000	,034	,000	,803	,000	,176

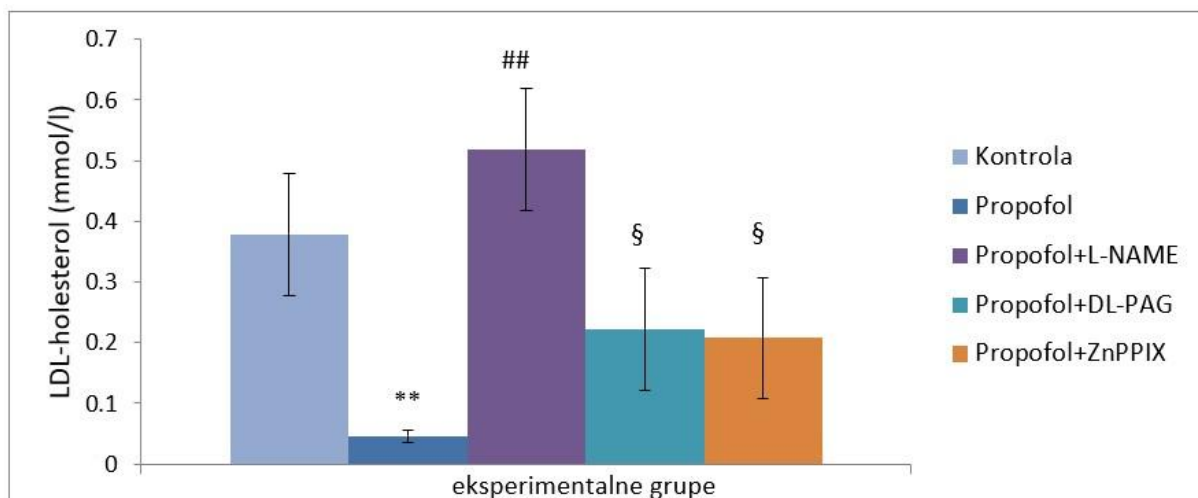
Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 29. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između etomidata i ketamina, između kontrole vs. propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupa, i između propofol+ZnPPIX vs. propofol i propofol+L-NAME grupa.

4.3.9 Koncentracija LDL-holesterola



Slika 67. Koncentracija LDL-holesterola u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške (X±SEM).

** p < 0,01 vs. propofol



Slika 68. Koncentracija LDL-holesterola u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške (X±SEM). ** p < 0,01 vs. kontrola; ## p < 0,01 vs. propofol; § p < 0,05 vs. propofol+L-NAME

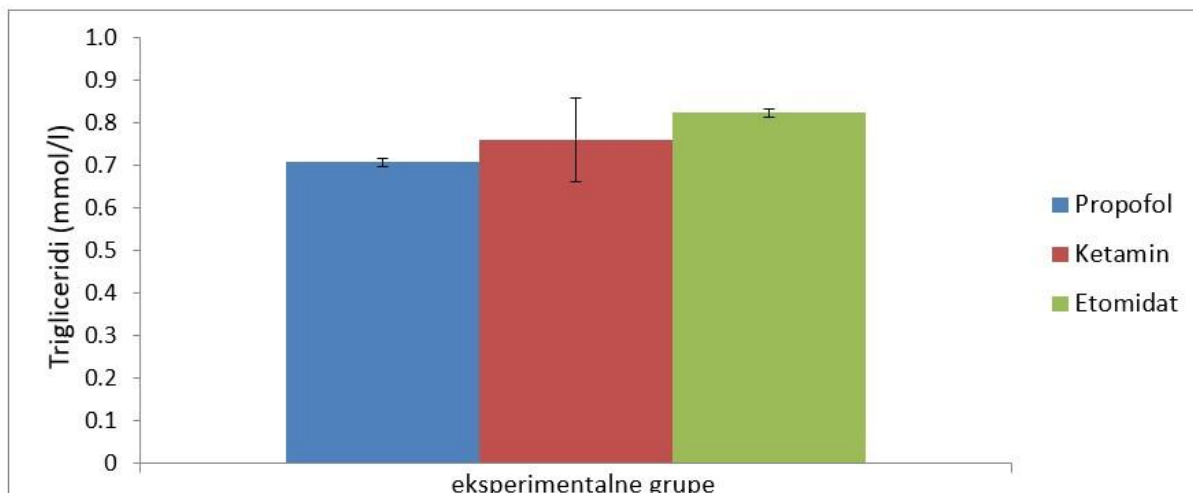
Tabela 30. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti LDL-holesterola u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=7,090$; $p<0,0001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 30. Međugrupna poređenja po LDL-holesterolu

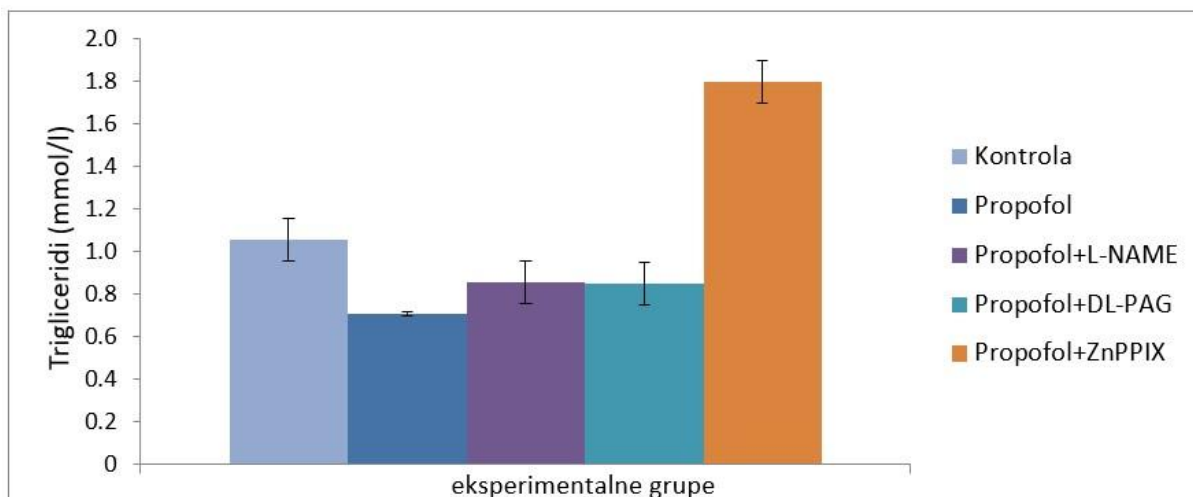
(I) Grupa	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,005					
ketamin	1,000	,002				
etomidat	,613	,275	,412			
propofol + L-NAME	,625	,000	,813	,026		
propofol + DL-PAG	,498	,367	,314	1,000	,016	
propofol + ZnPPIX	,455	,519	,287	1,000	,017	1,000

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 30. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između ketamina i propofola, između kontrole vs. propofol, propofol vs. propofol+L-NAME, kao i između propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX vs. propofol+L-NAME grupa.

4.3.10 Koncentracija triglicerida



Slika 69. Koncentracija triglicerida u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 70. Koncentracija triglicerida u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

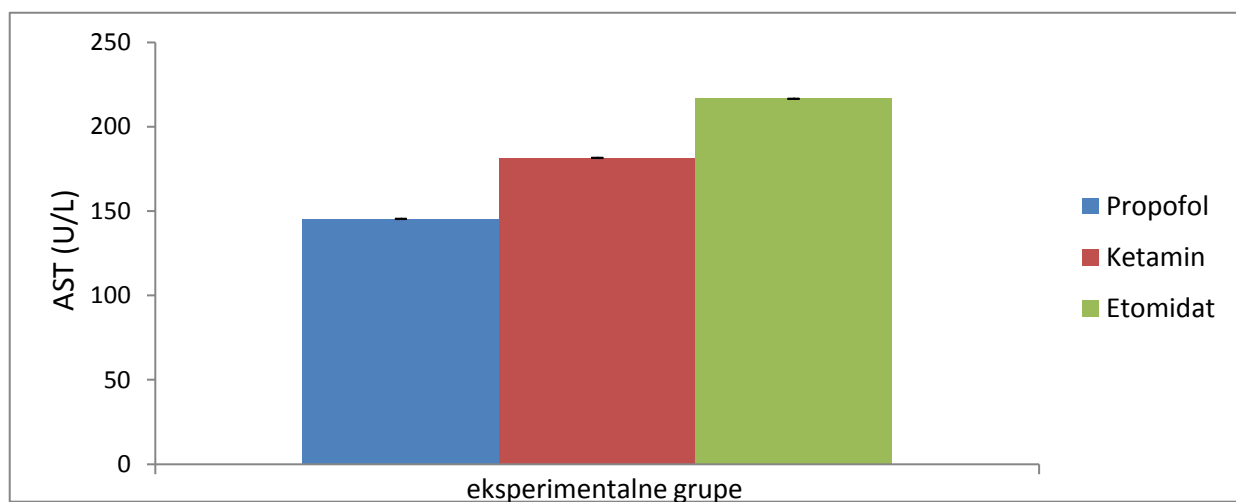
Tabela 31. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti triglicerida u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,299$; $p=0,283$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 31. Međugrupna poređenja po trigliceridima

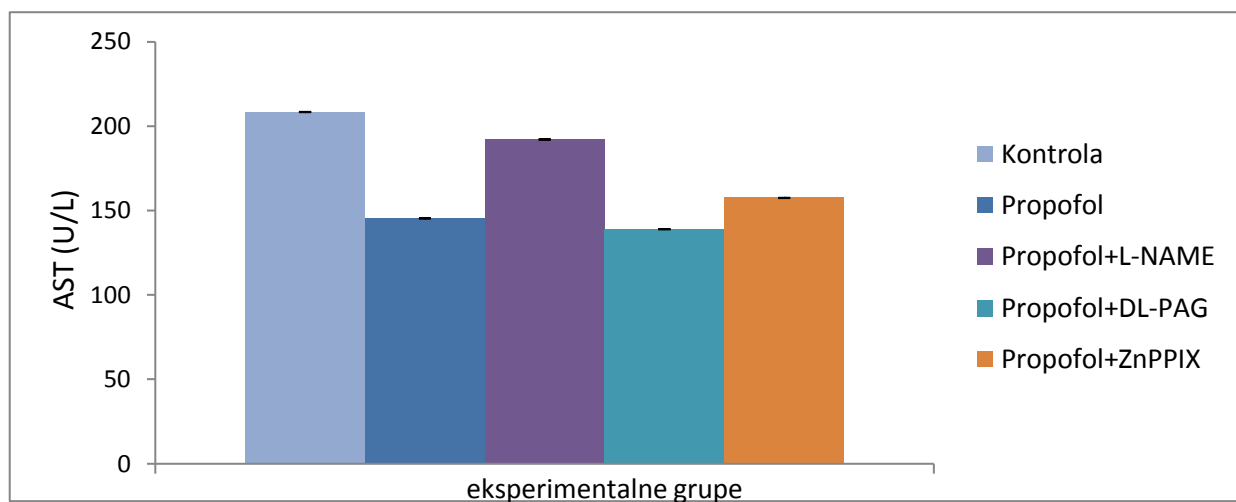
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,989					
ketamin	,995	1,000				
etomidat	,999	1,000	1,000			
propofol + L-NAME	,999	1,000	1,000	1,000		
propofol + DL-PAG	,999	1,000	1,000	1,000	1,000	
propofol + ZnPPIX	,691	,259	,314	,387	,424	,415

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 31.

4.3.11 Aktivnost aspartat aminotransferaze (AST)



Slika 71. Aktivnost AST u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 72. Aktivnost AST u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

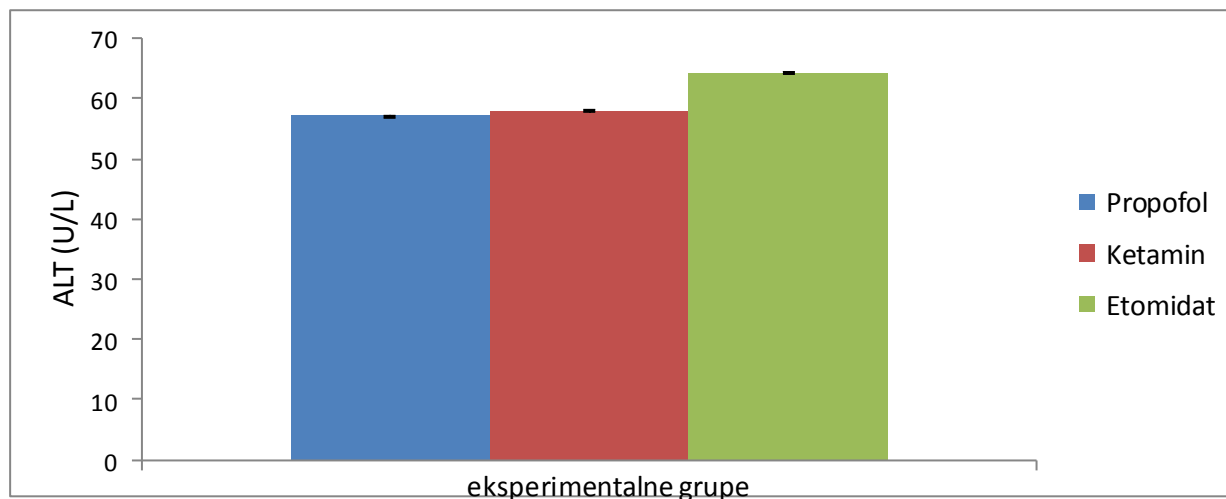
Tabela 32. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti AST u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=3,516$; $p=0,008$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 32. Međugrupna poređenja po AST

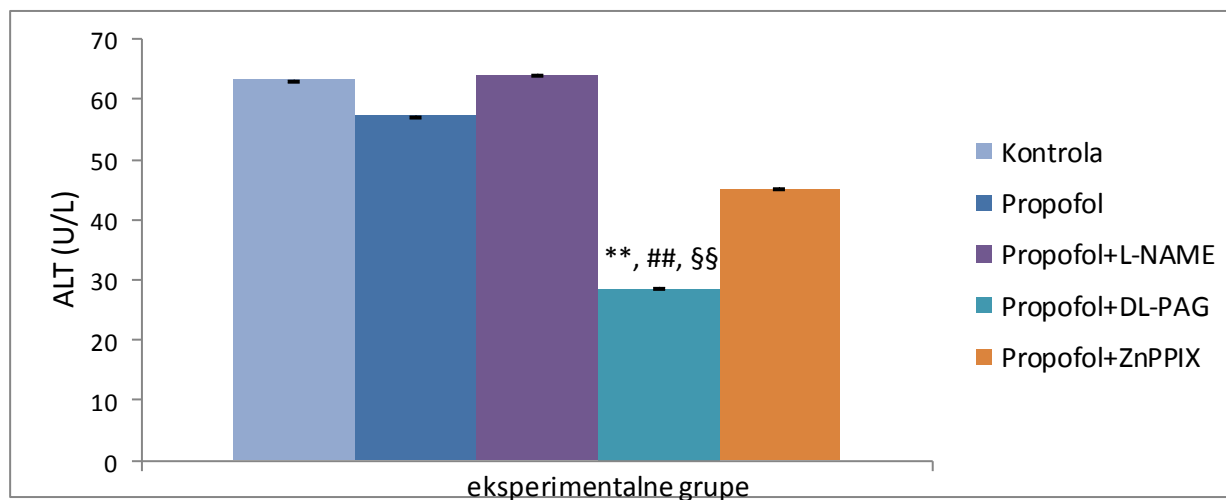
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,123					
ketamin	,903	,708				
etomidat	1,000	,055	,729			
propofol + L-NAME	,992	,420	,999	,935		
propofol + DL-PAG	,066	1,000	,531	,028	,271	
propofol + ZnPPIX	,320	,998	,941	,169	,742	,983

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 32. Iz tabele vidimo da je razlika na granici značajnosti između propofola i etomidata, dok je razlika značajna između propofol + DL-PAG vs. etomidat grupe.

4.3.12 Aktivnost alanin aminotransferaze (ALT)



Slika 73. Aktivnost ALT u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 74. Aktivnost ALT u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. kontrola; ## $p < 0,01$ vs. propofol; §§ $p < 0,01$ vs. propofol+L-NAME

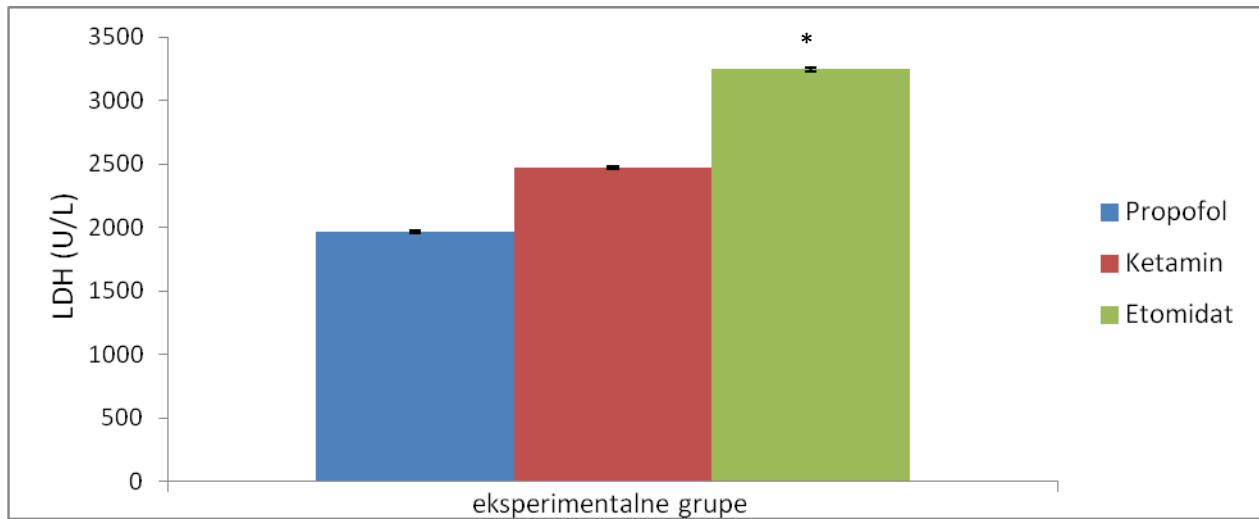
Tabela 33. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti ALT u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=9,159$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 33. Međugrupna poređenja po ALT

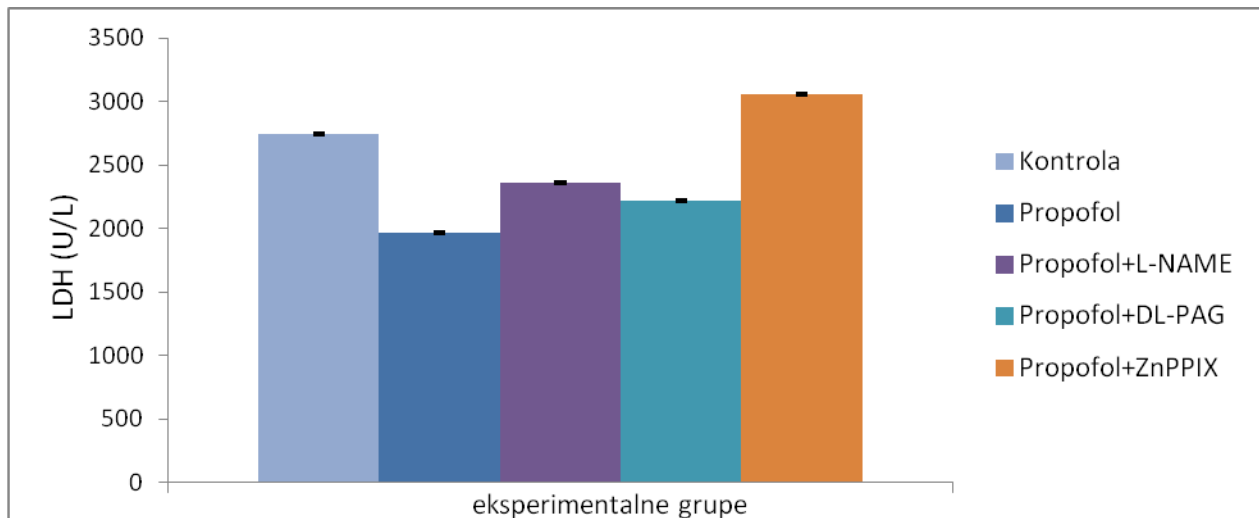
(I) Grupa	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,961					
ketamin	,979	1,000				
etomidat	1,000	,911	,943			
propofol + L-NAME	1,000	,928	,956	1,000		
propofol + DL-PAG	,000	,001	,001	,000	,000	
propofol + ZnPPIX	,078	,444	,381	,051	,058	,132

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 33. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između propofol + DL-PAG vs. kontrola, propofol i propofol + L-NAME grupe.

4.3.13 Aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH)



Slika 75. Aktivnost LDH u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. propofol



Slika 76. Aktivnost LDH u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

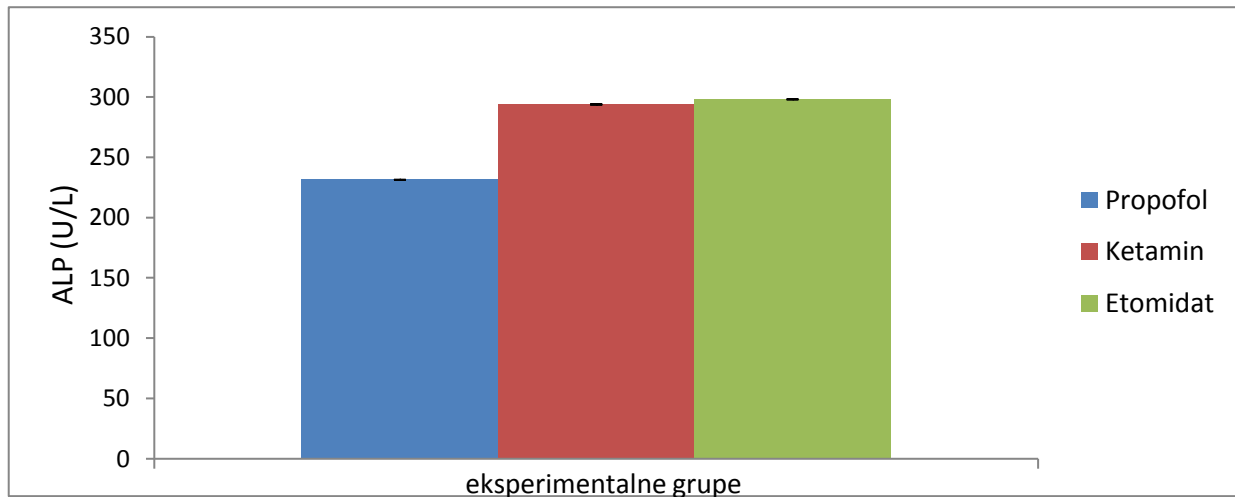
Tabela 34. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti LDH u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=3,115$; $p=0,015$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 34. Međugrupna poređenja po LDH

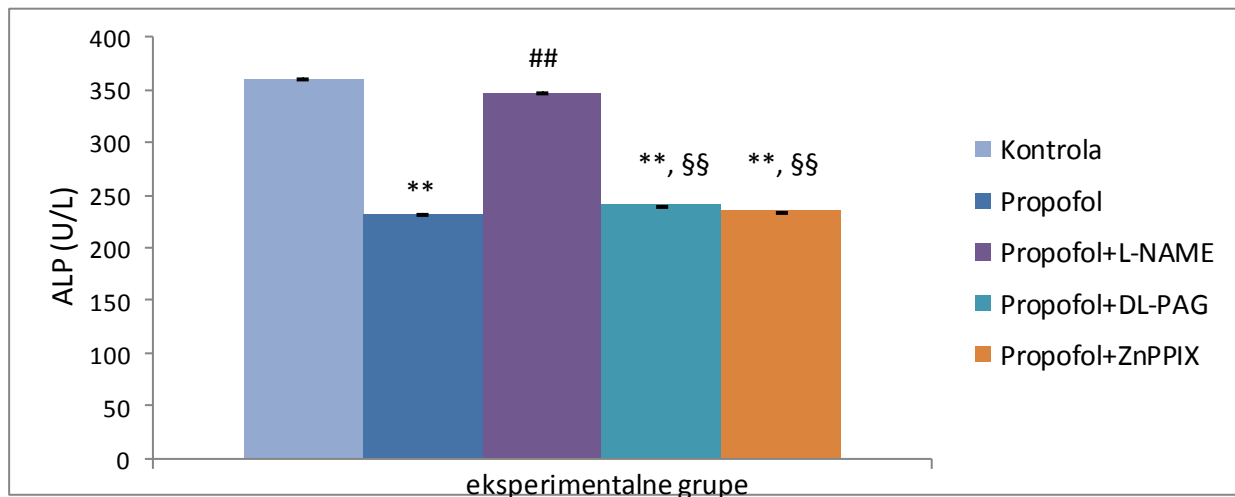
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,369					
ketamin	,989	,812				
etomidat	,817	,021	,374			
propofol + L-NAME	,943	,931	1,000	,230		
propofol + DL-PAG	,784	,993	,992	,106	1,000	
propofol + ZnPPIX	,976	,071	,683	,999	,497	,278

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 34. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između etomidata i propofola.

4.3.14 Aktivnost alkalne fosfataze (ALP)



Slika 77. Aktivnost ALP u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 78. Aktivnost ALP u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. kontrola; ## $p < 0,01$ vs. propofol; §§ $p < 0,01$ vs. propofol+L-NAME

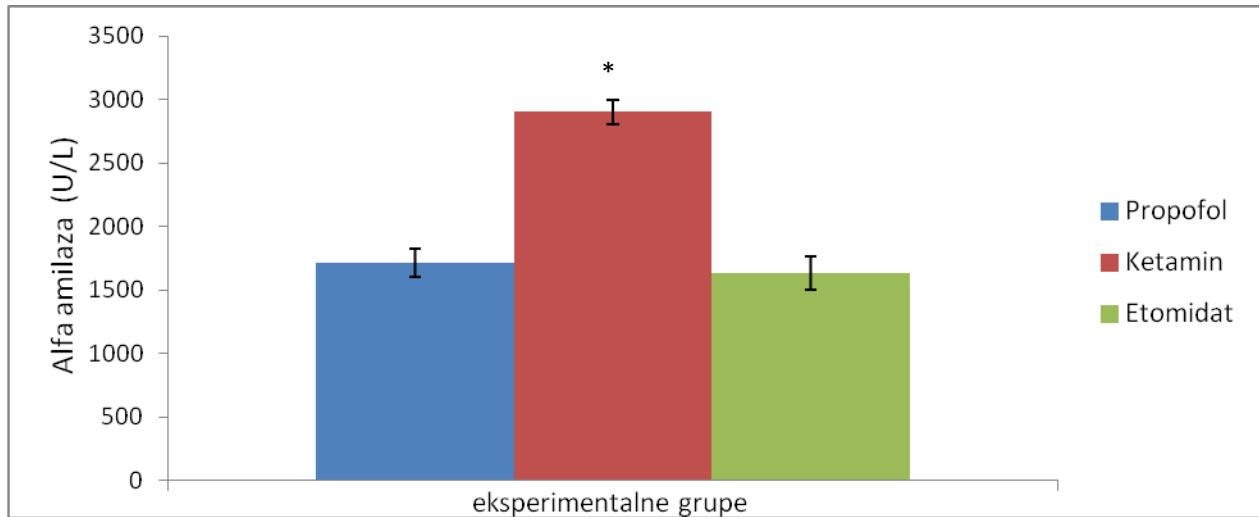
Tabela 35. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti ALP u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=7,452$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 35. Međugrupna poređenja po ALP

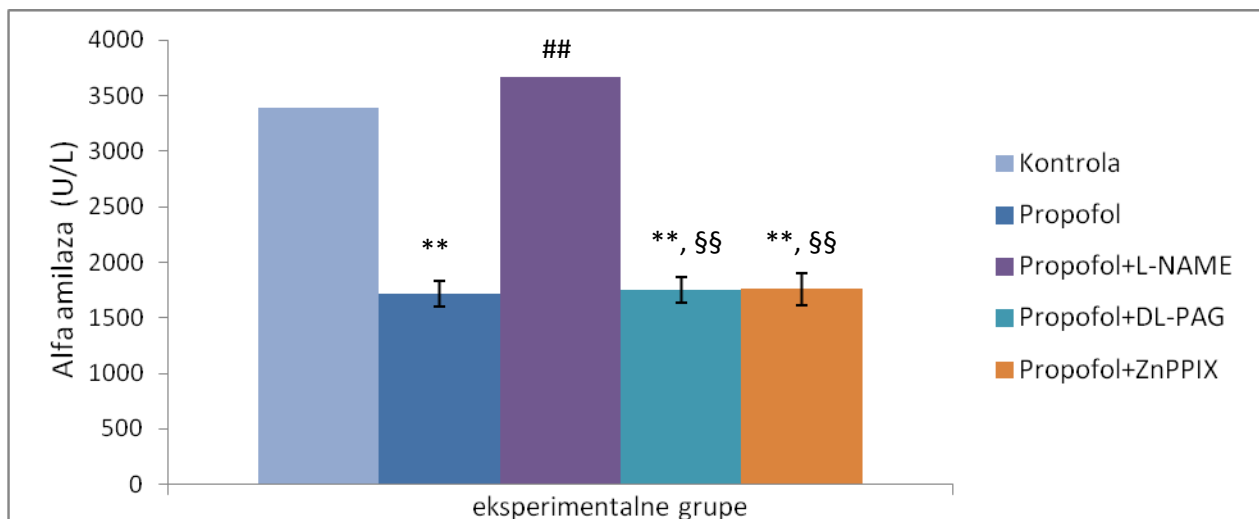
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,001					
ketamin	,227	,294				
etomidat	,297	,225	1,000			
propofol + L-NAME	,999	,003	,491	,589		
propofol + DL-PAG	,002	1,000	,465	,373	,008	
propofol + ZnPPIX	,001	1,000	,356	,277	,005	1,000

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 35. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između kontrole vs. propofol, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupa, između propofola vs. propofol+L-NAME grupe, i između propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX vs. propofol + L-NAME grupa.

4.3.15 Aktivnost alfa amilaze



Slika 79. Aktivnost alfa amilaze u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).
* $p < 0,05$ vs. propofol



Slika 80. Aktivnost alfa amilaze u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. kontrola; ## $p < 0,01$ vs. propofol; §§ $p < 0,01$ vs. propofol+L-NAME

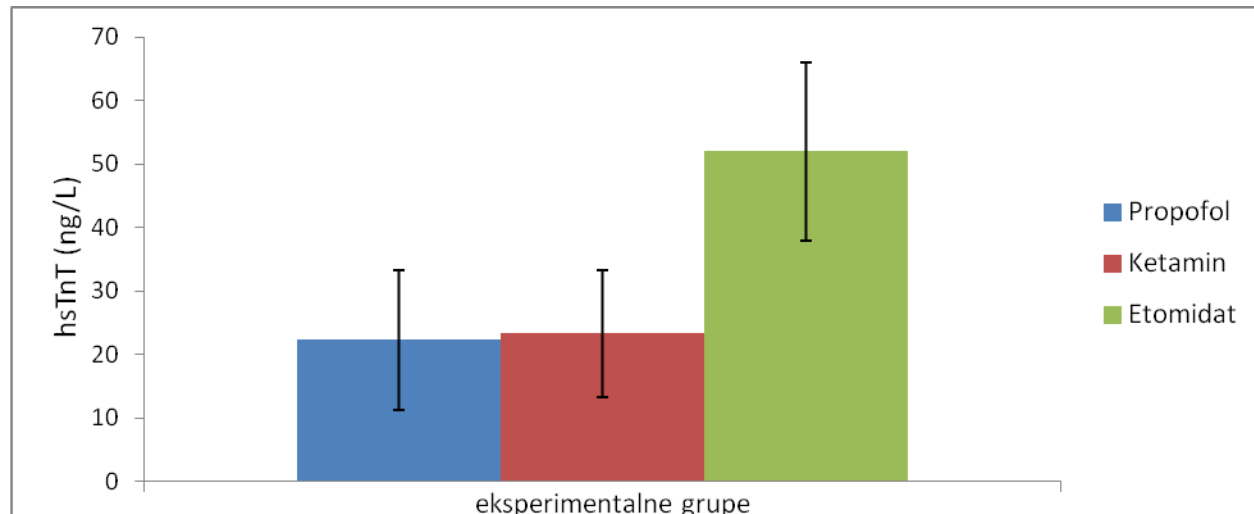
Tabela 36. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti alfa amilaze u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=15,513$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 36. Međugrupna poređenja po alfa amilazi

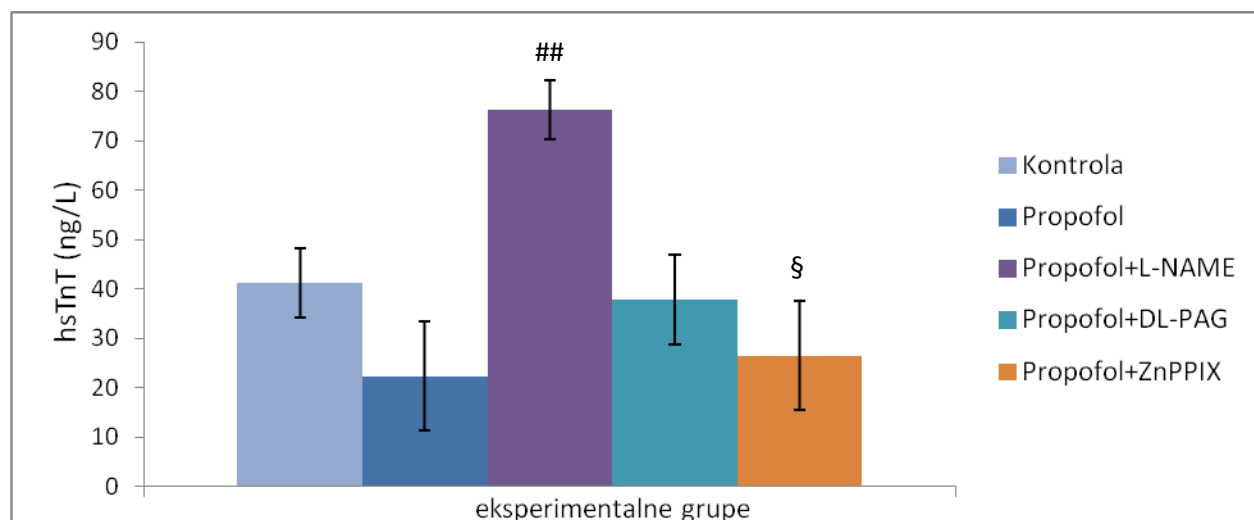
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,000					
ketamin	,726	,011				
etomidat	,000	1,000	,005			
propofol + L-NAME	,975	,000	,229	,000		
propofol + DL-PAG	,000	1,000	,015	1,000	,000	
propofol + ZnPPIX	,000	1,000	,016	1,000	,000	1,000

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 36. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između ketamina i propofola, između kontrole vs. propofol, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupa, između propofola vs. propofol+L-NAME grupe, i između propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX vs. propofol + L-NAME grupa.

4.3.16 Koncentracija troponina T visoke senzitivnosti (hsTnT)



Slika 81. Koncentracija hsTnT u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 82. Koncentracija hsTnT u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ^{##} $p < 0,01$ vs. propofol; [§] $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME

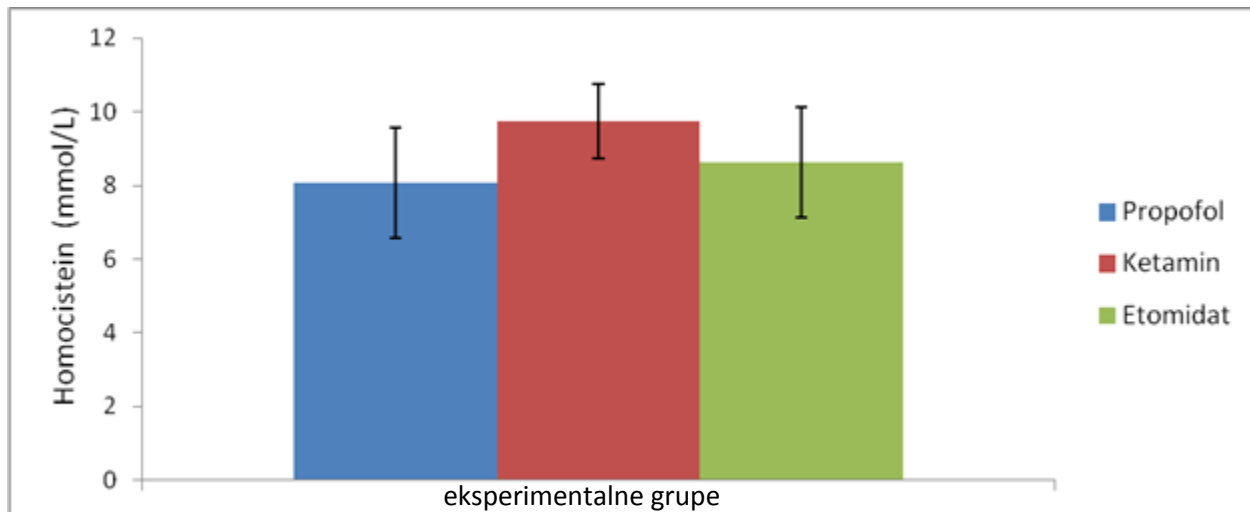
Tabela 37. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti hsTnT u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=3,921$; $p=0,004$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 37. Međugrupna poređenja po hsTnT

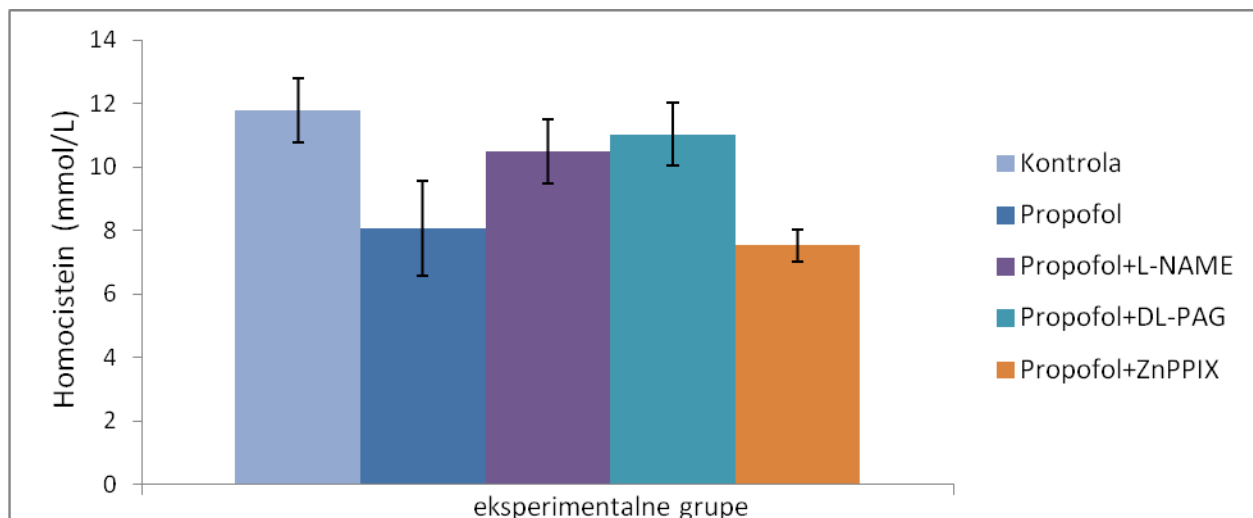
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,816					
ketamin	,851	1,000				
etomidat	,985	,348	,388			
propofol + L-NAME	,174	,007	,008	,581		
propofol + DL-PAG	1,000	,917	,938	,944	,107	
propofol + ZnPPIX	,935	1,000	1,000	,527	,015	,981

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 37. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između propofol + L-NAME vs. propofol grupe i propofol + ZnPPIX vs. propofol + L-NAME grupe.

4.3.17 Koncentracija homocisteina



Slika 83. Koncentracija homocisteina u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 84. Koncentracija homocisteina u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

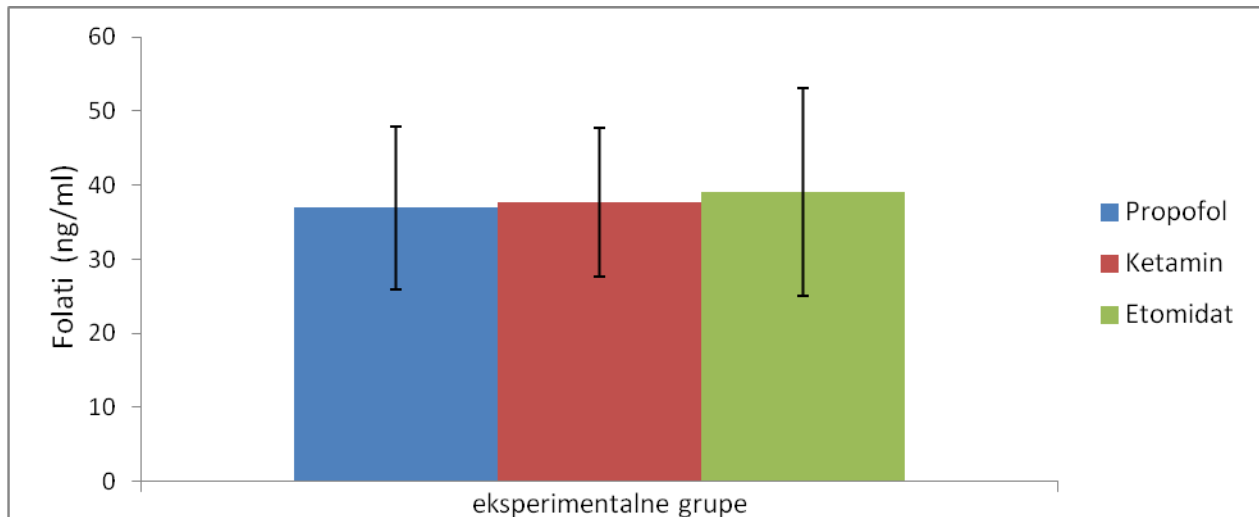
Tabela 38. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti homocisteina u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=1,250$; $p=0,305$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 38. Međugrupna poređenja po homocisteinu

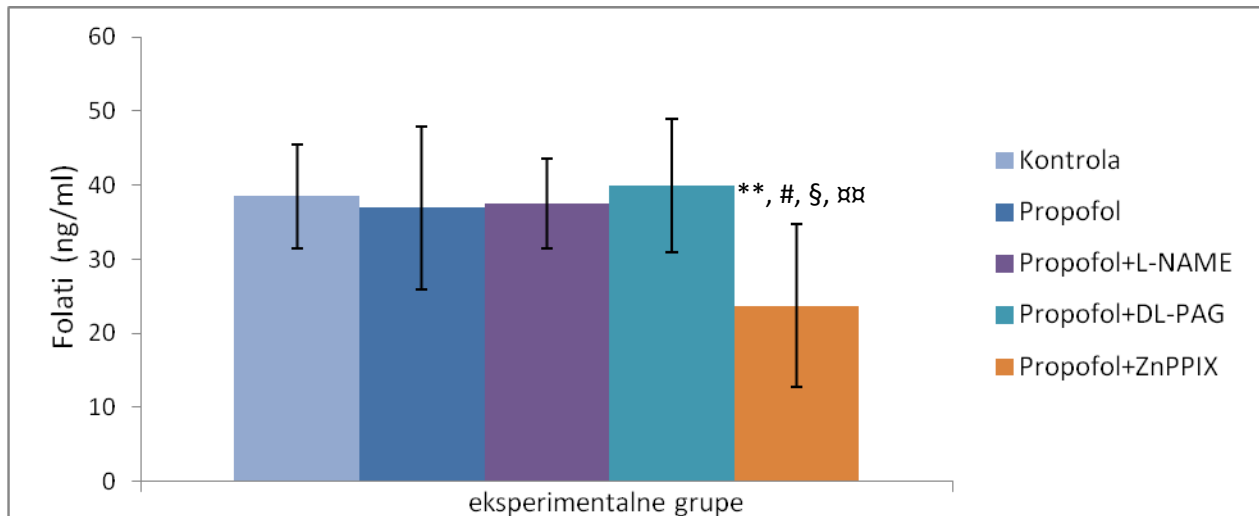
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,531					
ketamin	,948	,980				
etomidat	,703	1,000	,998			
propofol + L-NAME	,995	,888	1,000	,965		
propofol + DL-PAG	1,000	,761	,995	,891	1,000	
propofol + ZnPPIX	,368	1,000	,924	,998	,756	,595

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 38.

4.3.18 Koncentracija folata



Slika 85. Koncentracija folata u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 86. Koncentracija folata u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. kontrola; # $p < 0,05$ vs. propofol; § $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME; ¶ $p < 0,01$ vs. propofol+DL-PAG

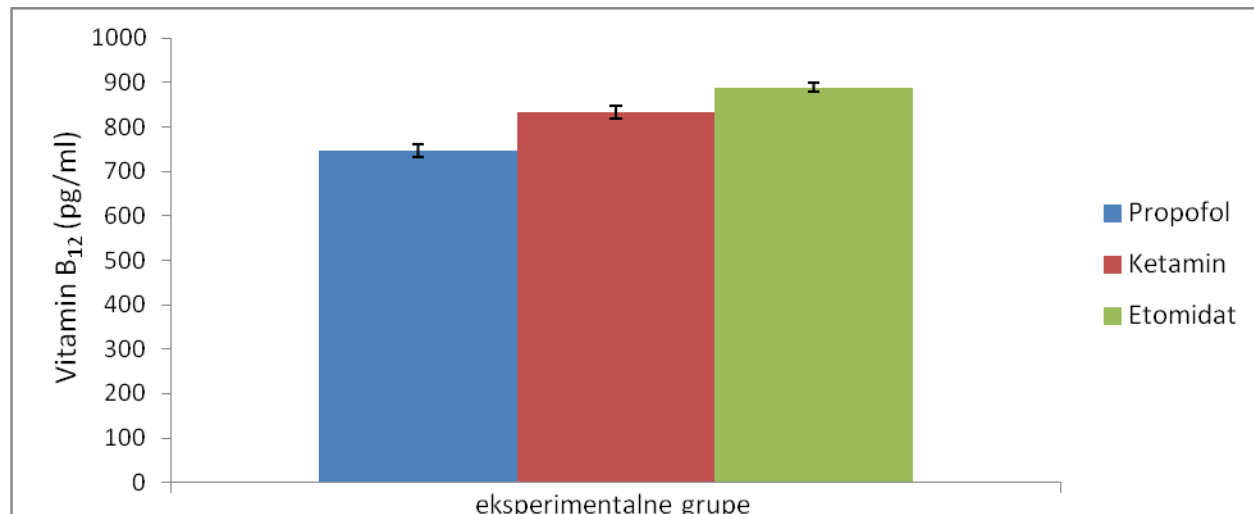
Tabela 39. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti folata u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=4,364$; $p=0,002$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 39. Međugrupna poređenja po folatima

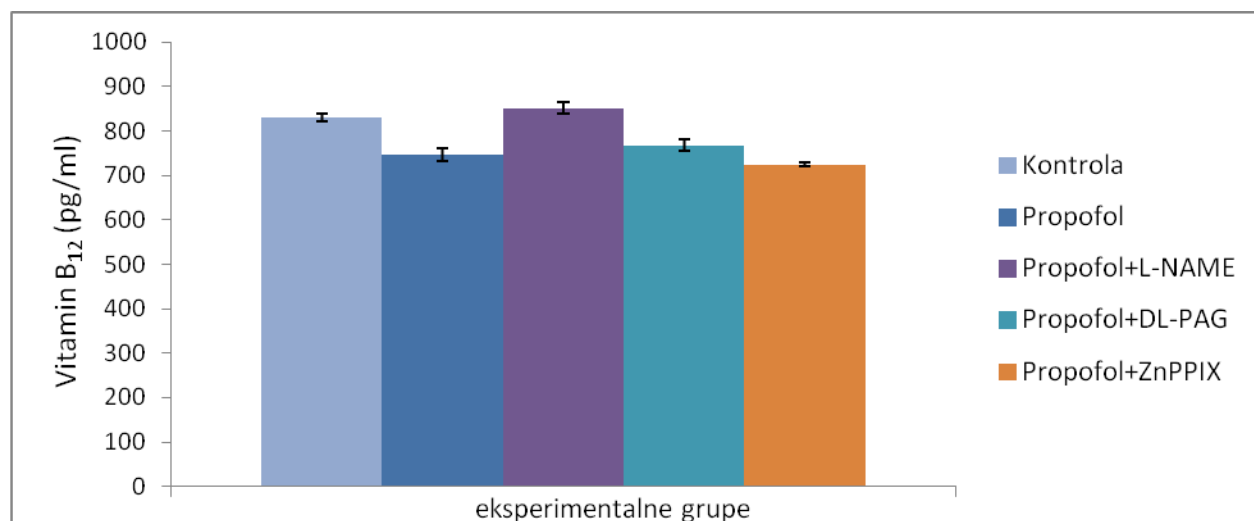
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,999					
ketamin	,996	1,000				
etomidat	1,000	,996	,992			
propofol + L-NAME	1,000	1,000	1,000	,999		
propofol + DL-PAG	1,000	,985	,973	1,000	,995	
propofol + ZnPPIX	,007	,025	,032	,008	,018	,003

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 39. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između propofol + ZnPPIX vs. kontrole, propofola, propofol + L-NAME i propofol + DL-PAG grupa.

4.3.19 Koncentracija vitamina B₁₂



Slika 87. Koncentracija vitamin B₁₂ u serumu pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške (X±SEM).



Slika 88. Koncentracija vitamin B₁₂ u serumu pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške (X±SEM).

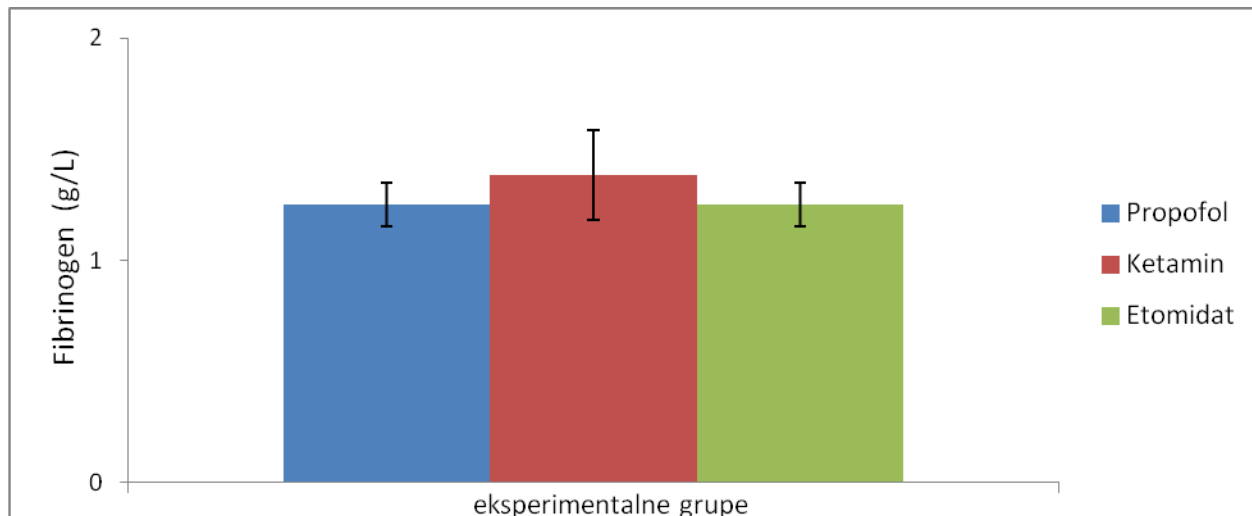
Tabela 40. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti vitamina B₁₂ u odnosu na grupe, ANOVA testom (F=2,540; p=0,038) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 40. Međugrupna poređenja po vitaminu B₁₂

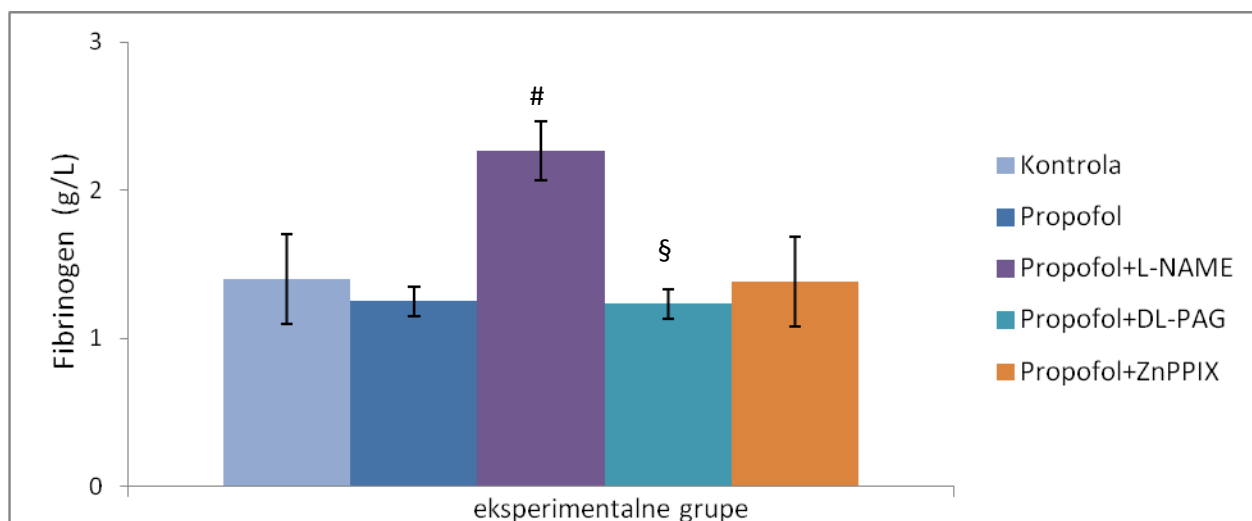
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,706					
ketamin	1,000	,680				
etomidat	,927	,142	,939			
propofol + L-NAME	1,000	,462	1,000	,992		
propofol + DL-PAG	,897	1,000	,880	,287	,702	
propofol + ZnPPIX	,446	1,000	,420	,058	,243	,984

Iako je očekivano, na osnovu gore utvrđene p vrednosti, nisu utvrđene značajne razlike između ispitivanih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 40.

4.3.20 Koncentracija fibrinogena



Slika 89. Koncentracija fibrinogena u plazmi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 90. Koncentracija fibrinogena u plazmi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). # $p < 0,05$ vs. propofol; § $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME

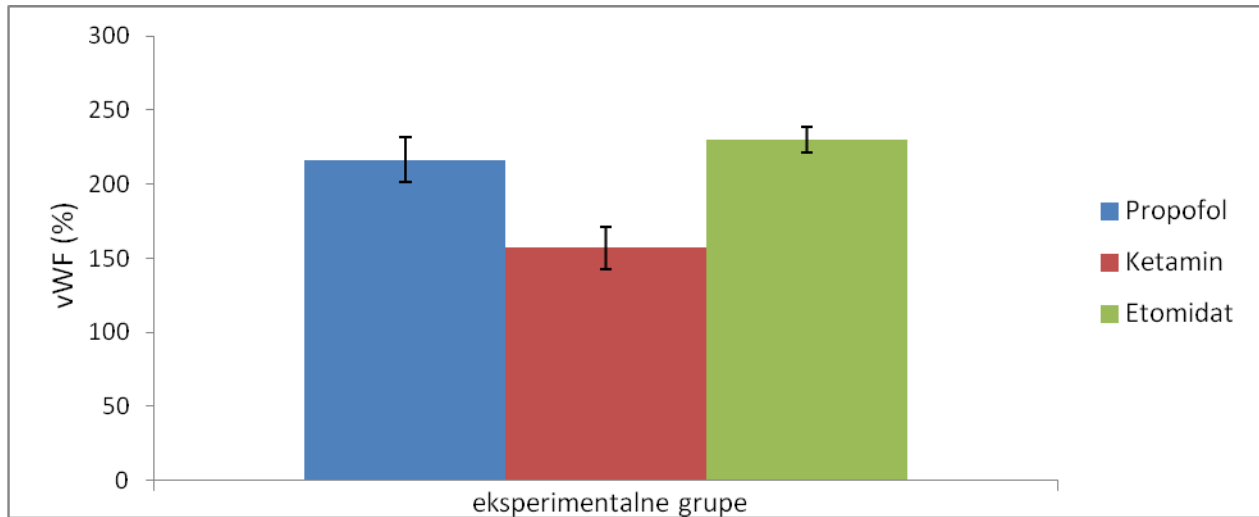
Tabela 41. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti fibrinogena u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=3,039$; $p=0,017$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 41. Međugrupna poređenja po fibrinogenu

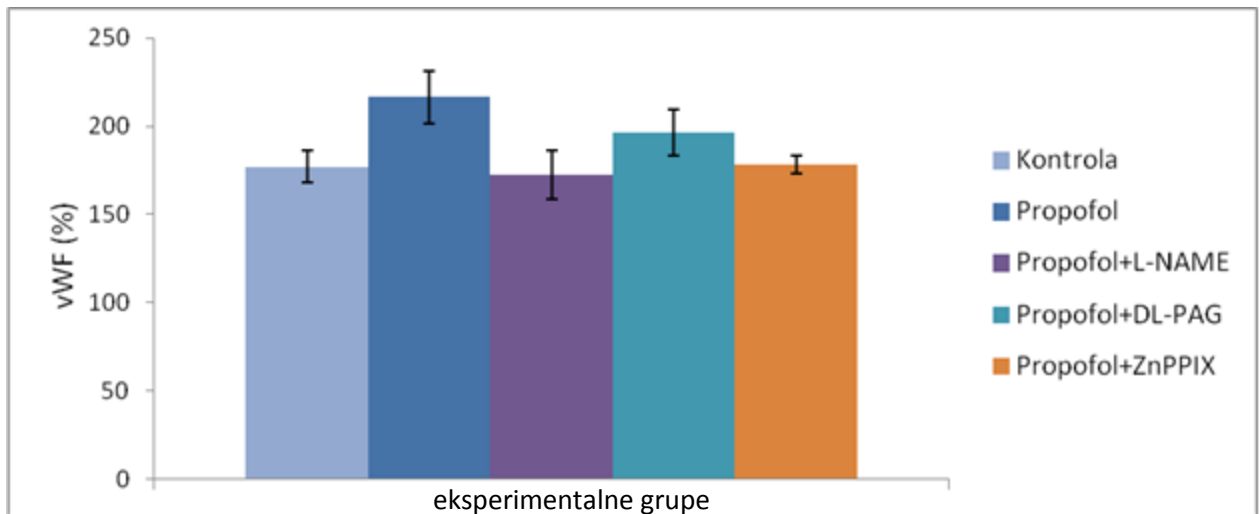
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,999					
ketamin	1,000	,999				
etomidat	,999	1,000	,999			
propofol + L-NAME	,081	,024	,071	,024		
propofol + DL-PAG	,998	1,000	,999	1,000	,021	
propofol + ZnPPIX	1,000	,999	1,000	,999	,071	,999

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 41. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između propofol + L-NAME vs. propofol i propofol + DL-PAG grupa.

4.3. 21 Aktivnost u plazmi von Vilebrand faktora (vWF)



Slika 91. Aktivnost vWF u plazmi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 92. Aktivnost vWF u plazmi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

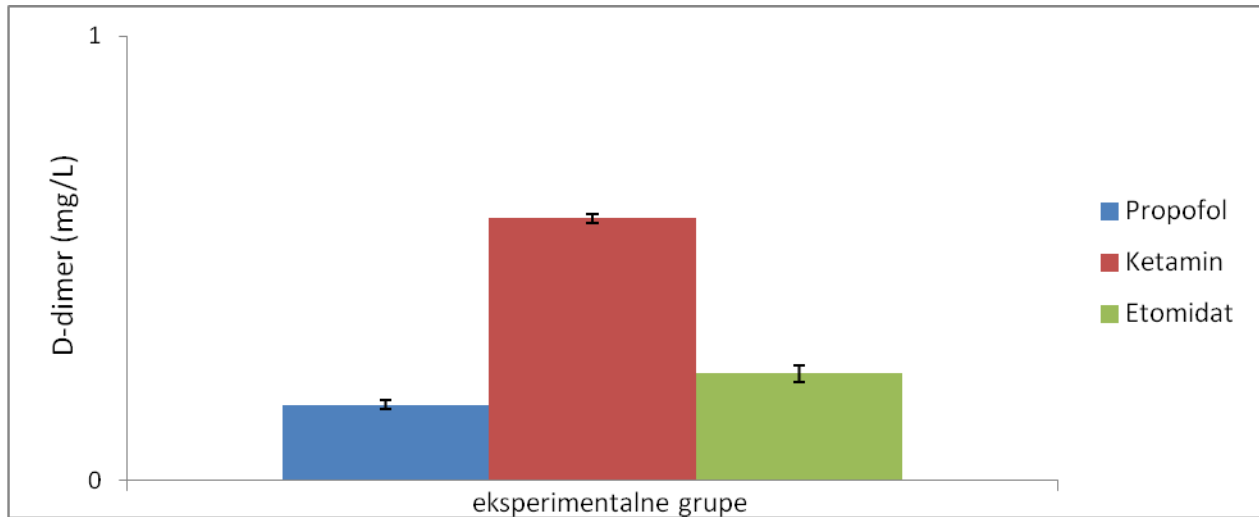
Tabela 42. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti vWF u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=3,082$; $p=0,016$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 42. Međugrupna poređenja po vWF

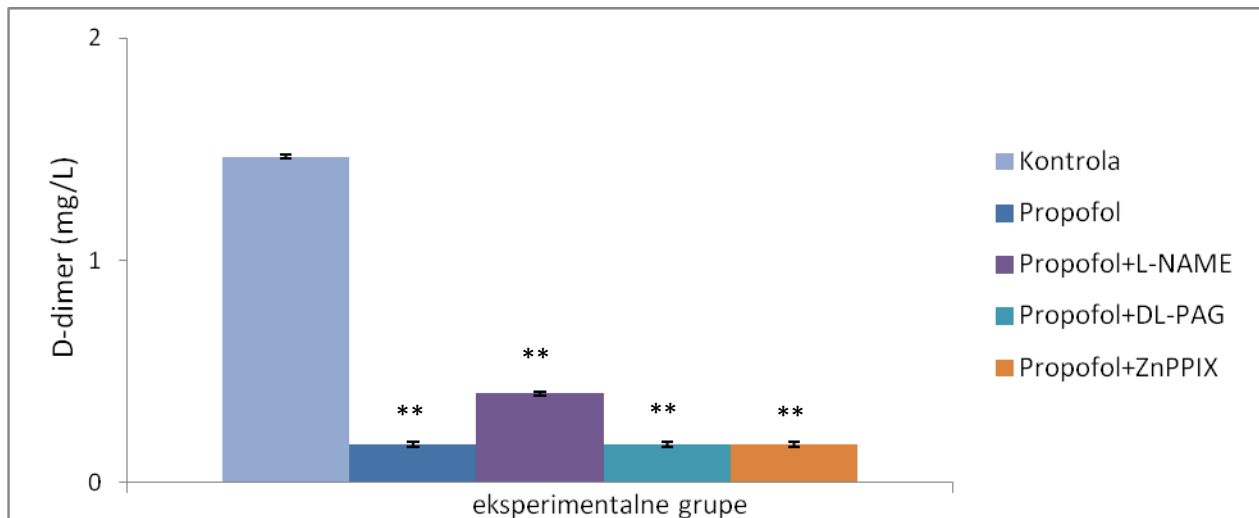
	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,155					
ketamin	,760	,913				
etomidat	,012	,930	,314			
propofol + L-NAME	,902	,778	1,000	,184		
propofol + DL-PAG	,081	1,000	,774	,986	,591	
propofol + ZnPPIX	,192	1,000	,944	,894	,834	1,000

Iako je očekivano, na osnovu gore utvrđene p vrednosti, nisu utvrđene značajne razlike između ispitivanih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 40.

4.3.22 Koncentracija D-dimera



Slika 93. Koncentracija D-dimera u plazmi pacova u propofol, ketamin i etomidat grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 94. Koncentracija D-dimera u plazmi pacova u kontrolnoj, propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. kontrola

Tabela 43. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti D-dimera u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=4,380$; $p=0,002$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 43. Međugrupna poređenja po D-dimeru

	p vrednost					
	kontrola	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol	,005					
ketamin	,016	,999				
etomidat	,006	1,000	1,000			
propofol + L-NAME	,010	1,000	1,000	1,000		
propofol + DL-PAG	,005	1,000	,999	1,000	1,000	
propofol + ZnPPIX	,005	1,000	,999	1,000	1,000	1,000

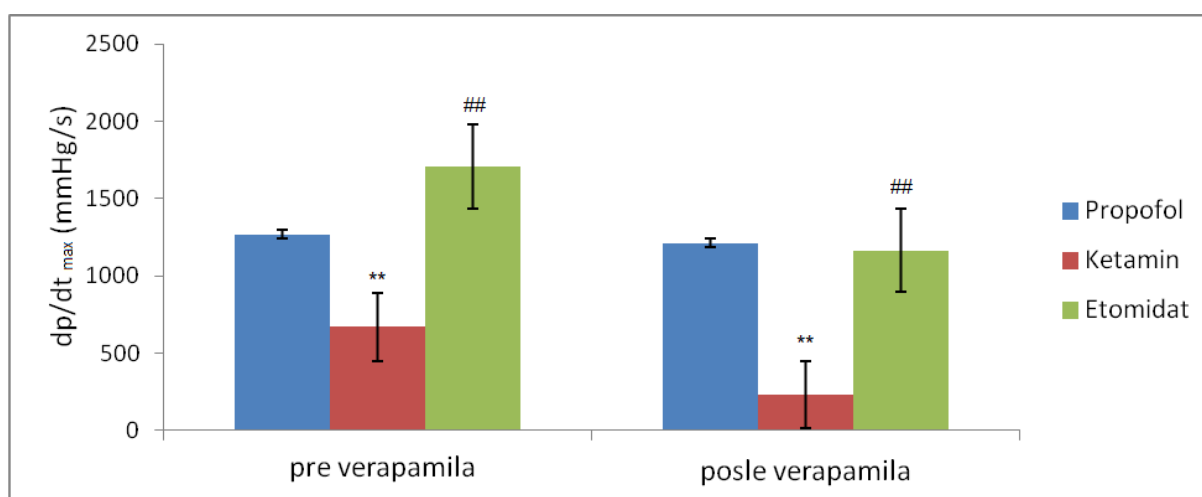
Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 43. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između kontrole u odnosu na sve grupe gde su sa propofolom primenjivani inhibitori sinteze gasotransmitera.

4.4 VREDNOSTI KARDIODINAMSKIH PARAMETARA NA IZOLOVANOM SRCU

Rezultati kardiodinamskih parametara na izolovanom srcu u ispitivanim grupama prikazani su na slikama 95-106 i tabelama 44-51 kroz sledeće izmerene vrednosti: maksimalna stopa promene pritiska u levoj komori, minimalna stopa promene pritiska u levoj komori, sistolni pritisak u levoj komori, dijastolni pritisak u levoj komori, frekvenca srca i koronarni protok.

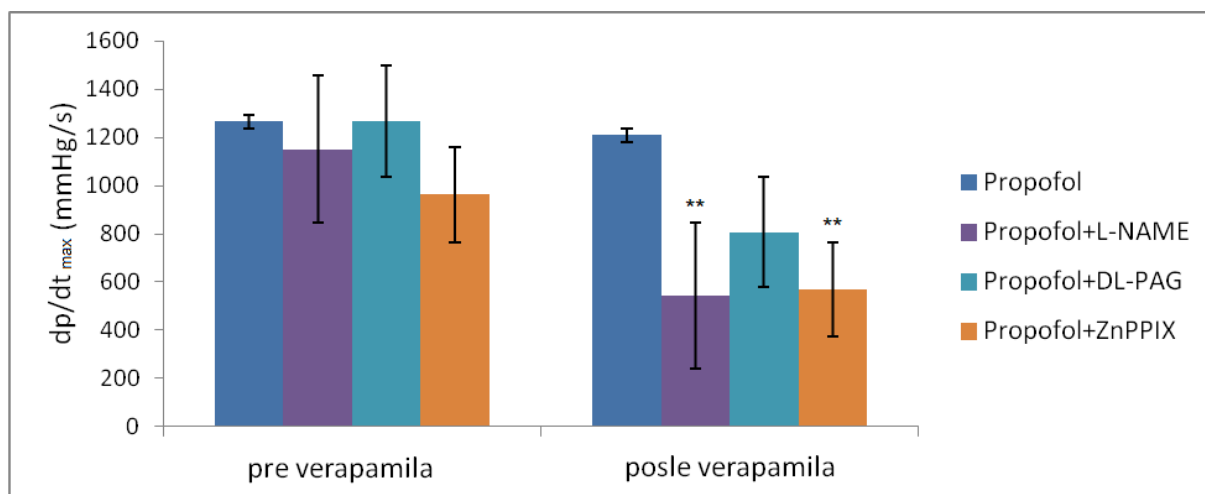
Statistički značajne razlike su registrovane u odnosu na sve kardiodinamske parametre, u zavisnosti od ispitivanih grupa.

4.4.1 Maksimalna stopa rasta pritiska u levoj komori (dp/dt_{max})



Slika 95. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na dp/dt_{max} pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

** $p < 0,01$ vs. propofol; ## $p < 0,01$ vs. ketamin



Slika 96. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPiX na dp/dt_{max} pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. propofol

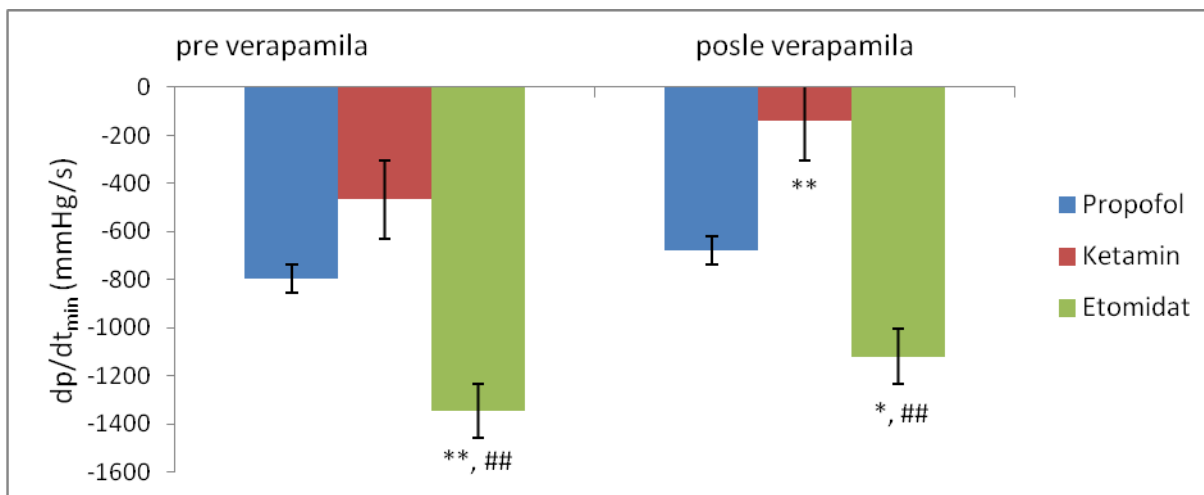
Tabela 44. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti dp/dt_{max} u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila $F=8,299$; $p<0,001$ i posle verapamila $F=9,703$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 44. Međugrupna poređenja po dp/dt_{max}

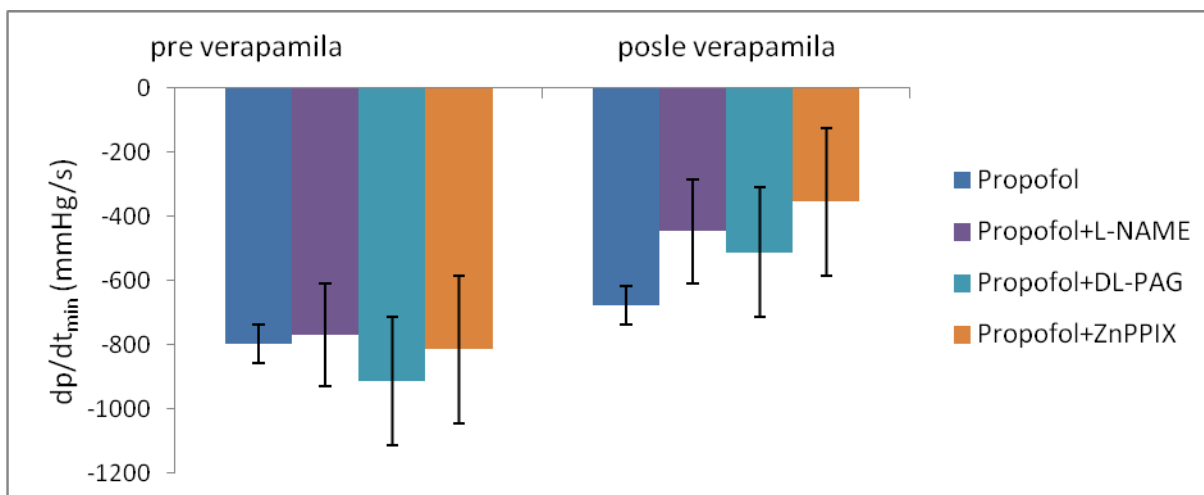
		p vrednost					
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG	propofol + ZnPPiX
pre verapamila	dp/dt_{max} ketamin	.007					
	etomidat	.150	.000				
	propofol + L-NAME	.978	.058	.037			
	propofol + DL-PAG	1.000	.010	.177	.980		.443
	propofol + ZnPPiX	.410	.484	.002	.857	.443	
posle verapamila	dp/dt_{max} ketamin	.000					
	etomidat	1.000	.000				
	propofol + L-NAME	.005	.499	.014			
	propofol + DL-PAG	.200	.027	.354	.673		
	propofol + ZnPPiX	.008	.412	.021	1.000	.758	

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 44. Iz tabele vidimo da je, pre ali i posle primene verapamila, razlika značajna između ketamina vs. propofol i etomidat grupa, kao i da posle primene verapamila razlike postoje između propofola vs. propofol + L-NAME i propofol + ZnPPiX grupa.

4.4.2 Minimalna stopa rasta pritiska u levoj komori (dp/dt_{min})



Slika 97. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na dp/dt_{min} pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).
* $p < 0,05$ vs. propofol; ** $p < 0,01$ vs. propofol; ## $p < 0,01$ vs. ketamin



Slika 98. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na dp/dt_{min} pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

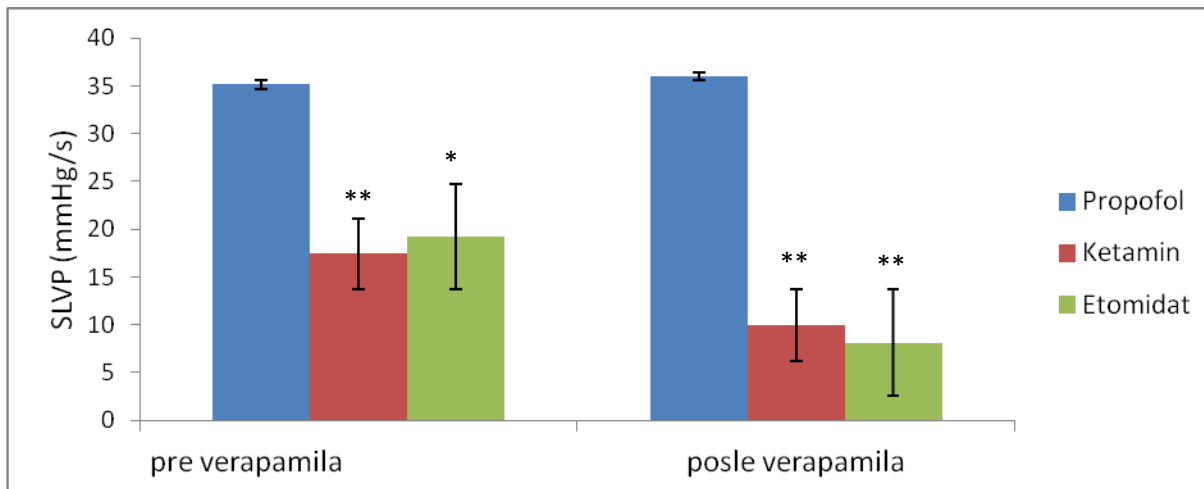
Tabela 45. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti dp/dt_{min} u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila $F=12,012$; $p<0,001$ i posle verapamila $F=13,518$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 45. Međugrupna poređenja po dp/dt_{min}

		p vrednost					
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG	propofol + ZnPPIX
pre verapamila	dp/dt_{min} propofol		.059	.000	1.000	.905	1.000
	ketamin	.059		.000	.123	.006	.052
	etomidat	.000	.000		.000	.008	.001
	propofol + L-NAME	1.000	.123	.000		.816	.999
	propofol + DL-PAG	.905	.006	.008	.816		.956
	propofol + ZnPPIX	1.000	.052	.001	.999	.956	
posle verapamila	dp/dt_{min} propofol		.002	.013	.441	.765	.124
	ketamin	.002		.000	.195	.067	.569
	etomidat	.013	.000		.000	.000	.000
	propofol + L-NAME	.441	.195	.000		.995	.979
	propofol + DL-PAG	.765	.067	.000	.995		.824
	propofol + ZnPPIX	.124	.569	.000	.979	.824	

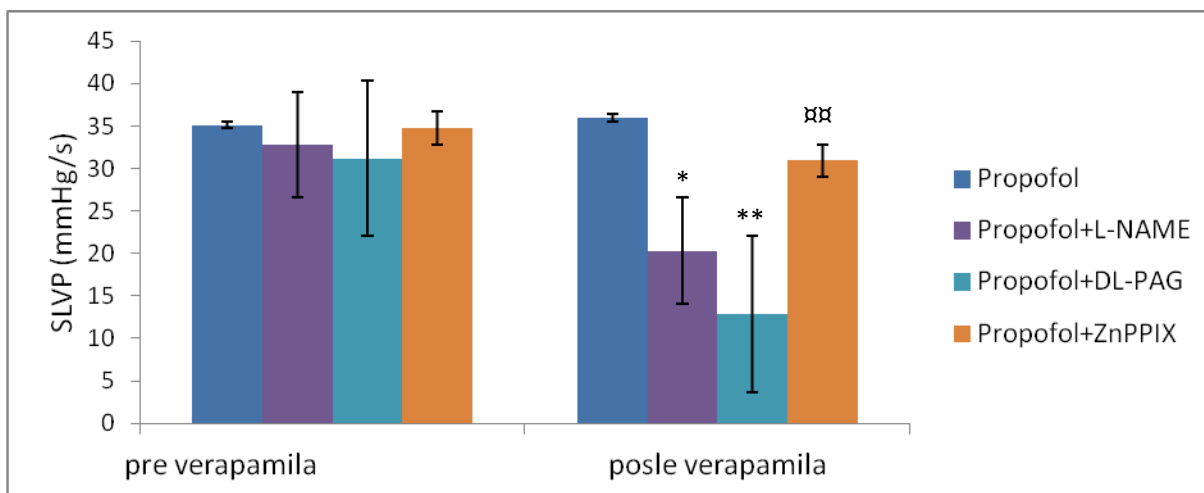
Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 45. Iz tabele vidimo da je, pre ali i posle primene verapamila, razlika značajna između etomidata vs. propofol i ketamin grupa, kao i da posle primene verapamila razlike postoje između ketamin vs. propofol grupe.

4.4.3 Sistolni pritisak leve komore (SLVP)



Slika 99. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na SLVP pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

* $p < 0,05$ vs. propofol; ** $p < 0,01$ vs. propofol



Slika 100. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na SLVP pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. propofol; ** $p < 0,01$ vs. propofol; ☐☐ $p < 0,01$ vs. propofol+ DL-PAG

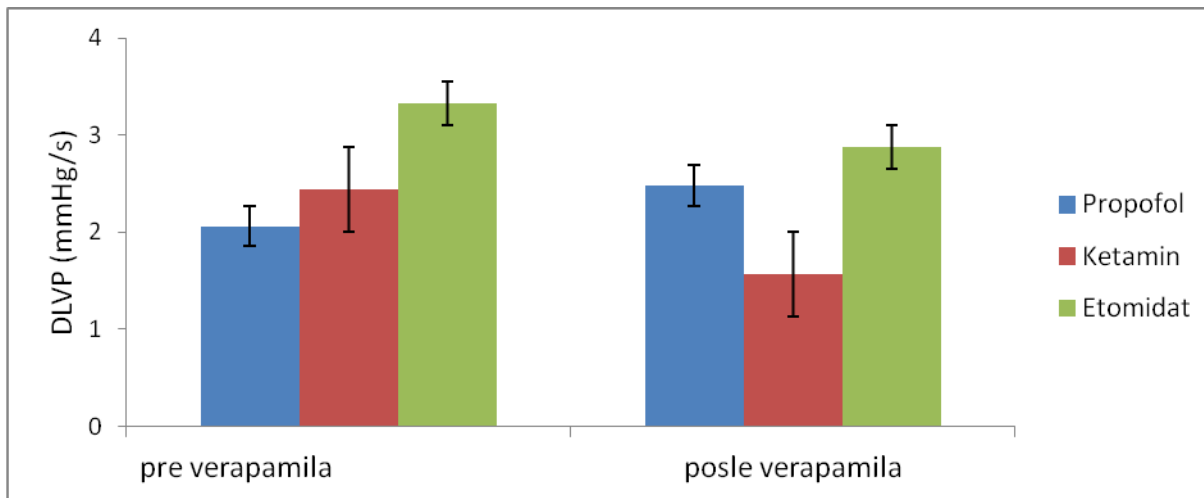
Tabela 46. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti SLVP u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila $F=5,337$; $p=0,001$ i posle verapamila $F=12,759$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 46. Međugrupna poređenja po SLVP

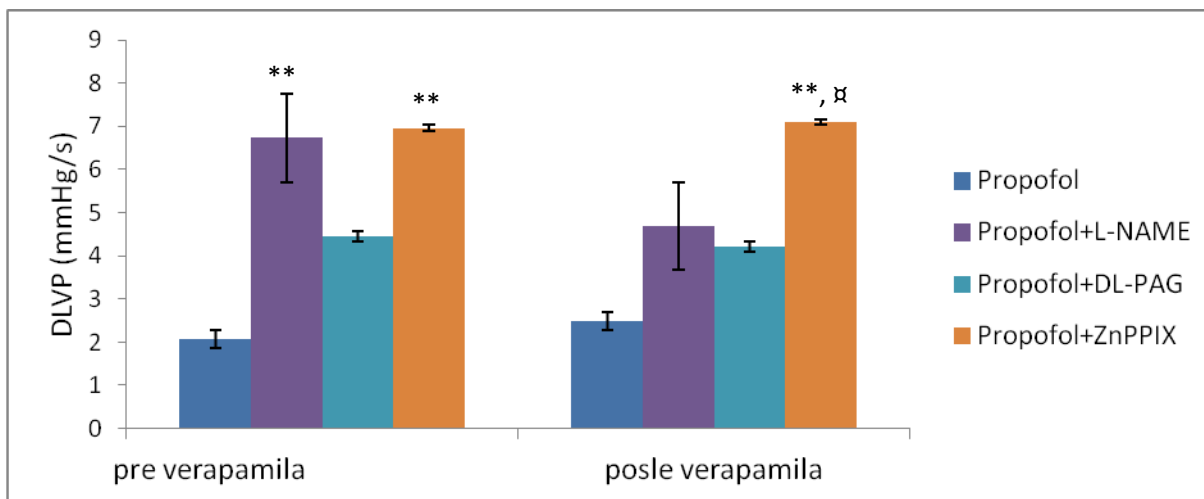
		p vrednost				
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
SLVP pre verapamila	ketamin	.008				
	etomidat	.022	.999			
	propofol + L-NAME	.996	.038	.089		
	propofol + DL-PAG	.961	.081	.172	1.000	
	propofol + ZnPPIX	1.000	.014	.035	.999	.978
SLVP posle verapamila	ketamin	.000				
	etomidat	.000	.999			
	propofol + L-NAME	.017	.262	.125		
	propofol + DL-PAG	.000	.989	.911	.618	
	propofol + ZnPPIX	.880	.001	.000	.231	.006

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 46. Iz tabele vidimo da je, pre ali i posle primene verapamila, razlika značajna između ketamina i etomidata vs. propofol, kao i da posle primene verapamila razlike postoje između propofola vs. propofol + L-NAME i propofol + DL-PAG grupa, ali i između propofol + DL-PAG vs. propofol + ZnPPIX grupe.

4.4.4 Dijastolni pritisak leve komore (DLVP)



Slika 101. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na DLVP pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 102. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na DLVP pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. propofol; □ $p < 0,05$ vs. propofol+ DL-PAG

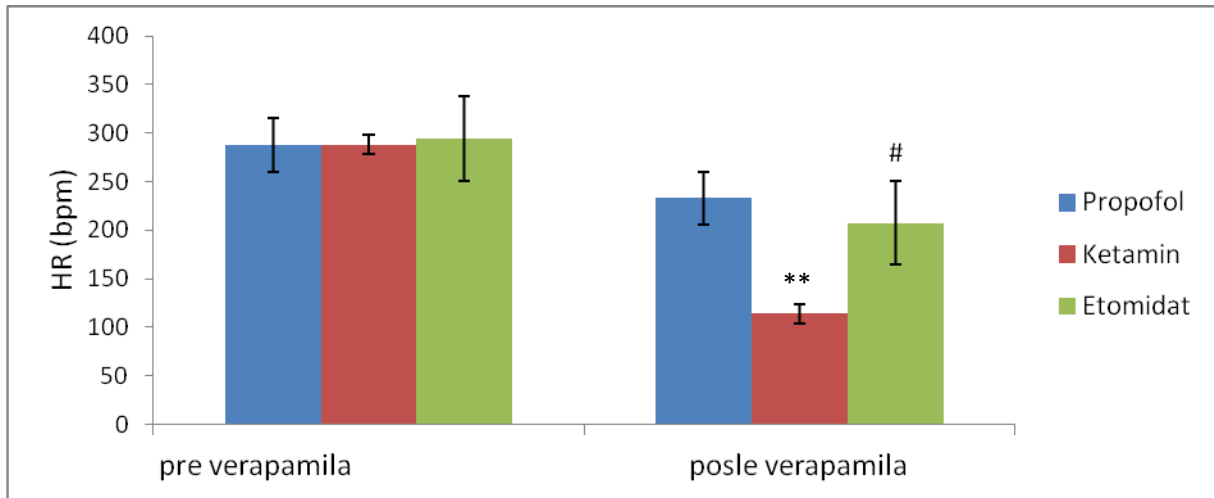
Tabela 47. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti DLVP u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila $F=13,117$; $p<0,001$ i posle verapamila $F=10,760$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 47. Međugrupna poređenja po DLVP

		p vrednost				
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
DLVP pre verapamila	ketamin	.997				
	etomidat	.630	.896			
	propofol + L-NAME	.000	.000	.003		
	propofol + DL-PAG	.059	.188	.768	.094	
	propofol + ZnPPIX	.000	.000	.001	1.000	.051
DLVP posle verapamila	ketamin	.882				
	etomidat	.996	.644			
	propofol + L-NAME	.102	.009	.299		
	propofol + DL-PAG	.309	.041	.633	.993	
	propofol + ZnPPIX	.000	.000	.000	.079	.020

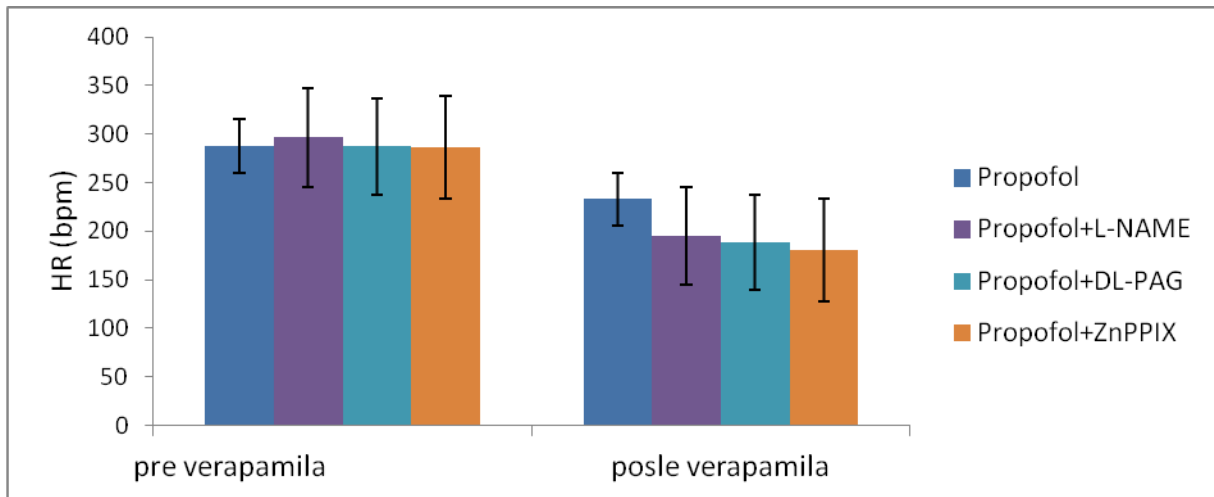
Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 47. Iz tabele vidimo da je pre primene verapamila razlika značajna između propofola vs. propofol + L-NAME i propofol + ZnPPIX grupa, dok je posle primene verapamila razlika značajna između propofol vs. propofol + ZnPPIX grupe, i propofol + DL-PAG vs. propofol + ZnPPIX grupe.

4.4.5 Srčana frekvenca (HR)



Slika 103. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na HR pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

** p < 0,01 vs. propofol; # p < 0,05 vs. ketamin



Slika 104. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPiX na HR pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

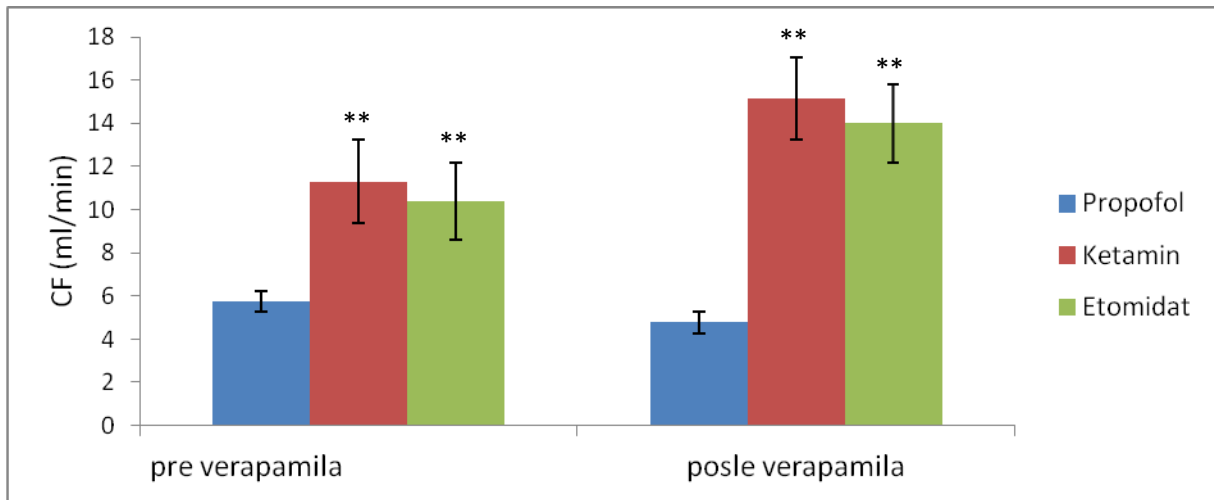
Tabela 48. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti HR u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila $F=0,166$; $p=0,973$ i posle verapamila $F=3,625$; $p=0,009$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 48. Međugrupna poređenja po HR

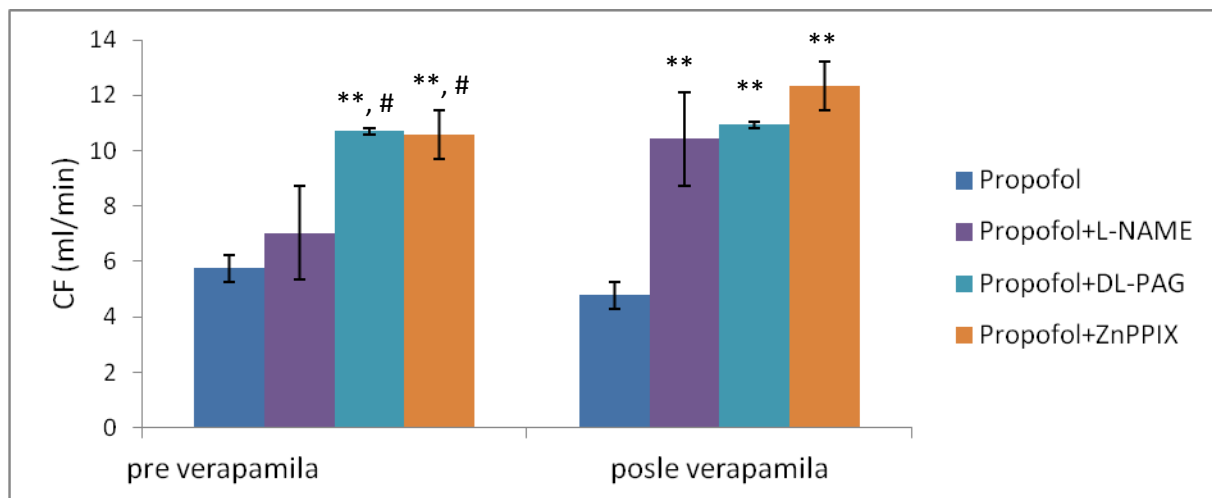
		p vrednost				
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
HR pre verapamila	ketamin	1.000				
	etomidat	.997	.998			
	propofol + L-NAME	.989	.991	1.000		
	propofol + DL-PAG	1.000	1.000	.997	.988	
	propofol + ZnPPIX	1.000	1.000	.995	.983	1.000
HR posle verapamila	ketamin	.004				
	etomidat	.997	.021			
	propofol + L-NAME	.813	.120	.975		
	propofol + DL-PAG	.686	.186	.927	1.000	
	propofol + ZnPPIX	.520	.292	.825	.997	1.000

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 48. Iz tabele vidimo da je posle primene verapamila razlika značajna između ketamina vs. propofol i etomidat grupa.

4.4.6 Koronarni protok (CF)



Slika 105. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na CF pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. propofol



Slika 106. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na CF pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. propofol; # vs. propofol+L-NAME

Tabela 49. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti CF u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila $F=10,277$; $p<0,001$ i posle verapamila $F=21,650$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 49. Međugrupna poređenja po CF

		p vrednost				
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
pre verapamila	Koronarni protok ketamin	.000				
	etomidat	.001	.951			
	propofol + L-NAME	.806	.003	.031		
	propofol + DL-PAG	.000	.992	1.000	.014	
	propofol + ZnPPIX	.000	.980	1.000	.020	1.000
posle verapamila	Koronarni protok ketamin	.000				
	etomidat	.000	.919			
	propofol + L-NAME	.000	.003	.041		
	propofol + DL-PAG	.000	.010	.113	.998	
	propofol + ZnPPIX	.000	.176	.708	.569	.829

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 49. Iz tabele vidimo da je, pre ali i posle primene verapamila, razlika značajna između ketamina i etomidata u odnosu na propofol. Takođe vidimo da pre primene verapamila postoji razlika između propofol + DL-PAG i propofol + ZnPPIX grupe u odnosu na propofol i propofol + L-NAME grupe, dok je posle primene verapamila razlika značajna između propofola u odnosu na sve grupe gde su sa propofolom primenjivani inhibitori sinteze gasotransmitera.

4.4.7 Stepen promena kardiodinamskih parametara u odnosu na grupu i promenu koronarnog perfuzionog pritiska

Tabela 50. Uticaj verapamila na dinamiku kardiodinamskih parametara tokom procesa retrogradne perfuzije izolovanog srca izražena u procentima (%) u propofol, ketamin i etomidat grupama.

Grupa	dp/dt _{max} (mmHg/s)	dp/dt _{min} (mmHg/s)	SLVP (mmHg)	DLVP (mmHg)	HR (bpm)	CF (ml/min)
Propofol	↓4,4	↓15,0	↑2,4	↑20	↓19,1	↓17,0
Ketamin	↓65,4	↓69,9	↓42,9	↓35,7	↓60,5	↑33,8
Etomidat	↓31,7	↓16,7	↓57,7	↓13,3	↓29,5	↑34,6

Tabela 51. Uticaj verapamila na dinamiku kardiodinamskih parametara tokom procesa retrogradne perfuzije izolovanog srca izražena u procentima (%) u propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama.

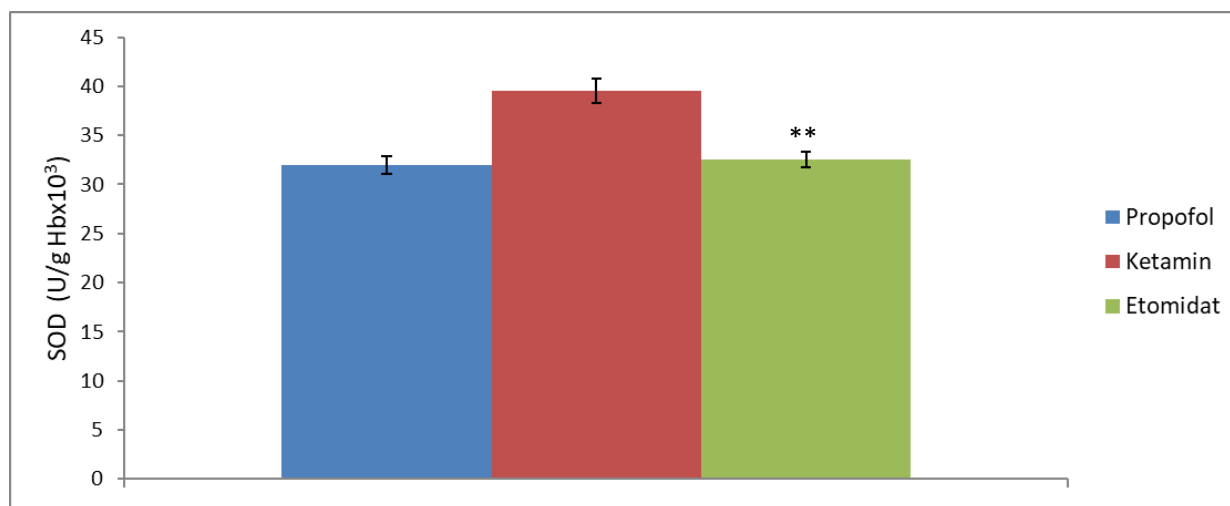
Grupa	dp/dt _{max} (mmHg/s)	dp/dt _{min} (mmHg/s)	SLVP (mmHg)	DLVP (mmHg)	HR (bpm)	CF (ml/min)
Propofol	↓4,4	↓15,0	↑2,4	↑20	↓19,1	↓17,0
Propofol+L-NAME	↓52,8	↓42,1	↓38,1	↓30,1	↓34,1	↑48,4
Propofol+DL-PAG	↓36,3	↓44,0	↓58,7	↓5,1	↓34,5	↑2,1
Propofol+ZnPPIX	↓40,8	↓56,6	↓10,9	↑2,1	↓37,1	↑16,8

4.5 VREDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HEMOLIZATU

Rezultati parametara oksidativnog stresa u hemolizatu u ispitivanim grupama prikazani su na slikama 107-112 i tabelama 52-54 kroz izmerene aktivnosti enzima SOD i katalaze, i vrednosti GSH.

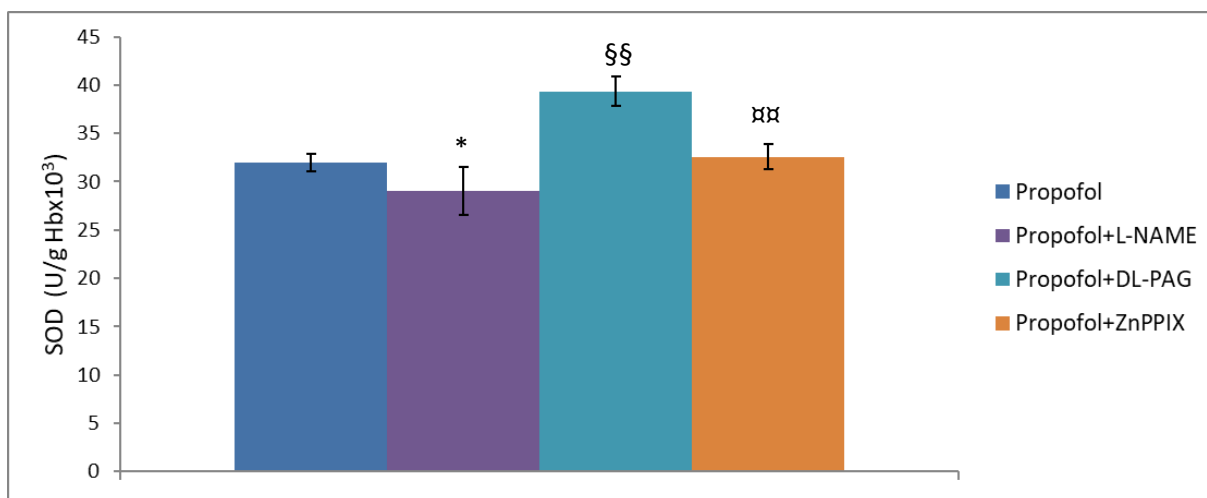
Statistički značajne razlike su registrovane u aktivnosti SOD i vrednosti GSH u zavisnosti od ispitivanih grupa, dok u aktivnosti katalaze nisu nađene razlike.

4.5.1 Aktivnost SOD



Slika 107. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na aktivnost SOD. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

** $p < 0,01$ vs. propofol



Slika 108. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPiX na aktivnost SOD. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. propofol; §§ $p < 0,01$ vs. propofol+L-NAME; §§ $p < 0,01$ vs. propofol+DL-PAG

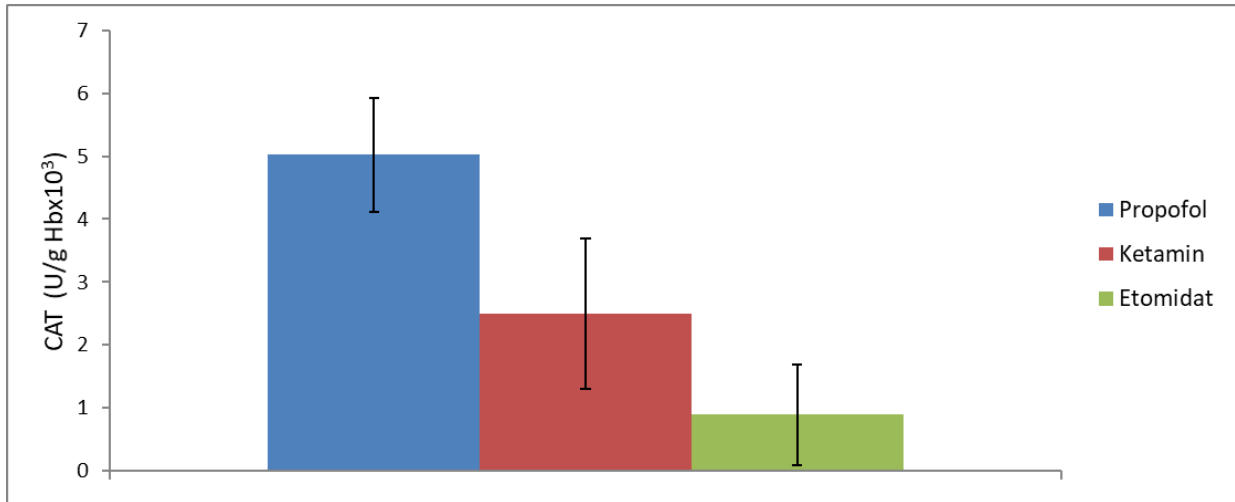
Tabela 52. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti SOD u hemolizatu u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=8,530$; $p < 0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 52. Međugrupna poređenja po SOD u hemolizatu

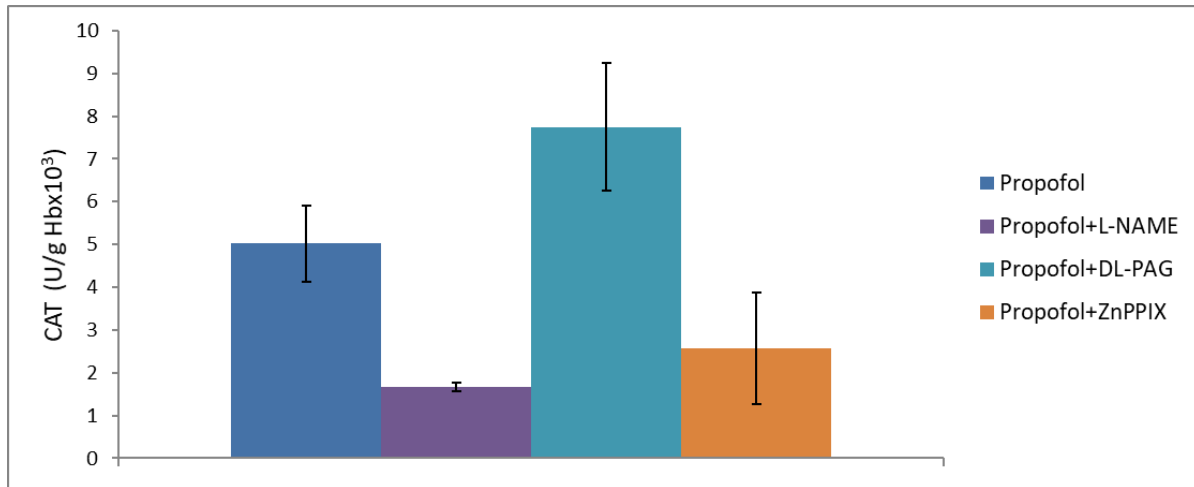
	p vrednost				
	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
ketamin	.199				
etomidat	.005	.771			
propofol + L-NAME	.036	.983	.987		
propofol + DL-PAG	.172	.002	.000	.000	
propofol + ZnPPiX	.222	1.000	.741	.977	.003

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 52. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između etomidata i propofola, kao i između propofol + L-NAME vs. propofol, propofol+DL-PAG vs. propofol+L-NAME, propofol + ZnPPiX vs. propofol+DL-PAG grupa.

4.5.2 Aktivnost CAT



Slika 109. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na aktivnost CAT. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 110. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na aktivnost CAT. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

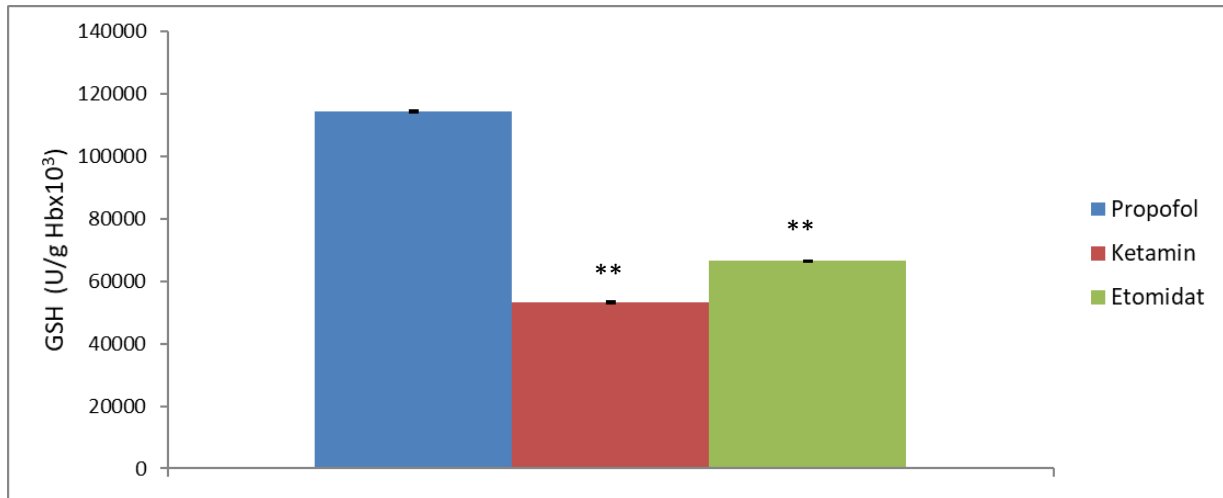
Tabela 53. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti CAT u hemolizatu u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=0,239$; $p=0,943$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 53. Međugrupna poređenja po CAT u hemolizatu

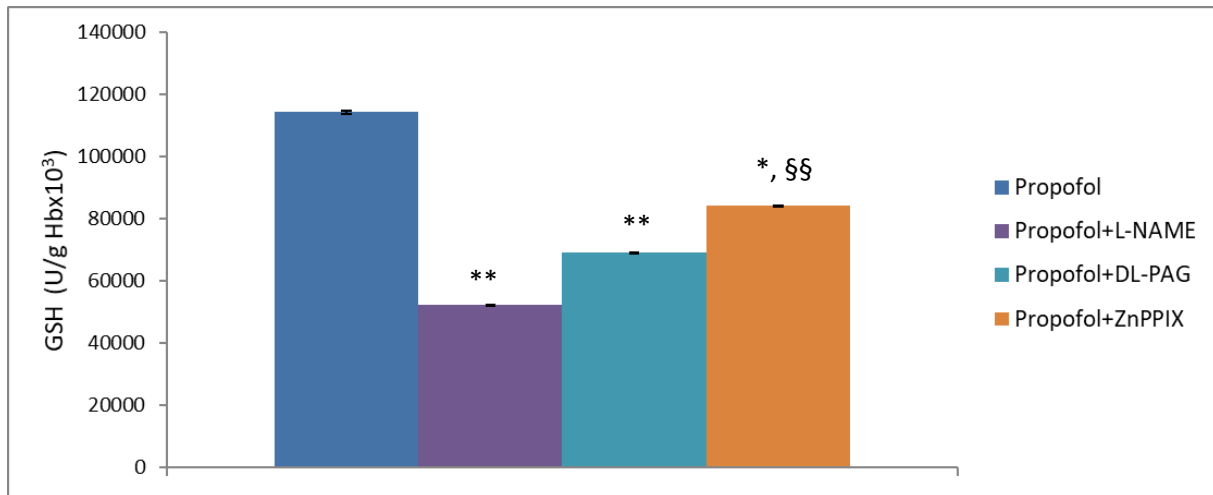
	p vrednost				
	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
ketamin	.981				
etomidat	1.000	.993			
propofol + L-NAME	1.000	.957	1.000		
propofol + DL-PAG	.986	1.000	.995	.966	
propofol + ZnPPIX	1.000	.993	1.000	1.000	.995

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 53.

4.5.3 Vrednost GSH



Slika 111. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na vrednosti GSH. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. propofol



Slika 112. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na vrednosti GSH. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. propofol; ** $p < 0,01$ vs. propofol; §§ $p < 0,01$ vs. propofol+L-NAME

Tabela 54. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti GSH u hemolizatu u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=20,582$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 54. Međugrupna poređenja po GSH u hemolizatu

	p vrednost				
	propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
ketamin	.000				
etomidat	.000	.549			
propofol + L-NAME	.000	1.000	.473		
propofol + DL-PAG	.000	.393	.999	.329	
propofol + ZnPPIX	.015	.004	.238	.003	.453

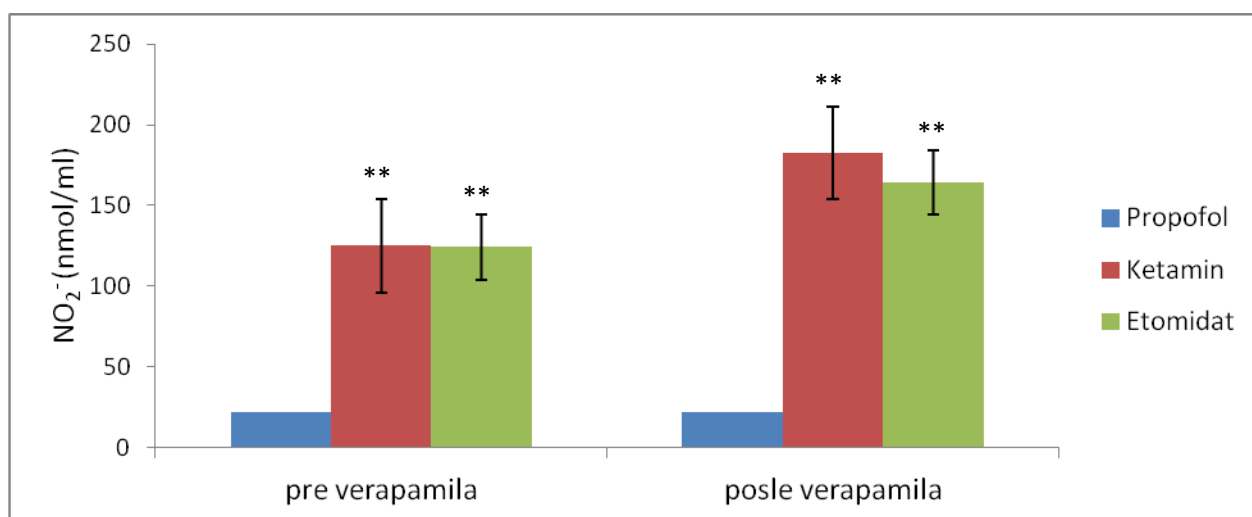
Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 54. Iz tabele vidimo da je razlika značajna između ketamina i etomidata vs. propofol, kao i između propofol + L-NAME, propofol+DL-PAG, propofol + ZnPPIX vs. propofol, ali i između propofol + ZnPPIX vs. propofol+ L-NAME grupa.

4.6 VREDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U KORONARNOM EFLUENTU

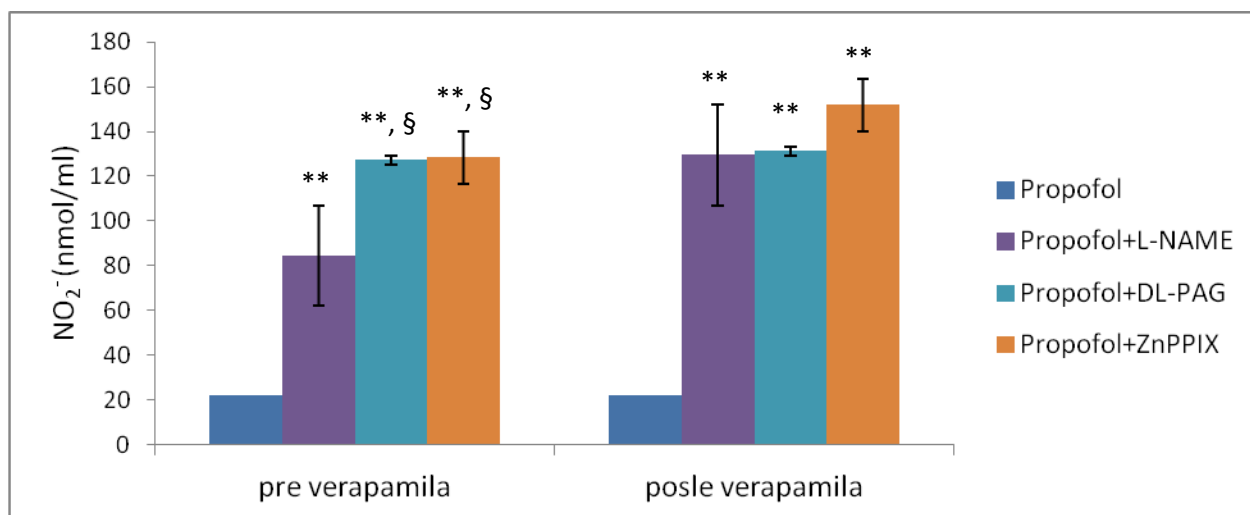
Rezultati parametara oksidativnog stresa u koronarnom efluentu u ispitivanim grupama prikazani su na slikama 113-120 i tabelama 55-60 kroz izmerene vrednosti nitrita, superoksid anjon radikala, vodonik peroksida i kroz indeks lipidne peroksidacije.

Statistički značajne razlike su registrovane u vrednostima nitrita, vodonik peroksida i u indeksu lipidne peroksidacije, dok u vrednostima superoksid anjon radikala nisu nađene razlike.

4.6.1 Vrednosti nitrita (NO_2^-)



Slika 113. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na vrednosti NO_2^- pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm \text{SEM}$). ** $p < 0,01$ vs. propofol



Slika 114. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPiX na vrednosti NO₂⁻ pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške (X±SEM). ** p < 0,01 vs. propofol; § p < 0,05 vs. propofol+L-NAME

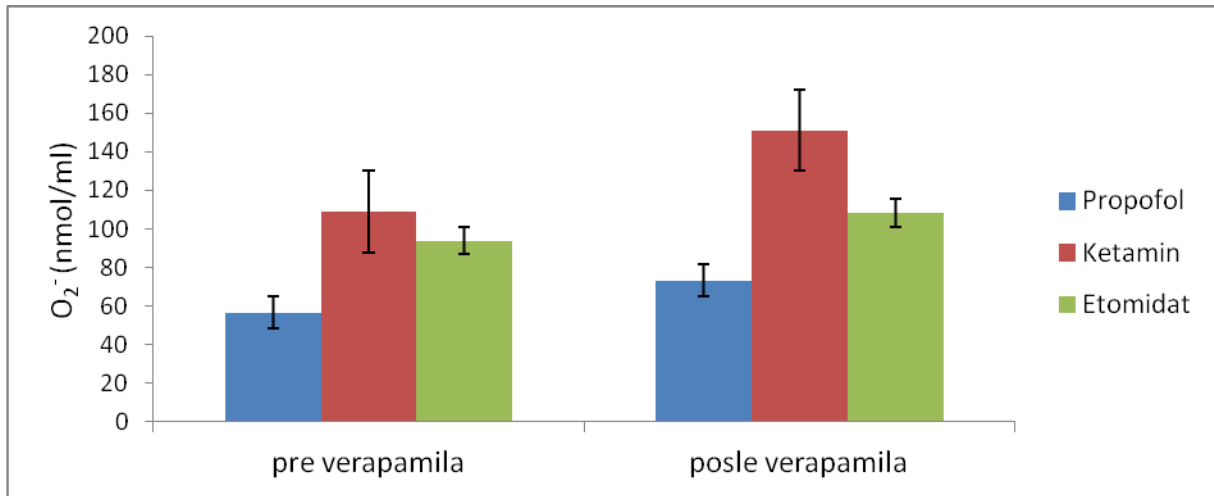
Tabela 55. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti NO₂⁻ u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila F=21,384; p<0,001 i posle verapamila F=39,027; p<0,001) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 55. Međugrupna poređenja po NO₂⁻

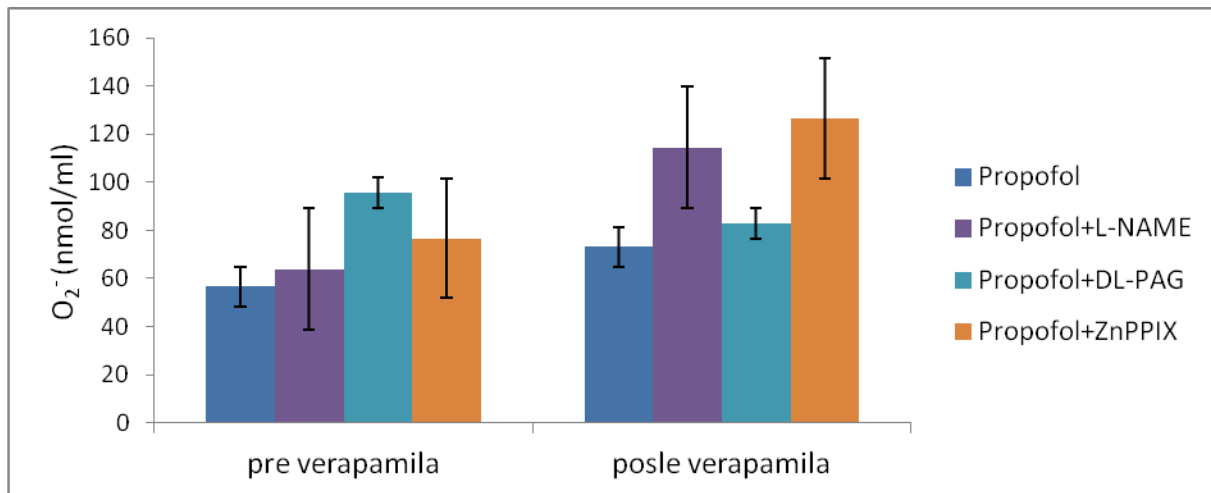
		p vrednost				
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
pre verapamila	NO ₂ ⁻ ketamin	.000				
	etomidat	.000	1.000			
	propofol + L-NAME	.001	.049	.057		
	propofol + DL-PAG	.000	1.000	1.000	.032	
	propofol + ZnPPiX	.000	1.000	.999	.026	1.000
posle verapamila	NO ₂ ⁻ ketamin	.000				
	etomidat	.000	.745			
	propofol + L-NAME	.000	.004	.129		
	propofol + DL-PAG	.000	.006	.168	1.000	
	propofol + ZnPPiX	.000	.228	.941	.563	.647

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 55. Iz tabele vidimo da je, pre ali i posle primene verapamila, razlika značajna između ketamina i etomidata vs. propofol, kao i da pre primene verapamila razlike postoje između propofola vs. propofol + svi inhibitori sinteze gasotransmitera, kao i između propofol + DL-PAG i propofol + ZnPPiX vs. propofol + L-NAME grupa. Posle primene verapamila razlike su utvrđene između grupa sa propofolom vs. propofol + svi inhibitori sinteze gasotransmitera.

4.6.2 Vrednosti superoksid anjon radikala (O_2^-)



Slika 115. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na O_2^- pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 116. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na O_2^- pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).

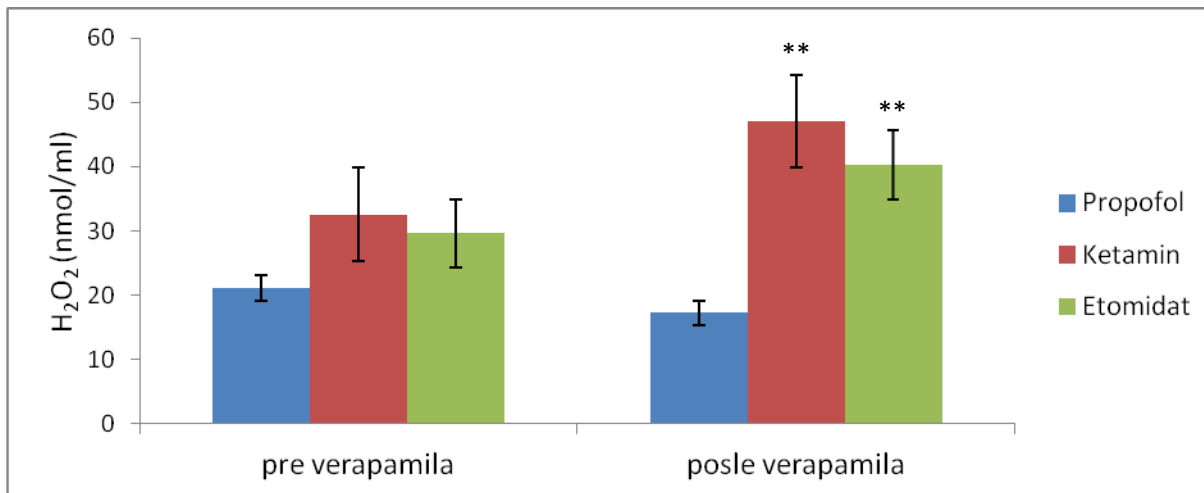
Tabela 56. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti O_2^- u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila $F=0,585$; $p=0,711$ i posle verapamila $F=1,621$; $p=0,179$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, ali je dat i prikaz svih p vrednosti naknadnih međugrupnih poređenja. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 56. Međugrupna poređenja po O_2^-

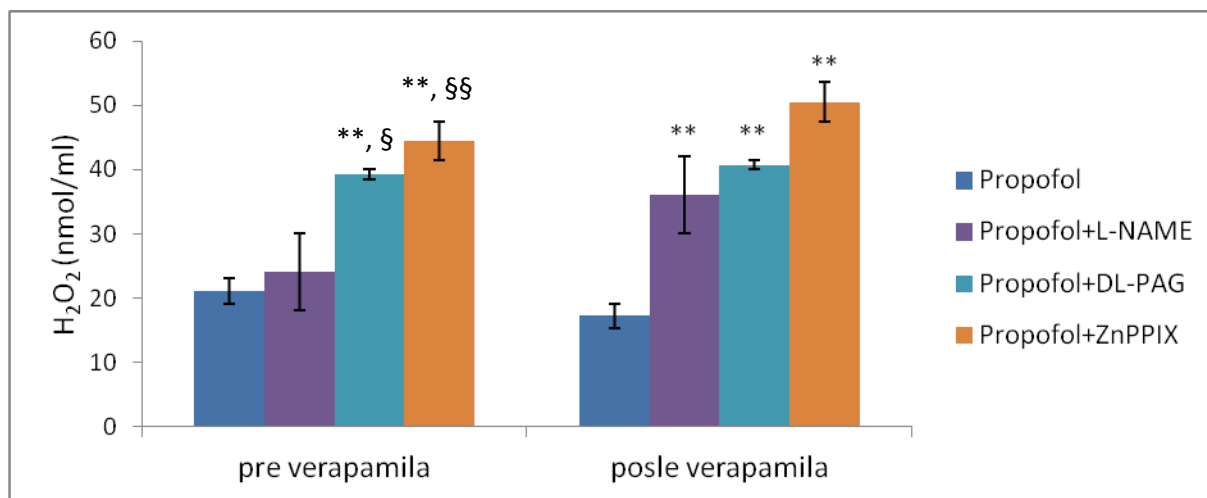
		p vrednost				
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
pre verapamila	O_2^- ketamin	.720				
	etomidat	.913	.999			
	propofol + L-NAME	1.000	.845	.969		
	propofol + DL-PAG	.897	.999	1.000	.960	
	propofol + ZnPPiX	.994	.958	.998	.999	.996
posle verapamila	O_2^- ketamin	.156				
	etomidat	.872	.771			
	propofol + L-NAME	.779	.863	1.000		
	propofol + DL-PAG	1.000	.304	.968	.923	
	propofol + ZnPPiX	.544	.972	.993	.999	.756

Kao što je očekivano nema značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 56.

4.6.3 Vrednosti vodonik peroksida (H₂O₂)



Slika 117. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na vrednosti H₂O₂ pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške (X±SEM). ** p < 0,01 vs. propofol



Slika 118. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na vrednosti H₂O₂ pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške (X±SEM). ** p < 0,01 vs. propofol; § p < 0,05 vs. propofol+L-NAME; §§ p < 0,01 vs. propofol+L-NAME

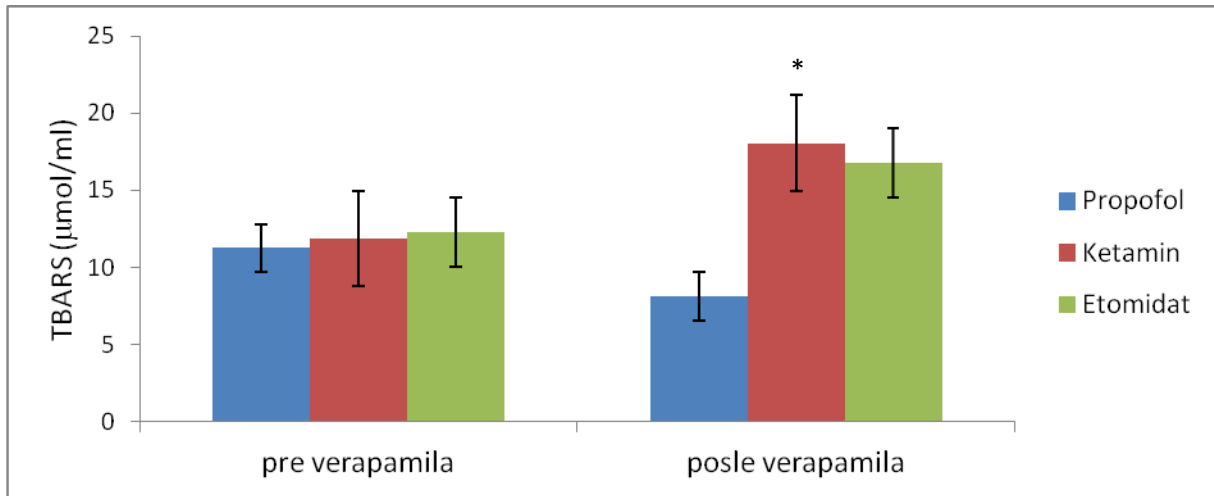
Tabela 57. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti H₂O₂ u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila F=7,694; p<0,001 i posle verapamila F=11,572; p<0,001) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 57. Međugrupna poredjenja po H₂O₂

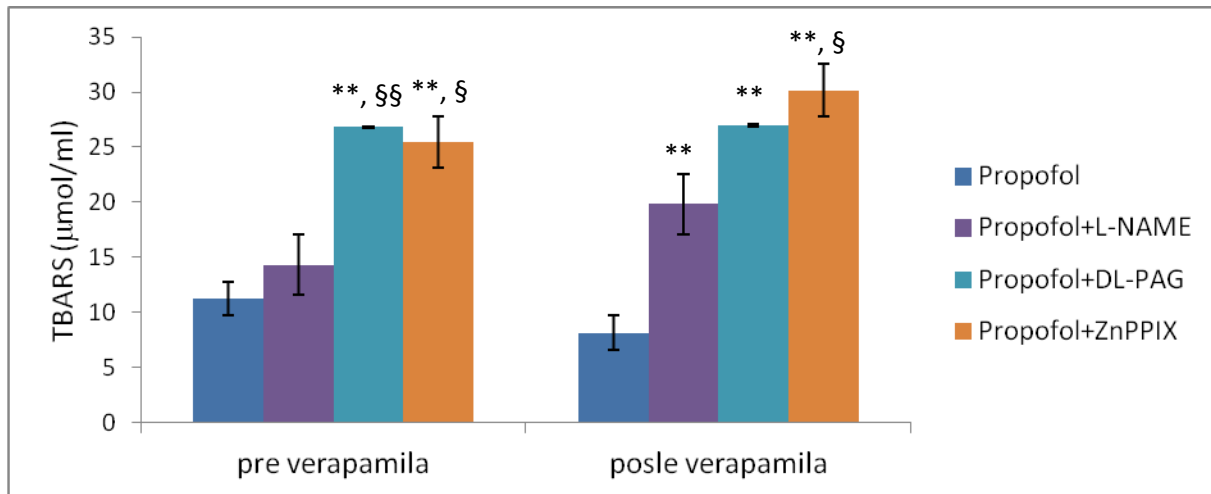
		p vrednost				
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
H ₂ O ₂ pre verapamila	ketamin	.134				
	etomidat	.416	.988			
	propofol + L-NAME	.983	.470	.843		
	propofol + DL-PAG	.003	.692	.315	.026	
	propofol + ZnPPIX	.000	.128	.030	.001	.868
H ₂ O ₂ posle verapamila	ketamin	.000				
	etomidat	.001	.768			
	propofol + L-NAME	.006	.283	.961		
	propofol + DL-PAG	.000	.818	1.000	.939	
	propofol + ZnPPIX	.000	.981	.349	.071	.401

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 57. Iz tabele vidimo da je posle primene verapamila, razlika značajna između ketamina i etomidata vs. propofol, kao i da pre primene verapamila razlike postoje između propofola vs. propofol + DL-PAG i propofol + ZnPPIX grupa, kao i između propofol + DL-PAG i propofol + ZnPPIX vs. propofol+L-NAME grupa. Posle primene verapamila razlike su utvrđene između grupa sa propofolom vs. propofol + svi inhibitori sinteze gasotransmitera.

4.6.4 Indeks lipidne peroksidacije (TBARS)



Slika 119. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na vrednosti TBARS pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). * $p < 0,05$ vs. propofol



Slika 120. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPIX na vrednosti TBARS pre i posle primene verapamila. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. propofol; § $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME; §§ $p < 0,01$ vs. propofol+L-NAME

Tabela 58. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti TBARS-a u odnosu na grupe, ANOVA testom (pre verapamila F=10,767; p<0,001 i posle verapamila F=11,817; p<0,001) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 58. Međugrupna poređenja po TBARS-u

		p vrednost				
		propofol	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
pre verapamila	TBARS ketamin	1.000				
	etomidat	.999	1.000			
	propofol + L-NAME	.907	.969	.986		
	propofol + DL-PAG	.000	.000	.001	.004	
	propofol + ZnPPIX	.000	.001	.002	.012	.998
posle verapamila	TBARS ketamin	.042				
	etomidat	.104	.999			
	propofol + L-NAME	.010	.995	.939		
	propofol + DL-PAG	.000	.103	.043	.285	
	propofol + ZnPPIX	.000	.010	.003	.039	.927

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 58. Iz tabele vidimo da je posle primene verapamila, razlika značajna između ketamina vs. propofol, kao i da pre primene verapamila razlike postoje između propofola vs. propofol + DL-PAG i propofol + ZnPPIX grupa, kao i između propofol + DL-PAG i propofol + ZnPPIX vs. propofol+L-NAME grupa. Posle primene verapamila razlike su utvrđene između grupa sa propofolom vs. propofol + svi inhibitori sinteze gasotransmitera, kao i između propofol + ZnPPIX vs. propofol + L-NAME grupa.

4.6.5 Stepen promena parametara oksidativnog stresa u odnosu na grupu i promenu koronarnog perfuzionog pritiska

Tabela 59. Uticaj verapamila na dinamiku parametara oksidativnog stresa tokom procesa retrogradne perfuzije izolovanog srca izražena u procentima (%) u propofol, ketamin i etomidat grupama.

Grupa	O ₂ ⁻ (nmol/ml)	H ₂ O ₂ (nmol/ml)	TBARS (μmol/ml)	NO ₂ ⁻ (nmol/ml)
Propofol	↑29,35	↓18,14	↓27,71	↓0,22
Ketamin	↑38,66	↑44,60	↑51,90	↑45,89
Etomidat	↑15,44	↑36,06	↑36,32	↑32,08

Tabela 60. Uticaj verapamila na dinamiku parametara oksidativnog stresa tokom procesa retrogradne perfuzije izolovanog srca izražena u procentima (%) u propofol, propofol+L-NAME, propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupama.

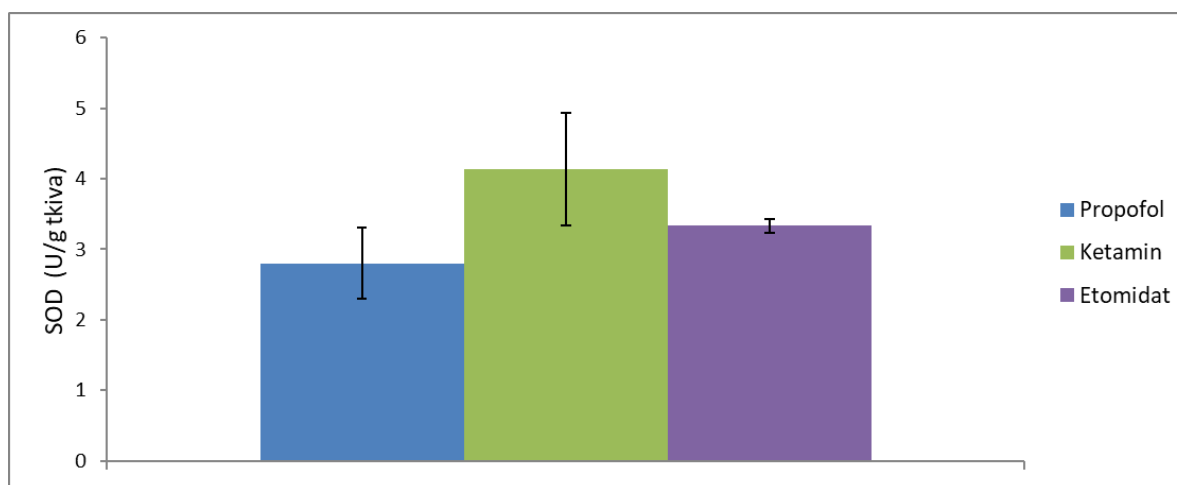
Grupa	O ₂ ⁻ (nmol/ml)	H ₂ O ₂ (nmol/ml)	TBARS (μmol/ml)	NO ₂ ⁻ (nmol/ml)
Propofol	↑29,35	↓18,14	↓27,71	↓0,22
Propofol+L-NAME	↑79,25	↑49,46	↑38,30	↑53,11
Propofol+DL-PAG	↓13,37	↑3,82	↑0,58	↑3,11
Propofol+ZnPPIX	↑64,85	↑13,76	↑18,51	↑18,15

4.7 VREDNOSTI PARAMETARA OKSIDATIVNOG STRESA U HOMOGENATU TKIVA SRCA

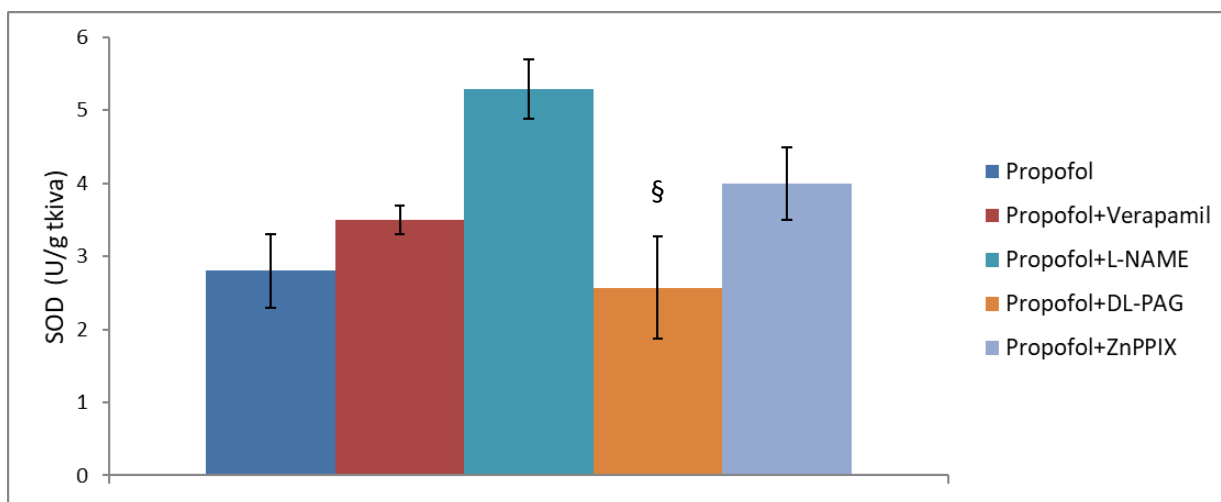
Rezultati parametara oksidativnog stresa u hemolizatu u ispitivanim grupama prikazani su na slikama 121-126 i tabelama 61-63 kroz izmerene aktivnosti enzima SOD i katalaze, i vrednosti GSH.

Statistički značajne razlike su registrovane u aktivnostima SOD i katalaze, kao i u vrednostima GSH u zavisnosti od ispitivanih grupa.

4.7.1 Aktivnost SOD



Slika 121. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na aktivnost SOD. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 122. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPiX na aktivnost SOD. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). § $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME

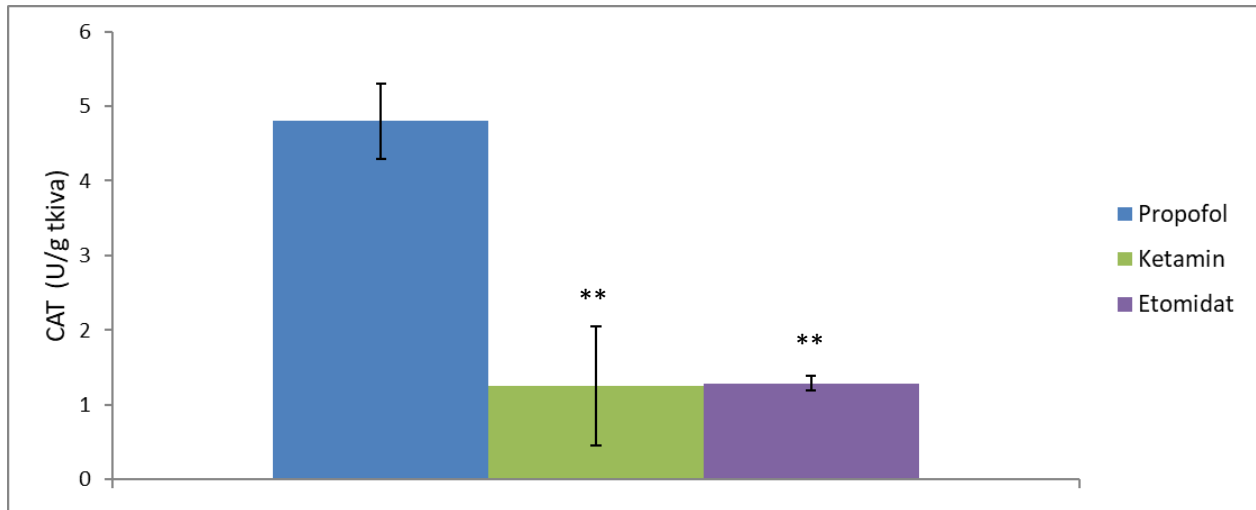
Tabela 61. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti SOD u homogenatu u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=2,588$; $p=0,032$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 61. Međugrupna poređenja po SOD u homogenatu

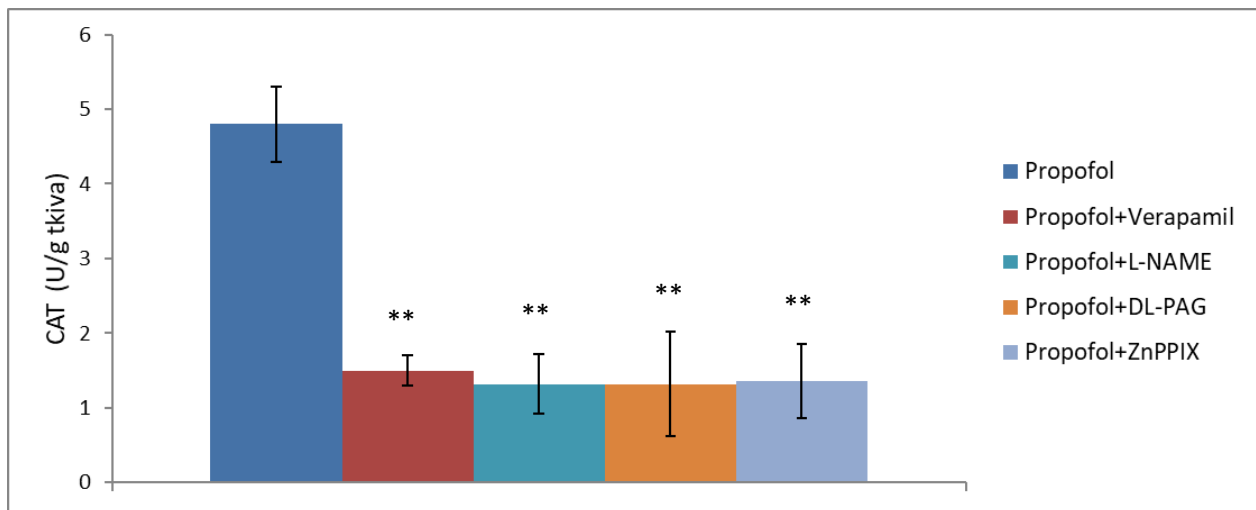
	p vrednost					
	propofol	propofol + verapamil	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol + verapamil	.980					
ketamin	.691	.979				
etomidat	.997	1.000	.955			
propofol + L-NAME	.068	.256	.776	.239		
propofol + DL-PAG	1.000	.886	.441	.967	.022	
propofol + ZnPPiX	.791	.994	1.000	.983	.669	.554

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 61. Iz tabele vidimo da ne postoje značajne razlike između propofol, ketamina i etomidata. Razlika je utvrđena između propofol + DL-PAG i propofol + +L-NAME grupe.

4.7.2 Aktivnost CAT



Slika 123. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na CAT. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. propofol



Slika 124. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPiX na aktivnost CAT. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$). ** $p < 0,01$ vs. propofol

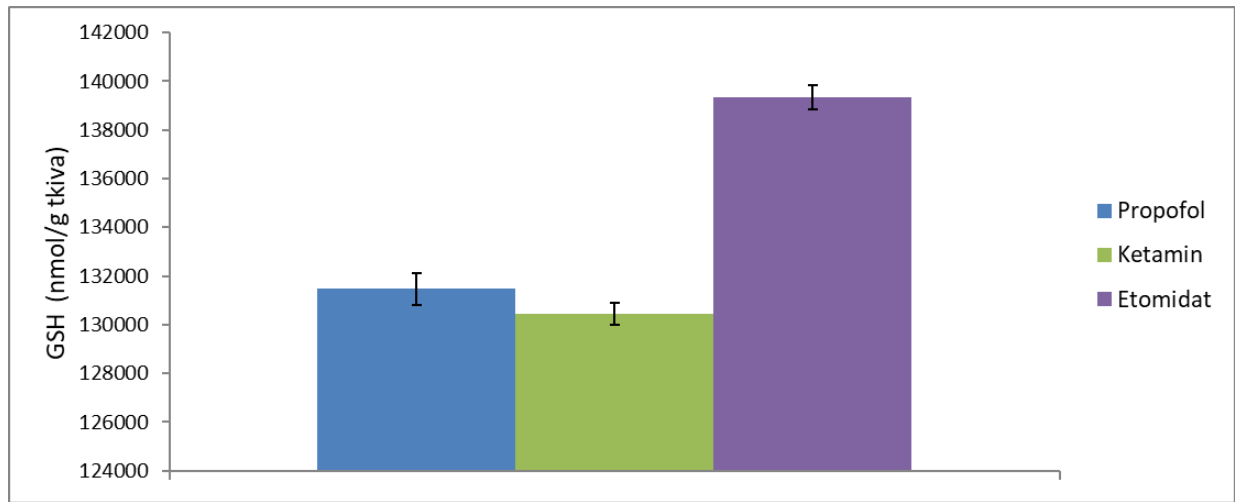
Tabela 62. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti CAT u homogenatu u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=6,733$; $p<0,001$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 62. Međugrupna poređenja po CAT u homogenatu

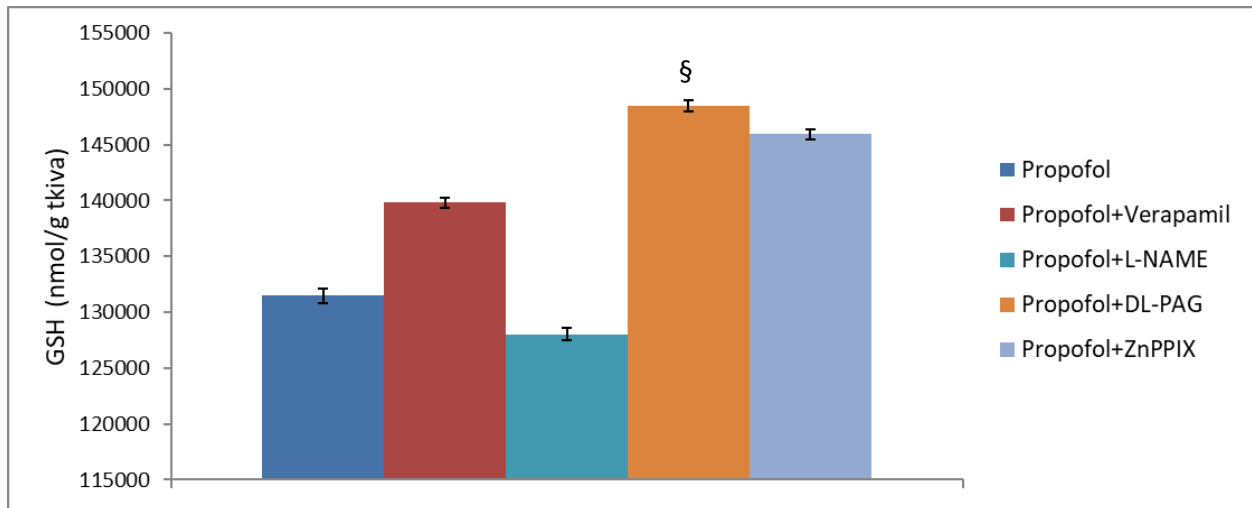
	p vrednost					
	propofol	propofol + verapamil	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol + verapamil	.000					
ketamin	.000	.999				
etomidat	.000	1.000	1.000			
propofol + L-NAME	.000	1.000	1.000	1.000		
propofol + DL-PAG	.000	1.000	1.000	1.000	1.000	
propofol + ZnPPIX	.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 62. Iz tabele vidimo da postoje značajne razlike između propofol vs. ketamin i etomidat grupa. Razlika je utvrđena između grupa propofol vs. propofol + verapamil i propofol + svi inhibitori sinteze gasotransmitera.

4.7.3 Vrednost GSH



Slika 125. Uticaj akutne primene propofola, ketamina i etomidata na vrednosti GSH. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).



Slika 126. Uticaj propofola samostalno i u kombinaciji sa L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na vrednosti GSH. Rezultati su prikazani u vidu srednjih vrednosti i standardne greške ($X \pm SEM$).
§ $p < 0,05$ vs. propofol+L-NAME

Tabela 63. Prikaz statističkih značajnosti (p) utvrđenih međusobnim poređenjem vrednosti GSH u homogenatu u odnosu na grupe, ANOVA testom ($F=3,438$; $p=0,008$) i Tukey post hoc analizom. Utvrđeno je da postoji značajna razlika između grupa, a post hoc testom je ispitivano između kojih grupa je ta razlika značajna. Nivo statističke značajnosti je 0,05.

Tabela 63. Međugrupna poređenja po GSH u homogenatu

	p vrednost					
	propofol	propofol + verapamil	ketamin	etomidat	propofol + L-NAME	propofol + DL-PAG
propofol + verapamil	.812					
ketamin	1.000	.675				
etomidat	.884	1.000	.783			
propofol + L-NAME	.998	.414	1.000	.546		
propofol + DL-PAG	.117	.745	.062	.764	.023	
propofol + ZnPPIX	.262	.938	.158	.938	.066	.999

Kao što je očekivano ima značajnih razlika između pojedinih grupa, što se vidi na osnovu rezultata Tukey HSD testa u Tabeli 63. Iz tabele vidimo da ne postoje značajne razlike između propofol, ketamina i etomidata. Razlika je utvrđena između propofol + DL-PAG i propofol + +L-NAME grupe.

5. DISKUSIJA

Propofol je jedan od najčešće upotrebljivanih anestetika, u širokoj upotrebi usled brzog dejstva i malog broja izazvanih nuspojava (95, 96, 97). Mnogobrojni su radovi koji navode njegova anti-oksidativna i citoprotektivna svojstva (98, 99). Najčešće su registrovani u ishemijskim-reperfuzionim oštećenjima u srcu i bubrezima (100, 101). Međutim, brojni radovi opisuju i njegova neželjena dejstva u raznim tkivima, koja se manifestuju kao propofolom indukovani infuzioni sindrom sa udruženim otkazivanjem miokarda ili bubrega, lipemija u plazmi, masna jetra, rabdomioliza i metabolička acidoza (102). Iako se ove promene češće zapažaju kod dece i nakon dugotrajne infuzije visokih doza, istraživanja su pokazala ove efekte i kod odraslih, i nakon kratkotrajne infuzije propofola. (103, 104). Zabeleženi su i hipertrigliceridemija i pankreatitis (105, 106, 107). Efekti na hematološke parametre su slabije istraženi. Od posebnog interesa je efekat propofola na hemostatske parametre, usled opisanih anti-agregacionih i anti-fibrinolitičkih svojstava (108).

Mnogi povoljni efekti propofola su posredovani povećanjem nivoa gasnih transmitera, azot monoksida (NO) (109, 110) i ugljen monoksida (CO) (111). Budući da treći gasni transmitter, vodonik sulfid (H_2S), poseduje slična svojstva i funkcije kao NO (112), moguće je da propofol interaguje i sa ovom supstancom.

Nedovoljan je broj podataka o dejstvu propofola na anti-oksidativni status i na određene biohemijske i hematološke parametre tokom inhibicije gasne transmisije, što može predstavljati analogiju određenog kliničkog stanja. U ovom istraživanju je pretpostavljeno da propofol utiče na uloge gasnih transmitera i anti-oksidativnih enzima; neki od ovih efekata bi mogli biti posredovani lokalnim ili sistemskim oksidativnim stresom.

Ovo istraživanje je dopunilo saznanja o mehanizmima efekata propofola na kardiovaskularni sistem, a pre svega sa aspekta učesća gasotransmitera, oksidativnog stresa i kardiovaskularnih biomarkera. Eksperimenti su rađeni delom *in vivo* na anestetisanim pacovima, odraslim mužjacima, soja Wistar, kao i *in vitro* na uzorcima krvi i tkiva, i *ex vivo* na izolovanom srcu pacova. Od značaja je bilo i upoređivanje efekata propofola u odnosu na efekte drugih primenjenih anestetika, ketamina i etomidata.

Aplikacija propofola samostalno ili sa inhibitorima gasnih transmitera, kao i ketamin i etomidat, nisu pokazali razlike u odnosu na morfometrijske karakteristike (telesna masa, masa srca, jetre i mozga).

Prvi deo istraživanja je osmišljen kako bi procenili uloge gasnih transmitera kroz inhibiciju njihove produkcije primenom specifičnih inhibitora u efektima propofola na hematološke i biohemijske, kao i na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu kod pacova (113). Iako je sistemski uticaj propofola na različite organe već poznat (105, 106, 107), uticaj ovog agensa na standardne biohemijske, hematološke i redoks parametre, naročito tokom interakcije sa signalnim gasnim molekulima (NO, CO i H_2S), je manje istražen i pokazuje paradokсне podatke (108). Dodatno, postoji nedovoljna količina informacija o ulozi propofola i pomenutih gasnih transmitera na hematološke parametre u animalnim modelima. U nedavnoj objavljenoj studiji, a u vezi sa mogućnostima transporta riba, propofol je bio u stanju da održi normalnim pokazatelje stresa: hematološke, morfološke, biohemijske, hormonske i hidromineralne (114).

U odnosu na testirane hematološke parametre rezultati ovog istraživanja nisu pokazali bilo kakve signifikantne promene u vrednostima ukupnog broja eritrocita, ukupne koncentracije hemoglobina, hematokrita, srednjeg volumena eritrocita, srednje količine hemoglobina u eritrocitu, srednje koncentracije hemoglobina na litar eritrocita, koeficijenta standardne devijacije distribucije volumena eritrocita, koeficijenta varijacije distribucije volumena eritrocita,

ukupnog broja eritroblasta i ukupnog broja nezrelih granulocita, što implicira da efekti propofola na ove hematološke parametre nisu posredovani gasnim transmitterima. Statistički značajne razlike su registrovane u ukupnom broju leukocita i limfocita u propofol+ZnPPIX vs. kontrola i propofol+L-NAME grupama, ukupnom broju trombocita u propofol grupi u odnosu na grupu sa etomidatom, kao i u u propofol+ZnPPIX grupi u odnosu na kontrolu, propofol, propofol+L-NAME ili propofol+DL-PAG grupama, zatim u vrednostima zapreminskog udela trombocita u jedinici pune krvi u propofol+ZnPPIX vs. propofol i propofol+L-NAME grupama. Što se tiče odgovora trombocita u pacovima anesteziranim propofolom, nisu nađene promene u trombocitnim vrednostima, izuzev nakon inhibicije hem-oksigenaze 1 gde je pokazano značajno povećanje.

U odnosu na testirane biohemijske parametre rezultati ovog istraživanja nisu pokazali bilo kakve signifikantne promene u vrednostima glikemije, uree, mokraćne kiseline, ukupnih proteina, triglicerida, AST, homocisteina, vitamina B₁₂ i vWF. U odnosu na testirane biohemijske parametre razlike su registrovane u vrednostima kreatinina između grupa sa propofolom i etomidatom, i između etomidata i ketamina, kao i između propofol+ZnPPIX i kontrolne grupe. Razlike su registrovane u vrednostima albumina između grupa sa propofolom i ketaminom, kao i u grupama sa propofolom u odnosu na kontrolu i propofol+L-NAME, kao i u grupama propofol+DL-PAG u odnosu na kontrolu i propofol+L-NAME, ali i u grupama propofol+ZnPPIX u odnosu na kontrolu i propofol+L-NAME. Registrovane su razlike u vrednostima holesterola između propofola i propofol+ZnPPIX grupe, a zatim u vrednostima HDL-holesterola između etomidata i ketamina, kod propofol+DL-PAG grupe u odnosu na kontrolu, i kod propofol+ZnPPIX grupe u odnosu na kontrolu, propofol i propofol+L-NAME grupe; vrednosti LDL-holesterola različite su između propofola i ketamina, kao i između propofola i kontrole, propofol i propofol+L-NAME grupa, između propofol+DL-PAG i propofol+L-NAME grupa, i između propofol+ZnPPIX i propofol+L-NAME grupa. U odnosu na aktivnost enzima ALT razlike su registrovane u propofol+DL-PAG u odnosu na kontrolu, propofol i propofol+L-NAME grupe. Kod aktivnosti enzima LDH razlike su utvrđene kod etomidata u odnosu na propofol grupu, kod aktivnosti enzima ALP razlike postoje između propofola i kontrole, propofola i propofol+L-NAME grupe, dok su kod propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupa utvrđene razlike u odnosu na kontrolu i u odnosu na propofol+L-NAME grupu. Aktivnost enzima alfa amilaze različita je između propofola i ketamina, između propofol i propofol+L-NAME grupa, između propofol+DL-PAG i kontrole, kao i propofol+DL-PAG i propofol+L-NAME grupa, ali i između propofol+ZnPPIX i kontrole, i propofol+ZnPPIX u odnosu na propofol+L-NAME grupu. Razlike u vrednostima hsTnT utvrđene između propofol i propofol+L-NAME grupa, i između propofol+ZnPPIX i propofol+L-NAME grupa. Vrednosti folata su se razlikovale između propofol+ZnPPIX u odnosu na kontrolu, propofol, propofol+L-NAME i propofol+DL-PAG grupe. Teorijski gledano, hematološki, metabolički i drugi sistemski efekti propofola i/ili gasnih transmitera mogli bi se povezati i sa metabolizmom homocisteina (homocistein, folna kiselina, vitamini B₆ i B₁₂), uzimajući u obzir heterogeni uticaj ovih supstanci. Međutim, u literaturi skoro da ne postoje istraživanja koja u ovoj oblasti povezuju navedene entitete u jednu celinu. Studije su pokazale da pedijatrijski pacijenti na propofolu sa deficitom metilentetrahidrofolat reduktaze ne pokazuju promenjene vrednosti homocisteina (115). Vrednosti fibrinogena su se razlikovale između propofol+L-NAME i propofol grupa, kao i između propofol+DL-PAG i propofol+L-NAME grupa. Vrednosti D-dimera su se razlikovale u svim grupama gde su primenjivani propofol+inhibitori gasnih transmitera u odnosu na kontrolu. Štetni efekti propofola na srce registrovani su u nekolicini studija kod pacijenata (116, 117, 118), ali su mehanizmi ostali nerazjašnjeni. U ovom istraživanju, troponin T visoke senzitivnosti je meren kao osetljiv i pouzdan biomarker oštećenja miokarda (119), i bio je značajno povišen

nakon inhibicije NO sinteze. Podaci u literaturi ukazuju da bi deficit NO mogao da indukuje povećanje afiniteta prema oštećenju miokarda (120), što može biti odgovorno za određen stepen oštećenja miokarda u ovom slučaju. Dakle, moguće je da propofol ispoljava štetna dejstva u odsustvu NO produkcije. Druge studije su pokazale da propofol smanjuje upotrebu kiseonika i inhibira protok elektrona u elektronskom transportnom lancu mitohondrija (121), i time narušava proizvodnju energije u mitohondrijama (122). Pretpostavlja se da propofol ublažuje ova dejstva aktivacijom NO sintaze (NOS). Neki autori navode da NO prenosi signal u mitohondrije (ciljna struktura), gde se ostvaruju kardioprotektivna dejstva (123). Praktično, propofol na određen način umanjuje funkciju mitohondrija, a ovo dejstvo je smanjeno povećanjem NO. Bez sinteze NO, dolazi do pojave oštećenja srčanog tkiva. Za razliku od NO, izgleda da u ovom istraživanju ostali gasni transmiteri nemaju uloge u dejstvu propofola na biomarkere srčane ishemije. Ovi rezultati su dobar pokazatelj važnih dejstava gasnih transmitera na redoks status u pacovima kojima je aplikovan propofol pre eutanazije. Zapravo, propofol i njegova anti-oksidantna svojstva verovatno poništavaju negativne efekte koje ostvaruju L-NAME, DL-PAG i ZnPPIX na pro-oksidativne parametre u krvi pacova. Biomarker oštećenja jetre (ALP) je takođe bio povišen nakon inhibicije NOS, što ukazuje na povoljne efekte aktivnosti NO u tkivu jetre. Takođe, pankreasni biomarker (α -AMY) je bio povišen u L-NAME+propofol grupi. Rezultati merenih biomarkera iz navedenih organa pokazuju da verovatno postoje isti mehanizmi, kao i u srčanom tkivu. Interesantno, snižene ALT vrednosti u slučaju H₂S inhibicije mogu biti posledica činjenice da kada blokiramo NO ili H₂S signalni put, dolazi do kompenzatornog povećanja bilo kog od ova dva gasotransmitera (124). Moguće je da se uticaj propofola tada preusmerava na NOS, zbog čega se funkcija jetre poboljšava. Vrednosti renalnih biomarkera (urea i kreatinin) ukazuju da funkcija bubrega nije bila promenjena u nedostatku sinteze gasnih transmitera (osim CO u vrednostima kreatinina), što nam dodatno govori da ovi molekuli nemaju ulogu u dejstvu propofola na bubrege. Postoji samo nekolicina studija na ovu temu. U jednoj od njih, istraživan je uticaj ovog leka na ishemijsku-reperfuzionu povredu bubrega pacova i ekspresiju enzima hem oksigenaze-1. Nađeno je da propofol može smanjiti renalno ishemijsko-reperfuziono oštećenje, između ostalog i stimulacijom produkcije CO od strane enzima hem oksigenaze-1 (113). Izuzev vWF, hemostatski parametri su delimično promenjeni u slučaju NO, H₂S ili CO inhibicije. Povećanje vrednosti fibrinogena je takođe registrovano nakon blokiranja aktivnosti NOS. Određene studije pokazuju da propofol poseduje snažnu antifibrinolitičku aktivnost (108), indukuje trombozu (125), dok su druge studije pokazale niže vrednosti INR (*engl. international normalized ratio*), i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena kod pacijenata na propofolu, u poređenju sa pacijentima kojima je dat izofluran (126). Ovo potvrđuje pretpostavku da propofol potencilno može da indukuje povećanje fibrinogena u određenim uslovima. Aktivacija NOS i NO bi mogla da smanji ove povišene vrednosti fibrinogena, što je pokazano ranije (127). Ovi podaci ponovo naglašavaju da, kao i u prethodnom slučaju, NO može biti najuticajniji gasni transmitter tokom efekata propofola. Takođe, ove promene nivoa fibrinogena mogu biti posledica indirektnog efekta inhibitora *in vivo*, što je veoma značajan rezultat i verovatno posledica interakcije propofola kao opšteg anestetika sa hemodinamikom kardiovaskularnog sistema (128). Nažalost, podaci o uticaju istovremene administracije propofola i NO, H₂S i CO inhibitora su ograničeni, i još uvek ostaje nejasno da li njihovi *in vivo* efekti pokazuju sinergizam ili antagonizam. Sa druge strane, efekti propofola sa ili bez aktivnosti signalnih gasnih molekula na biomarkere lipidnog metabolizma, su takođe slabo istraženi (124, 125). Rezultati ovog istraživanja ukazuju da su neki indikatori lipidnog profila (lipoproteini velike i male gustine) pokazali povećanje u slučaju inhibicije pojedinih gasnih transmitera. U jednoj studiji urađenoj na pacovima, hronična administracija propofola takođe je izazvala povećanje vrednosti glavnih komponenti lipidnog profila (129), ali ovo zapažanje nije bilo

praćeno bilo kakvim podacima o ulozi signalnih gasnih molekula. Rezultati su pokazali da su vrednosti folata bile snižene u slučaju inhibicije CO. Ovaj podatak delimično korelira sa dokazanim protektivnim ulogama NO i H₂S u srčanim efektima homocisteina, i na suprotstavljenu ulogu CO (130). Konačno, jedan od glavnih fokusa ovog istraživanja bio je procena uticaja interakcije propofol-gasni transmiteri na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu kod pacova. Jasno je utvrđeno da propofol pokazuje anti-oksidativna svojstva, bilo uklanjanjem oksidativnih reaktivnih vrsta, aktivacijom anti-oksidativnih enzima ili povećanjem produkcije NO (98, 99). Procenjivani parametri oksidativnog stresa u hemolizatu su bili: enzimska aktivnost enzima SOD, CAT i GSH. U odnosu na testirane vrednosti parametara oksidativnog stresa u hemolizatu razlike su registrovane u aktivnosti SOD kod etomidata u odnosu na propofol grupu, kao i u grupama sa propofol+L-NAME u odnosu na propofol, propofol+DL-PAG u odnosu na propofol+L-NAME, kao i kod propofol+ZnPPIX u odnosu na propofol+DL-PAG. U aktivnosti katalaze statistički značajne razlike nisu registrovane ni u jednoj od poređenih grupa; vrednosti redukovano glutationa niže su u grupama sa ketaminom i etomidatom u odnosu na propofol, dok se vrednosti glutationa snižene u propofol+inhibitori gasnih transmitera u odnosu na propofol, kao i propofol+ZnPPIX u odnosu na propofol+L-NAME. Takođe, smanjena SOD aktivnost nakon aplikacije propofola u uslovima NO inhibicije ukazuje na anti-oksidativni potencijal ovog gasnog molekula (110, 131). Dodatno, nepromenjene CAT vrednosti mogu da ukažu da su svi dobijeni efekti ograničeni samo na ćelijski nivo i aktivnost glutation enzimskog sistema, verovatno zbog kratkog perioda izlaganja, što je verovatno nedovoljan stimulus za uključivanje CAT. Rezultati sa redukovanim glutationom u hemolizatu pokazuju da propofol u kombinaciji sa gasnim transmiterima može uticati na ćelijsku oksidativnu odbranu.

Iz ovog dela istraživanja, može se zaključiti da uticaj propofola na različite biohemijske parametre iz raznih tkiva i metaboličke procese može biti makar delimično povezan sa aktivnostima ovih gasnih transmitera. Takođe, izgleda da signalni gasni molekuli mogu imati ulogu u održavanju redoks ravnoteže u toku dejstva propofola. Nove studije sa kompleksnijom metodologijom su neophodne za bolje razumevanje interakcije između anestetika i signalnih molekula i pojašnjenje mehanizama koji su uključeni u ovaj proces. Klinički doprinos navedenih bazičnih istraživanja može pomoći u skretanju pažnje na potencijalnu upotrebu propofola u slučaju postojećeg kardiovaskularnog rizika (koji se manifestuje izmenjenom produkcijom gasnih transmitera) ili na potencijalnu upotrebu donora gasnih transmitera za smanjenje nuspojave propofola.

Drugi deo istraživanja je osmišljen kako bi procenili uloge gasnih transmitera kroz inhibiciju njihove produkcije primenom specifičnih inhibitora i inhibiciju influksa jona kalcijuma u efektima propofola na kardiodinamske varijable i parametre oksidativnog stresa u koronarnom efluentu, i homogenatu tkiva srca kod pacova (132).

U poređenju sa drugim anestheticima, propofol poseduje nekoliko važnih prednosti, kao što su kontrola stanja anestezije i brzo dejstvo (1), poželjan sigurnosni profil, i minimalne nuspojave (4). Nekoliko ne-anestetskih dejstava koje propofol sadrži mogu značajno izmeniti njegovu upotrebu i proširiti primenu. Zaštitna dejstva su pokazana u eksperimentalnim modelima ishemijske–reperfuzione povrede, naročito u srcu, mozgu, i jetri (32). Rečeno je da su kardioprotektivna dejstva propofola posledica njegovih vazodilatatornih efekata, koja ostvaruje povećanjem nivoa endotelne NO sintaze i/ili NO. Međutim propofolom-indukovana vazodilatacija takođe može biti posledica drugih mehanizama, kao što su: smanjenje simpatičkog tonusa (133), vazodilatacija nezavisna od endotela izazvana jonima kalcijuma (134, 135), dejstva na BKCa kanale (136) i TRPA1 receptore (137). Od naročitog interesa su efekti propofola na K-ATP kanale u sarkolemi kardiomiocita, koji ostaju zatvoreni (inaktivirani) u

fiziološkim uslovima, ali u aktiviranom stanju štite od srčane ishemije (53, 55). Propofol deluje protektivno na K-ATP kanale u kardiomiocitima u uslovima ishemije (58). Hemijska struktura propofola sadrži fenolnu hidroksilnu grupu, i slična je hemijskoj strukturi alfa-tokoferola (vitamin E), prirodnog antioksidansa. *In vitro* i *in vivo* studije su pokazale da je anti-oksidantna aktivnost propofola posledica njegove fenolne hemijske strukture (8). U eksperimentalnim modelima srčanih bolesti, propofol pokazuje zaštitna dejstva u oštećenjima uzrokovanim vodonik peroksidom (138), u ishemijskoj-reperfuzionoj povredi (43), ali takođe povećava anti-oksidativni kapacitet plazme kod ljudi (45). Propofol sprečava lipidnu peroksidaciju, deluje kao redukciono sredstvo, i igra ulogu donora vodonika (63). Takođe je nađeno da u astrogliji propofol smanjuje citotoksičnost indukovanu peroksintritima i apoptozu, i da su ovi efekti delom posredovani hem oksidazom (enzim koji produkuje CO) (75). Međutim, specifični mehanizam dejstva propofola na srce još uvek nije jasno opisan, i verovatno je teško proceniti direktne efekte i mehanizme u izolovanom srčanom modelu uzimajući u obzir njegovu lipidnu strukturu. Mi smo pretpostavili da će, u zavisnosti od lokalnih uslova koji vladaju u srčanom tkivu, na efekte propofola uticati gasni transmiteri i anti-oksidativni enzimi. Pretpostavljeno je da su kardioprotektivna dejstva propofola posledica njegovih ne-anestetskih pleiotrofnih srčanih i vazodilatatornih efekata, u kojima gasni transmiteri (NO, H₂S, i CO), kao i influks kalcijuma potencijalno igraju ulogu.

U odnosu na testirane kardiodinamske parametre razlike su registrovane u vrednostima dp/dt_{max} , dp/dt_{min} (osim za ketamin), SLVP i CF između propofola, ketamina i etomidata, pre i posle primene verapamila, dok se HR razlikovao samo posle primene verapamila, a kod DLVP nije registrovana razlika. U grupama gde su primenjivani propofol+inhibitori gasnih transmitera u odnosu na propofol nije bilo razlika u vrednostima dp/dt_{min} i HR, dok su u ostalim kardiodinamskim parametrima primećene razlike, pre i posle primene verapamila.

U odnosu na testirane vrednosti parametara oksidativnog stresa u hemolizatu razlike su registrovane u aktivnosti SOD kod etomidata u odnosu na propofol grupu, kao i u grupama sa propofol+L-NAME u odnosu na propofol, zatim kod propofol+DL-PAG u odnosu na propofol+L-NAME, kao i kod propofol+ZnPPIX u odnosu na propofol+DL-PAG. U aktivnosti katalaze razlike nisu primećene ni u jednoj od poređenih grupa, dok su vrednosti redukovano glutaciona različite u grupama sa ketaminom i etomidatom u odnosu na propofol, dok se vrednosti glutaciona razlikuju u grupama propofol+inhibitori gasnih transmitera u odnosu na propofol, kao i propofol +ZnPPIX u odnosu na propofol+L-NAME.

U odnosu na vrednosti parametara oksidativnog stresa u koronarnom efluentu registrovane su razlike u vrednostima nitrita između grupa sa ketaminom i etomidatom u odnosu na propofol, pre i posle primene verapamila, ali takođe i razlike u prisustvu inhibitora gasotransmitera u odnosu na propofol grupu. Nije bilo razlika u vrednostima superoksid anjon radikala između grupa, pre i posle primene verapamila. Vrednosti vodonik peroksida razlikovale su se u grupama ketamina i etomidata u odnosu na propofol, posle primene verapamila, dok su se u prisustvu inhibitora gasotransmitera javile razlike u odnosu na propofol, pre i posle primene verapamila. Vrednosti indeksa lipidne peroksidacije bile su izražene samo u ketamin grupi u odnosu na propofol, posle primene verapamila, dok su se u prisustvu inhibitora gasotransmitera javile razlike u odnosu na propofol, pre i posle primene verapamila. U odnosu na vrednosti parametara oksidativnog stresa u homogenatu tkiva srca, pre svega aktivnosti SOD, nije bilo razlika između grupa sa propofolom, ketaminom i etomidatom, ali je registrovana razlika između grupa sa propofolom i propofol+L-NAME. U aktivnosti katalaze registrovane su razlike između grupa sa ketaminom i etomidatom u odnosu na grupu sa propofolom, dok su u prisustvu inhibitora gasotransmitera ili verapamila, sve grupe pokazale razlike u odnosu na propofol grupu. I na kraju, nije bilo razlika u vrednostima redukovano glutaciona između grupa sa propofolom, ketaminom i etomidatom, a u

prisustvu inhibitora gasotransmitera razlike su registrovane između propofol+DL-PAG i propofol+L-NAME grupa.

Kardioinhibitorni, vazodilatatorni, i anti-oksidativni efekti propofola su opisani u literaturi (139). Opisani su brojni mehanizmi dejstva na glatku muskulaturu, autonomni nervni sistem i oksidativni stres. Kontraktilnost miokarda nije bila značajno promenjena inhibicijom produkcije gasnih transmitera, što znači da propofol ne deluje na kontraktilnost putem njihove aktivacije. Nakon administracije verapamila, kontraktilnost je takođe ostala nepromenjena, iako je njeno smanjenje bilo očekivano. Međutim, kontraktilnost je bila značajno smanjena nakon istovremene administracije inhibitora produkcije gasnih transmitera i verapamila kod propofolom anesteziranih pacova. Moguće je da propofol, u uslovima smanjene kontraktilnosti (blokada influksa jona Ca^{2+} verapamilom), održava kontraktilnost povećanjem produkcije NO, što u malim dozama daje pozitivan inotropni efekat (140). Moguće je da je inhibicija produkcije ostalih gasnih transmitera, H_2S i CO, indukovalo pojavu smanjene kontraktilnosti nakon blokade influksa Ca^{2+} jona. CO takođe indukuje pozitivan inotropni efekat (141, 142), dok H_2S pokazuje takav efekat aktivacijom NO sintaze i povećanjem koncentracije NO (19, 112, 143). Dodatno, potencijalni mehanizam kojim propofol održava kontraktilnost nakon aplikovanja verapamila je povećanje senzitivnosti miofibrila prema dejstvu Ca^{2+} jona, u zavisnosti od njihove koncentracije. Neke studije su pokazale da se propofol vezuje za specifična mesta na aktinu i miozinu i smanjuje odgovor miofilamenata na Ca^{2+} (144). Međutim, drugi autori su zapazili povećanje u odgovoru (145, 146), pri sniženoj koncentraciji Ca^{2+} (147), što ukazuje na dvojno dejstvo propofola u zavisnosti od okruženja i fizioloških uslova. Ovakvo tvrđenje podržavaju rezultati studije koja je pokazala da je propofol, povećanjem NO, indukovao značajno veću vazodilataciju arterija u starijim pacovima u poređenju sa mlađim. Međutim, isti autori su pokazali da, nakon dodatka donora NO, nema promene u vazodilataciji (148). Sistolni pritisak leve komore je slično promenjen. U uslovima smanjenog influksa Ca^{2+} jona, propofol verovatno povećava osetljivost miofilamenata na Ca^{2+} jone i aktivira gasne transmiere u cilju održavanja pritiska, što je značajno redukovano njihovom inhibicijom. Relaksacija leve komore i dijastolni pritisak su promenjeni u skladu sa povećanom autokrinom produkcijom NO u dijastoli, koji u višoj koncentraciji ima negativan inotropni efekat (149, 150, 151). Nakon inhibicije gasnih transmitera, dijastolni pritisak se menjao, ali nismo mogli da potvrdimo da je kapacitet relaksacije bio generalno snižen. Ova činjenica može biti početak poremećene srčane funkcije i kontraktilnosti nakon inhibicije gasnih transmitera ili kalcijuma. Srčana frekvenca je u svim slučajevima ostala nepromenjena. Poznato je da propofol smanjuje frekvencu, ali putem drugih mehanizama koji nisu povezani sa gasnim transmiereima. Neki autori su pokazali da usporava atrioventrikularno sprovođenje stimulacijom M_2 muskarinskih receptora (152). Druge studije su pokazale smanjenje u simpatičkoj i povećanje u parasimpatičkoj aktivnosti *in vivo* (153, 154, 155). Koronarni protok je bio povećan nakon inhibicije gasnih transmitera, pre i nakon administracije verapamila. Moguće objašnjenje za ovaj fenomen je da, u slučaju vazokonstrukcije (inhibicija gasnih transmitera), propofol povećava koronarni protok drugim mehanizmima, kao što su aktivacija BKCa kanala (156, 157) i K-ATP kanala (158). Nakon administracije verapamila, koronarni protok nije bio povećan; iako je bilo očekivano da će propofol potencijalno povećati osetljivost miofilamenata na jone Ca^{2+} . Ovo je samo pretpostavka da propofol deluje vazodilatatorno u stanju povećane konstrukcije i obrnuto.

Nađeno je da su svi parametri oksidativnog stresa u koronarnom efluentu bili povišeni. Budući da inhibicija gasnih transmitera povećava oksidativni stres nezavisno od propofola (159), a da iz etičkih razloga nije bilo moguće izmeriti ove efekte bez primene anestetika, nije utvrđeno šta je tačna uloga propofola. Iako bi inhibicija NO sintaze trebalo da snizi nivo nitrita, ovde je zabeležena visoka koncentracija. Budući da su parametri oksidativnog stresa u koronarnom

efluentu bili delimično izmenjeni, ne možemo ovde potvrditi anti-oksidativne efekte propofola. SOD i GSH u srčanom tkivu nisu bili značajno promenjeni nakon inhibicije produkcije gasnih transmitera. Ovo je potvrđeno drugim studijama koje su utvrdile da propofol ne aktivira anti-oksidantne enzime, već to čini u sadejstvu sa H_2O_2 (160), i u ishemijskoj-reperfuzionoj povredi (161). Rezultati dobijeni u ovom istraživanju se poklapaju sa studijama koje su utvrdile visoku aktivnost superoksid reduktaze, i GSH transferaze i reduktaze (162, 163). Međutim, drugi autori su opisali povećanje u katalaznoj aktivnosti (161), mada su rezultati pokazali smanjenje tek nakon inhibicije produkcije gasnih transmitera.

Treći deo istraživanja je osmišljen da bi uporedili efekte propofola sa efektima ketamina i etomidata, na hematološke i biohemijske parametre, parametre oksidativnog stresa u hemolizatu, kardiodinamske varijable, i na parametre oksidativnog stresa u koronarnom efluentu i homogenatu tkiva srca pacova (164).

Ketamin i etomidat su intravenski anestetici, posebno važni zbog svojih dobrih anestetskih svojstava, ali nisu u širokoj upotrebi zbog bezbednosnog profila i različitih efekata u vezi sa hemodinamskom funkcijom (165). Ovo je posebno važno jer znamo da drugi agensi kao što su tiopental i propofol imaju vazodilatatorne i negativne inotropne efekte (166, 167). Međutim, upotreba ketamina i etomida je diskutabilna zbog određenih neželjenih efekata, te je potrebno da se ovaj jaz u znanju prevaziđe istraživanjima i na animalnim modelima.

Ketamin je odobren za kliničku praksu 1970. godine (1). U kliničkoj praksi ketamin izaziva analgeziju i gubitak svesti. Ketamin je poznat kao nespecifični antagonist NMDA receptora, koji ima disocijativne, kognitivne, psihomimetičke, usporeno reagovanje na spoljašnje draži i periferne neželjene efekte. Opisano je njegovo analgetičko, anti-inflamatorno i anti-depresivno dejstvo (168), stimulatívni simpatomimetički i inhibitorni parasimpatički efekti na srce, povećanje frekvencije srca i arterijskog pritiska (169). Takođe, ketamin može delovati direktno na ćelije miokarda, i ima dvostruko dejstvo na transmembranski potencijal Purkinjeovih vlakana. Glavni efekti ketamina zasnivaju se na blokadi srčanih vagalnih nerava, povećanju nivoa kateholamina i suženju krvnih sudova preko alfa-adrenoreceptora sa povećanim venskim prilivom u srce (170). Neki autori su pokazali da ima dvostruki efekat na miokard: pozitivan i negativan inotropni efekat (171). Pozitivni efekti su uglavnom posledica povećanja simpatičke aktivnosti (172, 173). Za razliku od nekih drugih hipnotika on ne dovodi do depresije kardiovaskularnog sistema. Postoji i mešavina dva izomera R(-) i S(+) ketamina. S(+) izomer ima jaka analgetska svojstva. U krvi je oko 12% vezan za proteine. Najčešće se primenjuje parenteralno zato što je njegova bioraspoloživost tada 93% za razliku od oralnog korišćenja leka gde je bioraspoloživost 20%. Kao i većina lekova metaboliše se u jetri uz pomoć mikrozomalnih enzima. Prvi metabolit koji nastaje je norketamin koji kasnije hidrolizom prelazi u hidrosinorketamin, a zatim se konjuguje u hidrosolubilne glukuronide koji se izlučuju urinom. Smatra se da norketamin ima 30% aktivnosti ketamina. S-norketamin može negativno uticati na tretman bola S-ketaminom, izazivajući hiperalgeziju i alodiniju nakon prestanka davanja ketamina. Doza za uvod u anesteziju je 2-2,5 mg/kg. Farmakokinetika samog leka se može objasniti modelom 2 odeljka. Njegova brza distribucija se ogleda u kratkom poluživotu distribucije, koji iznosi 11-16 minuta. Ketamin je većinski liposolubiln i ima veliki volumen distribucije. Takođe ima veliki klirens i kratko vreme polueliminacije, oko 2-3 časa. Njegov klirens je jednak protoku krvi kroz jetru. Određene studije su pokazale da S(+) izomer ketamina lako prolazi krvno-moždanu barijeru. Ketamin u višim dozama može delovati i na opioidne receptore. Inhibicijom NMDA receptora menja ekscitatornu aktivnost u korteksu i limbičkom sistemu. Takođe deluje i na nivou kičmene moždine preko NMDA receptora, gde ostvaruje svoje anti-nociceptivne efekte. Ovaj lek lako prolazi krvno-moždanu barijeru i njegovo dejstvo počinje već posle 30 sekundi. Posle administracije ketamina često dolazi do širenja zenica i nistagmusa.

Trajanje anestezije nakon jedne bolus doze ketamina (2 mg/kg) je oko 10-15 minuta. Ketamin se može koristiti i za postoperativnu analgeziju. U pojedinim radovima je pokazano da ketamin može sprečiti hiperalgeziju nastalu delovanjem opioda. Ova supstanca dovodi i do depresije funkcije neurona u delovima korteksa i talamusa, ali i stimuliše limbički sistem. Neki radovi takođe govore da ketamin sprečava transmisiju impulsa kroz produženu moždinu, što utiče na transmisiju emocionalne komponente nocicepcije. Ketamin dovodi do povećanja intrakranijalnog pritiska, protoka krvi kroz mozak i moždanog metabolizma, zato se njegova primena najčešće izbegava u neurohirurgiji. Prilikom buđenja iz anestezije se mogu dogoditi neželjne reakcije na ketamin, tzv. „živi snovi“, vantelesna iskustva (osećaj lebdenja iznad sopstvenog tela), iluzije itd. Ove reakcije su najčešće prolazne nakon par sati. Faktori rizika koji dovode do ovih reakcija na ketamin su: godine, pol, doza leka, istovremeno davanje lekova. Veliki rizik za pojavu ovih simptoma predstavlja i brzo davanje leka, kao i primena velike doze. Ove neželjene reakcije se mogu suzbiti davanjem benzodiazepina. Davanje ketamina u bolus dozi (2 mg/kg) prilikom uvida u anesteziju može dovesti do pada minutne ventilacije. Primena većih doza može dovesti do nastanka apneje. Ketamin dovodi do relaksacije glatkih mišića bronha. Poboljšava komplijansu pluća kod pacijenata koji imaju reaktivne disajne puteve. Može se koristiti za prekid bronhospazma kao i neki inhalacioni anestetici. U nekim slučajevima se može se koristiti za lečenje astmatičnog statusa. Jedan od problema prilikom uvida u anesteziju ketaminom može biti povećana salivacija, koja se najčešće rešava davanjem antiholinergika atropina u premedikaciji. Ovaj lek dovodi do povećanja krvnog pritiska, frekvence srca i minutnog volumena srca. Dovodi do oslobađanja kateholamina, inhibicije vagalnog nerva, inhibiciju ponovnog preuzimanja noradrenalina perifernih nerava i miokarda, kao i povećano oslobađanje noradrenalina iz simpatičkih ganglija. Već nakon malih doza ketamina dolazi dolazi do stimulacije kardiovaskularnog sistema. Nastaju tahikardija, pulmonarna hipertenzija, sistemska hipertenzija, povećanje minutnog volumena srca i povećana potrošnja kiseonika u miokardu. Povećanje ovih kardiovaskularnih varijabli je povezano sa većim srčanim radom i potrošnjom kiseonika u miokardu. Fiziološki zdravo srce povećava snabdevenost kiseonikom povećanjem minutnog volumena srca i smanjenjem koronarnog vaskularnog otpora; na ovaj način se obezbeđuje adekvatan koronarni protok za povećanu potrošnju kiseonika. Pacijenti koji imaju povećani pritisak u pulmonarnoj arteriji su u povećanom riziku prilikom davanja ketamina, zato što kod njih ketamin dovodi do još većeg povećanja pulmonarnog vaskularnog otpora u odnosu na sistemski. Zbog njegovih stimulativnih efekata na kardiovaskularni sistem ponekada nije anestetik izbora kod određenih pacijenata. Često se za potiskivanje ovih efekata može koristiti u kombinaciji sa benzodiazepinima. Njegova upotreba u anesteziji je prilično ograničena. On se najčešće koristi zbog svojih simpatomimetskih i bronhodilatatornih osobina prilikom uvida u anesteziju. Ponekada se može koristiti za premedikaciju, sedaciju i održavanje anestezije. Njegova upotreba je najčešća kod pacijenata koji su kardiovaskularno nestabilni u hemoragičnom šoku, hipovolemiji, sepsi. Predlaže se korišćenje ketamina kod tamponade srca i restriktivnog perikarditisa. Ketamin preko stimulacije simpatikusa održava frekvencu srca i pritiska u desnoj komori srca. On se može kombinovati sa propofolom i midazolamom za vođenje kardijalne anestezije kod pacijenata sa bolestima valvula ili ishemijskom bolešću srca. Tehnikom kombinovanja ketamina sa drugim anestheticima se može postići dobra hemodinamska stabilnost, dobra analgezija, amnezija. Sve je veća upotreba kombinacije propofola i ketamina u tehnici totalne intravenske anestezije. Prednosti su što se održava dobra hemodinamska stabilnost, minimalna je depresija ventilacije i ostvaruje se mogućnost održavanja spontanog disanja. Ketamin se u malim dozama može koristiti za tretman hroničnog bola. Može se koristiti u kombinaciji sa drugim lekova u premedikaciji pacijenata. Takođe je opisana njegova primena kao dodatka lokalnim anestheticima u regionalnoj anesteziji. Može se koristiti u sedaciji i

analgeziji kritično obolelih pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja. Moguća je njegova intravenska, intramuskularna, transkutana, oralna, nazalna, epiduralna i rektalna primena. Za sedaciju se najčešće daje intramuskularno u dozi 2-4 mg/kg. Za uvod u anesteziju doze su 0,5-2 mg/kg intravenski. Kontraindikovana je primena ketamina kod povrede oka ili drugih oftalmoloških bolesti zato što dovodi do povećanja intraokularnog pritiska. Potrebna je povećana pažnja kada se ovaj lek koristi kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. Ne treba ga koristiti kod pacijenata sa vaskularnim aneurizmama. Posebna pažnja je potrebna i kod pacijenata sa šizofrenijom i drugim psihijatrijskim poremećajima (1).

S druge strane, etomidat je kratko delujući agens koji za razliku od ketamina, izaziva prolaznu apneju sa dobrom kardiovaskularnom stabilnošću kod životinja i ljudi (174, 175). Može izazvati mučninu, povraćanje, mioklonus, bol pri ubrizgavanju i oštećenje funkcije endokrinog sistema (176). Kardiovaskularna stabilnost se pripisuje stimulaciji centralnih adrenergičkih receptora, sa nedostatkom depresije miokarda i malim promenama u srčanom ritmu ili krvnom pritisku (177). Indukcione doze etomidata inhibiraju enzim 11- β hidrosilazu i izazivaju prolaznu supresiju nadbubrežne žlezde. Iako se ketamin pojavio kao alternativa etomidatu za određena stanja u urgentnoj medicini, iskustvo sa ketaminom u ovom okruženju je ograničeno zbog zabrinutosti da povećava intrakranijalni pritisak i dokaza da ima direktan depresivni efekat na miokard, što može dovesti do komplikacija kod kritično bolesnih pacijenata sa smanjenom fiziološkom rezervom (174, 175, 176, 177). Iako je poznato da ketamin pokazuje snažniji kardio-depresivni efekat u poređenju sa etomidatom, malo je poznato kako ovi anestetici mogu uticati na redoks status i rutinske biohemijske parametre nakon jednokratne primene. Etomidat je jedinstven lek koji se koristi za uvođenje u opštu anesteziju i sedaciju. Etomidat je jedini imidazol među lekovima koji indukuju opštu anesteziju i ima najpovoljniji terapijski efekat nakon primene jednog bolusa. Poznato je da su dominantni molekularni ciljevi koji posreduju u anestetiskim efektima etomidata u centralnom nervnom sistemu specifični podtipovi receptora gama-aminobuterne kiseline tipa A (GABA-A), koji su uključeni u procese pamćenja. U ove deficite pamćenja uključen je oksidativni stres kao mehanizam delovanja, a smatra se da bi etomidat mogao da smanji oksidativni stres povećanjem SOD i GSH. U tom smislu, važno je objasniti efekte ovih anestetika na sistemski odgovor, čak i nakon jednokratne upotrebe, na animalnom modelu sa potencijalnim translacionim (kliničkim) značajem ovih podataka.

Etomidat je 1972. godine uveden u kliničku praksu (1). Njegova povoljna svojstva uključuju dobru hemodinamsku stabilnost, minimalnu respiratornu depresiju, neutoprotekciju i brzi oporavak nakon bolus doze. Ranijih godina se često koristio za uvod i održavanje anestezije, kao i za sedaciju pacijenta u jedinicama intenzivnog lečenja. Kasnije je otkriveno da etomidat dovodi do inhibicije steroidne sinteze nakon bolus doza i kontinuirane infuzije. Registrovane su i neželjene reakcije etomidata: bol na mestu administracije leka, tromboflebitis, mioklonus, nastanak mučnine i povraćanja. Etomidat je derivat imidazola. pKa vrednost etomidata je 4,2. Ovaj lek je hidrofoban pri fiziološkoj pH vrednosti. Da bi se podstakla njegova solubilnost, napravljen je kao lipidna emulzija (Etomidat-Lipuro). Farmakokinetika etomidata je najbolje opisana kroz model 3 odeljka. Njegovo početno poluvreme distribucije je 2,7 minuta, a poluvreme eliminacije je 2,9-5,3 sati; vezuje se oko 75% za proteine. Etomidat ima veliki klirens u jetri. Mehanizmom redistribucije se smanjuje efekat nakon bolus doze etomidata. Smatra se da poremećaj funkcije jetre nema uticaj u oporavku od jedne indukciono doze etomidata. Kod starih osoba postoji manji incijalni volumen distribucije, takođe je smanjen i klirens etomidata. Zbog svojih dobrih farmakokinetičkih osobina (malo poluvreme eliminacije, brzi klirens, kraće kontekst senzitivno vreme poluvreme od propofola) može se koristiti za vođenje anestezije. U novije vreme se sve više izbegava kontinuirana infuzija etomidatom jer može dovesti do adrenalne supresije. Ovaj lek se metaboliše u jetri estarskom hidrolizom u karboksilnu kiselinu i

etanol. Njegovi metaboliti nisu aktivni u organizmu čoveka. 2% leka se izlučuje nepromenjeno, ostalo se izlučuje preko bubrega i žuči. Posebna opreznost je neophodna kada u organizmu nedostaju serumski proteini jer tada postoji povećana frakcija nevezanog leka, koji može ostvariti mnogo jače farmakodinamske efekte. Etomidat se vezuje za GABA-A receptore i na ovaj način ostvaruje svoje hipnotičko delovanje. GABA-A receptor se sastoji od $\beta 1$, $\beta 2$ i $\beta 3$ subjedinice. Etomidat se vezuje i aktivira $\beta 2$ i $\beta 3$ subjedinice GABA-A receptora. U dozama do 0,3 mg/kg etomidat smanjuje cerebralni protok krvi ne utičući na srednji arterijski pritisak. Takođe, smanjuje potrebu mozga za kiseonikom i intrakranijalni pritisak, tako da se može primenjivati u neurohirurgiji. Pokazana je povezanost etomidata sa napadima epilepsije i povećana EEG aktivnost u epileptogenom fokusu. Nakon davanja indukcione doze etomidata BIS vrednosti se smanjuju. U odnosu na druge anestetike koje se koriste za uvod u anesteziju etomidat dovodi do manje respiratorne depresije. Idealna je njegova primena kod pacijenata koji imaju alergijske reakcije jer ne dovodi do oslobađanja histamina. Uvod u anesteziju je najčešće praćen periodom hiperventilacije, a nakon toga nastupa period apneje. Etomidat pokazuje izuzetnu hemodinamsku stabilnost u odnosu na druge intravenske anestetike zato što ne dovodi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema i nema uticaja na baroreceptore. Idealno ga je koristiti kod pacijenata sa bolestima srčanih zalistaka i ishemijskom bolešću srca. Prilikom korišćenja etomidata održava se dobar odnos potražnje i potrošnje kiseonika u miokardu. Postoje određene prednosti kada se koristi kod pacijenata u hemoragijskom šoku u odnosu na druge anestetike. Životno ugrožavajuća komplikacija korišćenja etomidata je adrenokortikalna supresija. Ovaj lek direktno dovodi do inhibicije enzima 11β -hidroksilaze koji postepeno dovodi do smanjenje sinteze kortizola. Koncentracije leka koje su potrebne da bi nastala adrenokortikalna supresija su mnogo manje u odnosu na koncentracije koje su potrebne za izazivanje hipnoze. Adrenokortikalna supresija ponekada može trajati i do 72 časova. Doza za uvod u anesteziju je 0,2-0,6 mg/kg. Ukoliko se koristi u kombinaciji sa drugim lekovima ili je data premedikacija, dozu treba smanjiti. Nakon uobičajene doze od 0,3 mg/kg uvod u anesteziju nastaje brzo. Koristi se za uvod u anesteziju kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, reaktivnim disajnim putevima, povećanim intrakranijalnim pritiskom i u mnogim drugim stanjima. Kod pacijenata koji su doživeli traumu i gde nije poznat status intravaskularnog volumena, idealno je koristiti etomidat. Prilikom uvoda u anesteziju može doći do pada krvnog pritiska ali to nije zbog direktnog delovanja na kardiovaskularni sistem, već se može objasniti smanjenom adrenergičkom aktivnošću, kontrolisanom mehaničkom ventilacijom i posledičnim smanjenjem *preload-a*. Ovaj lek se može koristiti u lečenju endogene hiperkortizolemije.

Deo ovog istraživanja *ex vivo* je pokazao da etomidat izaziva značajno povećanje dp/dt max, ali značajno smanjenje dp/dt min u poređenju sa ketaminom, što znači bolju kontraktilnost i relaksaciju, kao i kardio-depresivni efekat ketamina u poređenju sa etomidatom. Brojne studije su pokazale negativne inotropne efekte ketamina. Oni su verovatno posredovani direktnom inhibicijom transarkolemalnog priliva kalcijuma u papilarnim mišićima zamorčića i kunića (178, 179) i promenama u voltažno-zavisnim kalcijumskim kanalima kod različitih animalnih vrsta (180, 181). S druge strane, postoje nalazi koji pokazuju da ketamin može imati pozitivne inotropne efekte. Ovo je utvrđeno u papilarnom mišiću i srčanom tkivu pacova, sa niskom koncentracijom ketamina, a koja je ipak bila skoro tri puta veća od one korišćene u ovoj studiji (181, 182). Međutim, i negativni inotropni efekti su dobijeni sa približno šest ili sedam puta većom koncentracijom nego u ovoj studiji.

Za razliku od ketamina, pokazalo se da etomidat nema negativno inotropno dejstvo u srcu, sa minimalnim efektima na hemodinamiku i kontraktilnost miokarda (183). Ipak, neki autori su utvrdili smanjenje kontraktilnosti leve komore i minutnog volumena, ali značajno samo pri supraterapijskim koncentracijama (184). U ovim efektima, mogu biti uključeni direktni

mehanizmi, kao što je inhibicija toka jona kalcijuma i smanjena dostupnost kalcijuma (185, 186, 187). Zanimljivo, slično ketaminu, Riou et al. opisali su blagi pozitivni inotropni efekat etomidata (181). Etomidat je izazvao značajno povećanu kontraktilnost leve komore, ali je istovremeno povećao relaksaciju u poređenju sa ketaminom, što verovatno ukazuje na oštećenje funkcije sarkoplazmatskog retikuluma. Nisu utvrđene razlike u koronarnom protoku u ketamin ili etomidat grupi. Neki autori su primetili značajan porast koronarnog protoka nakon uvođenja u anesteziju ketaminom (188). Međutim, Stowe et al. su primetili smanjenje koronarnog protoka posle ketamina, povećanje posle etomidata, a najveće povećanje kada je propofol primenjen u izolovanim srcima zamorčića (189). Zanimljivo, u poređenju sa propofol grupom iz prethodne studije (132), koronarni protok je bio značajno veći u ketamin ili etomidat grupi. Uzimajući u obzir sve nalaze, možemo reći da etomidat ima najpovoljnije karakteristike za kardiovaskularni sistem, zbog povećane relaksacije u odnosu na propofol i ketamin, i većeg koronarnog protoka u odnosu na propofol.

U ovoj studiji su takođe upoređivani efekti ketamina i etomidata na oksidativni stres u hemolizatu, koronarnom efluentu i srčanom tkivu. U literaturi su protektivna svojstva kod traumatskih i ishemijsko-reperfuzionih povreda nađena u ketamin- (190, 191), kao i u etomidat-indukovanoj anesteziji (192, 193). Ove studije pokazuju da je aktivirani anti-oksidativni odgovor na stres veoma sličan. Vrednosti parametara anti-oksidativne odbrane u homogenatu srčanog tkiva (SOD, CAT i GSH) bile su slične u ove dve grupe, bez značajne razlike. Sa druge strane, aktivnost SOD u etomidat grupi određivana u uzorcima hemolizata bila je niža u poređenju sa aktivnošću ovog enzima u ketamin grupi; sadržaj GSH je relativno viši u etomidat grupi u poređenju sa ketaminskom grupom, a aktivnost enzima CAT je bila niža u grupi sa etomidatom, ali bez statističke značajnosti.

U poređenju sa propofolom značajno je povećan nivo NO_2^- u koronarnom efluentu i posledično smanjena aktivnost CAT u srcu, u ketamin kao i u etomidat grupi (188). Verovatno je da opšti anestetici imaju slična zaštitna i anti-oksidativna svojstva. Ali postoje određene razlike u poređenju jednih sa drugima. Na primer, propofol i midazolam imaju sličan potencijal da smanje oksidativni stres, dok ketamin ispoljava snažnije efekte u poređenju sa etomidatom ili natrijum tiopentalom. Glavni način na koji ketamin ispoljava svoje dejstvo je povećanje aktivnosti glutation peroksidaze (GPx) i superoksid dismutaze (SOD). Ranije publikovani rezultati su slični efektima ketamina (194, 195). Izgleda da su oba scenarija moguća, povećanje nivoa malondialdehida u plazmi posle etomidata, kao i smanjenje posle propofola (196). Tačna anti-oksidativna svojstva ketamina i etomidata u različitim uslovima tek treba da se istraže.

U zavisnosti od primene specifičnih statističkih testova, nađeno je da se neki od biohemijskih parametara značajno razlikuju u ove dve grupe (164). Samo je α -AMY bila viša u ketamin grupi, dok su kreatinin, HDL i folati povećani u etomidat grupi. Podaci iz literature ukazuju na izraženu intoleranciju na glukozu i smanjen protok krvi u pankreasu (44, 45). Bostan i dr. opisali patološke efekte na strukturu pankreasa, ali nakon dugotrajne upotrebe ketamina sa većim dozama (14); vrednosti amilaze su bile različite (38). Podaci iz literature navode oštećenu funkciju bubrega izazvanu zloupotrebom ketamina (199, 200), dok postoji i studija koja nije utvrdila promenu vrednosti kreatinina u etomidat-infuzionoj anesteziji (201). Zanimljivo je da je poređenje sa propofolom takođe pokazalo značajno povećanje kreatinina nakon etomidata, što sugerise da bi etomidat mogao da utiče na bubrege nakon primene jednog bolusa. Enzimi jetre se nisu razlikovali u ketamin i etomidat grupi. Ovo je u skladu sa studijama koje su utvrdile povećanje ALT i AST nakon primene i ketamina i etomidata (196, 202). Iako je primećeno da ketamin izaziva lokalnu miotoksičnost i kardiotoksičnost sa povećanjem AST i LDH (203, 204), ovde nije primećena razlika između ovih enzima u obe ispitivane grupe. Ranije je utvrđeno povećanje AST i LDH nakon etomidata u poređenju sa propofolom (189). HDL je bio povišen u

etomidat grupi u poređenju sa ketaminskom grupom. Ovo je u skladu sa nalazom gde je utvrđeno značajno smanjenje nivoa holesterola i HDL u serumu nakon primene ketamina (205). Ipak, drugi autori nisu utvrdili promene u metabolizmu holesterola i HDL-a, čak ni nakon primene visokih doza ketamina (206). Neki autori su ukazali na prediktivne odgovore kod primene monoaminergičkih antidepresiva, merenjem vrednosti folata i vitamina B₁₂ (207).

Svi hematološki parametri su uglavnom bili slični u ove dve grupe. Ali, ukupan broj eozinofila je značajno povećan u ketamin grupi. Ovi rezultati sugerišu imunomodulatornu neravnotežu kod pacova nakon primene ketamina. Podaci iz literature su pokazali da sva tri anestetika - propofol, ketamin i etomidat inhibiraju agregaciju trombocita (191, 208, 209). Međutim, Gries et al. nisu utvrdili promenu u ukupnom broju trombocita nakon indukcije anestezije sa etomidatom (208), što etomidat čini povoljnijim anestetikom u odnosu na hemostatski sistem. Anestetici, posebno etomidat i ketamin, mogu doprineti disfunkciji nadbubrežne žlezde kod kritično obolelih pacijenata, na primer kod pacijenata sa sepsom. Kao što znamo, mehanizmi disfunkcije nadbubrežne žlezde, posebno u toku sepse ili septičkog šoka, mogu uključivati smanjenu dostupnost supstrata (HDL)-holesterola i steroidogenih enzima. U ovom procesu može doći i do oštećenja nekih vrsta leukocita, kao posledica inflamatornog procesa (210).

Uzimajući u obzir sve o čemu je bilo reči, možemo smatrati da etomidat pruža povoljnije kardiovaskularne efekte u odnosu na ketamin, zbog povećane kontraktilnosti i relaksacije komora, kao i viših vrednost HDL-a nakon aplikacije, ali ketamin pokazuje izraženiji anti-oksidativni potencijal u poređenju sa etomidatom. Etomidat takođe ima povoljnije dejstvo od propofola na kardiovaskularni sistem, zbog povećane relaksacije i koronarnog protoka. U ukupnim performansama, propofol i dalje ostaje najprikladniji anestetik, pošto etomidat nakon primene pokazuje povišene vrednosti kreatinina, enzima AST i LDH, kao i parametre oksidativnog stresa.

Međutim, ograničenje za ovu studiju je nedostatak kontrolne grupe u nekim delovima istraživanja, jer su ispitivane životinje primale ili ketamin ili etomidat pre nego što su žrtvovane, kao i relativno mali broj životinja. Iako nije moguće utvrditi stepen promena izazvanih ovim supstancama bez poređenja sa grupom bez supstance, smanjena je upotreba životinja bez primenjene anestezije, svuda gde je bilo moguće. Drugi eksperimenti u literaturi koji porede različite anestetike takođe nemaju pravu kontrolnu grupu.

Dobijeni rezultati, kao i poređenje sa efektima ketamina i etomidata, doprinose razumevanju novih mehanizama uključenih u kardiovaskularne efekte propofola, te osmišljavanju inoviranih terapijskih protokola, radi izbegavanja neželjenih efekata ove supstance, a pre svega negativnog inotropnog, proaritmijskog i hipotenzivnog efekata. Ovo je važno i zbog toga, što bi se potenciranjem korisnih efekata, pre svega anti-oksidativnih, mogla ostvariti krajnja korist kod pacijenata sa prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika. Ovo istraživanje daje dobar uvid u ispitivane efekte ovih anestetika. Ovo može biti važno za njihovu kliničku primenu i pravi izbor anestetika u konkretnom slučaju, s obzirom na njihovo dejstvo na različite organe.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeni su sledeći specifični zaključci:

- Aplikacija propofola samostalno ili sa inhibitorima gasnih transmitera, kao i ketamin i etomidat, nisu pokazali razlike u odnosu na morfometrijske karakteristike (telesna masa, masa srca, jetre i mozga).
- U odnosu na testirane hematološke parametre rezultati ovog istraživanja nisu pokazali bilo kakve signifikantne promene u vrednostima ukupnog broja eritrocita, ukupne koncentracije hemoglobina, hematokrita, srednjeg volumena eritrocita, srednje količine hemoglobina u eritrocitu, srednje koncentracije hemoglobina na litar eritrocita, koeficijenta standardne devijacije distribucije volumena eritrocita, koeficijenta varijacije distribucije volumena eritrocita, ukupnog broja eritroblasta, ukupnog broja neutrofila, ukupnog broja eozinofila, ukupnog broja bazofila, ukupnog broja nezrelih granulocita, ukupnog broja monocita, srednjeg volumena trombocita, procenta trombocita većeg prečnika od normalnih i širine distribucije volumena trombocita, što implicira da efekti propofola na ove hematološke parametre nisu posredovani gasnim transmiterima. Statistički značajne razlike su registrovane u ukupnom broju leukocita i limfocita u propofol+ZnPPIX vs. kontrola i propofol+L-NAME grupama, ukupnom broju trombocita u propofol grupi u odnosu na grupu sa etomidatom, kao i u propofol+ZnPPIX grupi u odnosu na kontrolu, propofol, propofol+L-NAME ili propofol+DL-PAG grupama, zatim u vrednostima zapreminskog udela trombocita u jedinici pune krvi u propofol+ZnPPIX vs. propofol i propofol+ L-NAME grupa.
- U odnosu na testirane biohemijske parametre rezultati ovog istraživanja nisu pokazali bilo kakve signifikantne promene u vrednostima glikemije, uree, mokraćne kiseline, ukupnih proteina, triglicerida, AST, homocisteina, vitamina B₁₂ i vWF. Statistički značajne razlike su registrovane u vrednostima kreatinina između grupa sa propofolom i etomidatom, i između etomidata i ketamina, kao i između propofol+ZnPPIX i kontrolne grupe. Razlike su registrovane u vrednostima albumina između grupa sa propofolom i ketaminom, u grupama sa propofolom u odnosu na kontrolu i propofol+L-NAME, u grupama propofol+DL-PAG u odnosu na kontrolu i propofol+L-NAME, ali i u grupama propofol+ZnPPIX u odnosu na kontrolu i propofol+L-NAME. Registrovane su razlike u vrednostima holesterola između propofola i propofol+ZnPPIX grupa, a zatim u vrednostima HDL-holesterola između etomidata i ketamina, kod propofol+DL-PAG grupe u odnosu na kontrolu, i kod propofol+ZnPPIX grupe u odnosu na kontrolu, propofol i propofol+ L-NAME grupa; vrednosti LDL-holesterola različite su između propofola i ketamina, kao i između propofola i kontrole, propofol i propofol+L-NAME grupa, između propofol+DL-PAG i propofol+L-NAME grupa, i između propofol+ZnPPIX i propofol+L-NAME grupa. U odnosu na aktivnost enzima ALT razlike su registrovane u propofol+DL-PAG u odnosu na kontrolu, propofol i propofol+L-NAME grupe. Kod aktivnosti enzima LDH razlike su utvrđene kod etomidata u odnosu na propofol grupu, kod aktivnosti enzima ALP razlike postoje između propofola i kontrole, propofola i propofol+L-NAME grupe, dok su kod propofol+DL-PAG i propofol+ZnPPIX grupa utvrđene razlike u odnosu na kontrolu i u odnosu na propofol+L-

NAME grupu. Aktivnost enzima alfa amilaze različita je između propofola i ketamina, između propofol i propofol+L-NAME grupa, između propofol+DL-PAG i kontrole, kao i propofol+DL-PAG i propofol+L-NAME grupa, ali i između propofol+ZnPPIX i kontrole, i propofol+ZnPPIX u odnosu na propofol+L-NAME grupu. Razlike u vrednostima hsTnT utvrđene između propofol i propofol+L-NAME grupa, i između propofol+ZnPPIX i propofol+L-NAME grupa. Vrednosti folata su se razlikovale između propofol+ZnPPIX u odnosu na kontrolu, propofol, propofol+L-NAME i propofol+DL-PAG grupe. Vrednosti fibrinogena su se razlikovale između propofol+L-NAME i propofol grupa, kao i između propofol+DL-PAG i propofol+L-NAME grupa. Vrednosti D-dimera su se razlikovale u svim grupama gde su primenjivani propofol+inhibitori gasnih transmitera u odnosu na kontrolu.

- U odnosu na testirane kardiodinamske parametre razlike su registrovane u vrednostima dp/dt_{max} , dp/dt_{min} (osim za ketamin), SLVP i CF između propofola, ketamina i etomidata, pre i posle primene verapamila, dok se HR razlikovao samo posle primene verapamila, a kod DLVP nije registrovana razlika.
- U grupama gde su primenjivani propofol+inhibitori gasnih transmitera u odnosu na propofol nije bilo razlika u vrednostima dp/dt_{min} i HR, dok su u ostalim kardiodinamskim parametrima primećene razlike, pre i posle primene verapamila.
- U odnosu na testirane vrednosti parametara oksidativnog stresa u hemolizatu razlike su registrovane u aktivnosti SOD kod etomidata u odnosu na propofol grupu, kao i u grupama sa propofol+L-NAME u odnosu na propofol, propofol+DL-PAG u odnosu na propofol+L-NAME, kao i kod propofol+ZnPPIX u odnosu na propofol+DL-PAG. U aktivnosti katalaze razlike nisu primećene ni u jednoj od poređenih grupa; vrednosti redukovano glutationa različite u grupama sa ketaminom i etomidatom u odnosu na propofol, dok se vrednosti glutationa razlikuju u propofol+inhibitori gasnih transmitera u odnosu na propofol, kao i propofol +ZnPPIX u odnosu na propofol+L-NAME.
- U odnosu na vrednosti parametara oksidativnog stresa u koronarnom efluentu registrovane su razlike u vrednostima nitrita između grupa sa ketaminom i etomidatom u odnosu na propofol, pre i posle primene verapamila, ali takođe i razlike u prisustvu inhibitora gasotransmitera u odnosu na propofol grupu. Nije bilo razlika u vrednostima superoksid anjon radikala između grupa, pre i posle primene verapamila. Vrednosti vodonik peroksida razlikovale su se u grupama ketamin i etomidat u odnosu na propofol, posle primene verapamila, dok su se u prisustvu inhibitora gasotransmitera javile razlike u odnosu na propofol, pre i posle primene verapamila. Vrednosti indeksa lipidne peroksidacije bile su izražene samo u ketamin grupi u odnosu na propofol, posle primene verapamila, dok su se u prisustvu inhibitora gasotransmitera javile razlike u odnosu na propofol, pre i posle primene verapamila.
- U odnosu na vrednosti parametara oksidativnog stresa u homogenatu tkiva srca, pre svega aktivnosti SOD, nije bilo razlika između grupa sa propofolom, ketaminom i etomidatom, ali je registrovana razlika između grupa sa propofolom i propofol+L-NAME. U aktivnosti katalaze registrovane su razlike između grupa sa ketaminom i etomidatom u odnosu na

grupu sa propofolom, dok su u prisustvi inhibitora gasotransmitera ili verapamila, sve grupe pokazale razlike u odnosu na propofol grupu. Nije bilo razlika u vrednostima redukovano glutaciona između grupa sa propofolom, ketaminom i etomidatom, a u prisustvu inhibitora gasotransmitera ili verapamila razlike su registrovane između propofol+DL-PAG i propofol+L-NAME grupa.

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeni su sledeći opšti zaključci:

- Ispitivanjem efekata inhibicije gasnih transmitera na hematološke i biohemijske parametre, kao i na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu, kod pacova Wistar soja, muškog pola, anesteziranih propofolom, utvrđeno je da propofol poseduje široki spektar ne-anestetskih efekata, koji su promenljivi u odnosu na uslove okoline (status produkcije gasnih transmitera NO, H₂S i CO).
- Ispitivanjem efekata inhibicije gasnih transmitera i influksa jona kalcijuma na kardiodinamske varijable, parametre oksidativnog stresa u koronarnom efluentu i homogenatu tkiva srca, kod pacova Wistar soja, muškog pola, anesteziranih propofolom, utvrđeno je da su gasni transmitteri (NO, H₂S i CO) i influks jona kalcijuma uključeni na različite načine u efekte propofola.
- Ispitivanjem efekata ketamina i etomidata, na hematološke i biohemijske parametre, na parametre oksidativnog stresa u hemolizatu, na kardiodinamske varijable, parametre oksidativnog stresa u koronarnom efluentu i homogenatu tkiva srca, kod pacova Wistar soja, muškog pola, utvrđeno je da ketamin pokazuje izraženiji anti-oksidativni potencijal u poređenju sa etomidatom, a da etomidat ima povoljnije efekte u pogledu srčanih performansi.
- Urađeno eksperimentalno i translaciono istraživanje na pacovima Wistar soja, muškog pola, ukazuje na širi spektar pleiotropnih (ne-anestetskih) efekata propofola, koji bi mogli biti potencijalno kardioprotektivni i citoprotektivni. Efekti propofola su različiti u odnosu na efekte drugih anestetika, koji imaju različite mehanizme delovanja na kardiovaskularni sistem (ketamin i etomidat).

7. LITERATURA

1. Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WI. Miller's Anesthesia, 8th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015.
2. Glen JB. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *Br J Anaesth.* 1980; 52(8):731-42. doi: 10.1093/bja/52.8.731.
3. Dandoy M, Poisson F, Lampl E, Reynaud S, Rondet S, Proust MN, Mallet A, Maurin JP. Anesthésie au propofol lors de la chirurgie du strabisme chez l'enfant. Comparaison de deux protocoles différents d'induction et d'entretien [Anesthesia using propofol during surgery of strabismus in children. A comparison of two different protocols of induction and maintenance]. *Cah Anesthesiol.* 1990; 38(4):241-5.
4. Jost U, Dörsing C, Jahr C, Hirschauer M. Propofol und postoperative Ubelkeit und/oder Erbrechen [Propofol and postoperative nausea and/or vomiting]. *Anaesthesist.* 1997; 46(9):776-82. doi: 10.1007/s001010050468.
5. Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs.* 1988; 35(4):334-72. doi: 10.2165/00003495-198835040-00002.
6. Raof AA, Augustijns PF, Verbeeck RK. In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharm Res.* 1996; 13(6):891-5. doi: 10.1023/a:1016057229478.
7. Mathy-Hartert M, Mouithys-Mickalad A, Kohnen S, Deby-Dupont G, Lamy M, Hans P. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). *Anaesthesia.* 2000; 55(11):1066-71. doi: 10.1046/j.1365-2044.2000.01606.x.
8. 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(3):233-9. doi: 10.1007/BF03012908.
9. Senoner T, Velik-Salchner C, Luckner G, Tauber H. Anesthesia-induced oxidative stress: are there differences between intravenous and inhaled anesthetics? *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021:8782387. doi: 10.1155/2021/8782387.
10. Molavi B, Mehta JL. Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations. *Curr Opin Cardiol.* 2004; 19(5):488-93. doi: 10.1097/01.hco.0000133657.77024.bd.
11. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003; 17(1):24-38. doi: 10.1002/jbt.10058.
12. Yorek MA. The role of oxidative stress in diabetic vascular and neural disease. *Free Radic Res.* 2003; 37(5):471-80. doi: 10.1080/1071576031000083161.
13. Corpas FJ, Barroso JB. Reactive sulfur species (RSS): possible new players in the oxidative metabolism of plant peroxisomes. *Front Plant Sci.* 2015; 25:6:116. doi: 10.3389/fpls.2015.00116.
14. Corpas FJ, Barroso JB. Nitric oxide synthase-like activity in higher plants. *Nitric Oxide.* 2017; 68:5-6. doi: 10.1016/j.niox.2016.10.009.
15. Dusting GJ. Nitric oxide in coronary artery disease: roles in atherosclerosis, myocardial reperfusion and heart failure. *EXS.* 1996; 76:33-55. doi: 10.1007/978-3-0348-8988-9_3.
16. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000; 407(6801):233-41. doi: 10.1038/35025203.
17. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(6):998-1005. doi: 10.1161/01.ATV.0000125114.88079.96.

18. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecocci P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005; 827(1):65-75. doi: 10.1016/j.jchromb.2005.04.023.
19. Andreadou I, Iliodromitis EK, Rassaf T, Schulz R, Papapetropoulos A, Ferdinandy P. The role of gasotransmitters NO, H₂S and CO in myocardial ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(6):1587-606. doi: 10.1111/bph.12811.
20. Cebová M, Košútová M, Pecháňová O. Cardiovascular effects of gasotransmitter donors. *Physiol Res.* 2016; 65(Suppl 3):S291-S307. doi: 10.33549/physiolres.933441.
21. González-Correa JA, Cruz-Andreotti E, Arrebola MM, López-Villodres JA, Jódar M, De La Cruz JP. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: in vitro and ex vivo studies in surgical patients. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008; 376(5):331-9. doi: 10.1007/s00210-007-0220-4.
22. Guzik TJ, Korbut R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol.* 2003; 54(4):469-87.
23. Wu KK. Control of cyclooxygenase-2 transcriptional activation by pro-inflammatory mediators. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 72(2):89-93. doi: 10.1016/j.plefa.2004.11.001.
24. Cockshott ID. Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism--an overview. *Postgrad Med J.* 1985;61 Suppl 3:45-50.
25. Karahalil B, Yağar S, Bahadır G, Durak P, Sardaş S. Diazepam and propofol used as anesthetics during open-heart surgery do not cause chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res.* 2005; 581(1-2):181-6. doi: 10.1016/j.mrgentox.2004.10.021.
26. Song HK, Jeong DC. The effect of propofol on cytotoxicity and apoptosis of lipopolysaccharide-treated mononuclear cells and lymphocytes. *Anesth Analg.* 2004; 98(6):1724-1728. doi: 10.1213/01.ANE.0000112317.68730.B0.
27. Liu MC, Tsai PS, Yang CH, Liu CH, Chen CC, Huang CJ. Propofol significantly attenuates iNOS, CAT-2, and CAT-2B transcription in lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2006; 44(2):73-81.
28. Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, O'Callaghan-Enright S, O'Donnell A, Heffron JA, Shorten G. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 18(5):592-604. doi: 10.1053/j.jvca.2004.07.018.
29. Delogu G, Antonucci A, Signore M, Marandola M, Tellan G, Ippoliti F. Plasma levels of IL-10 and nitric oxide under two different anaesthesia regimens. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22(6):462-6. doi: 10.1017/s0265021505000797.
30. Helmy SA, Al-Attayah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia.* 2001; 56(1):4-8. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.01713.x.
31. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T. Plasma inflammatory cytokine response to surgical trauma in chronic depressed patients. *Cytokine.* 2001; 13(2):104-8. doi: 10.1006/cyto.2000.0802.
32. Li Volti G, Avola R, Tibullo D. Editorial - Propofol as an intraoperative strategy for organ protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(17):3980-3981.
33. Chang KS, Davis RF. Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca²⁺ channel blocker. *Anesth Analg.* 1993; 76(1):24-32. doi: 10.1213/00000539-199301000-00005.

34. Liu YC, Chang AY, Tsai YC, Chan JY. Differential protection against oxidative stress and nitric oxide overproduction in cardiovascular and pulmonary systems by propofol during endotoxemia. *J Biomed Sci.* 2009; 16(1):8. doi: 10.1186/1423-0127-16-8.
35. Tsao CM, Chen SJ, Tsou MY, Wu CC. Effect of propofol on vascular reactivity in thoracic aortas from rats with endotoxemia. *J Chin Med Assoc.* 2012; 75(6):262-8. doi: 10.1016/j.jcma.2012.04.009.
36. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology.* 2003; 98(1):34-40. doi: 10.1097/00000542-200301000-00009.
37. Zhang G, Cui J, Chen Y, Ma J. The relaxant effect of propofol on isolated rat intrapulmonary arteries. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014; 18(5):377-81. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.5.377.
38. Ulusoy KG, Dogan MF, Cam SA, Arslan SO, Yildiz O. Propofol relaxes isolated rat aorta through BK_{Ca} activation. *Ann Vasc Surg.* 2019; 60:397-406. doi: 10.1016/j.avsg.2019.04.005.
39. Boillot A, Laurant P, Berthelot A, Barale F. Effects of propofol on vascular reactivity in isolated aortae from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Br J Anaesth.* 1999; 83(4):622-9. doi: 10.1093/bja/83.4.622.
40. Sinharoy P, Bratz IN, Sinha S, Showalter LE, Andrei SR, Damron DS. TRPA1 and TRPV1 contribute to propofol-mediated antagonism of U46619-induced constriction in murine coronary arteries. *PLoS One.* 2017; 12(6):e0180106. doi: 10.1371/journal.pone.0180106.
41. Xie CL, Hu LQ, Pan YB, Qian YN. Propofol attenuation of hydrogen peroxide-induced injury in human umbilical vein endothelial cells involves aldose reductase. *Pharmazie.* 2015; 70(2):103-9.
42. Yoon JY, Jeon HO, Kim EJ, Kim CH, Yoon JU, Park BS, Yu SB, Kwak JW. Propofol protects human keratinocytes from oxidative stress via autophagy expression. *J Dent Anesth Pain Med.* 2017; 17(1):21-28. doi: 10.17245/jdapm.2017.17.1.21.
43. Kokita N, Hara A, Abiko Y, Arakawa J, Hashizume H, Namiki A. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesth Analg.* 1998; 86(2):252-8. doi: 10.1097/00000539-199802000-00006.
44. Hans P, Deby-Dupont G, Deby C, Pieron F, Verbesselt R, Franssen C, Lamy M. Increase in antioxidant capacity of plasma during propofol anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1997; 9(3):234-6. doi: 10.1097/00008506-199707000-00006.
45. 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(9):950-3. doi: 10.1007/s004640090104.
46. Stratford N, Murphy P. Antioxidant activity of propofol in blood from anaesthetized patients. *Eur J Anaesthesiol.* 1998; 15(2):158-60.
47. Kato R, Foëx P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anaesth.* 2002; 49(8):777-91. doi: 10.1007/BF03017409.
48. Wickley PJ, Ding X, Murray PA, Damron DS. Propofol-induced activation of protein kinase C isoforms in adult rat ventricular myocytes. *Anesthesiology.* 2006; 104(5):970-7. doi: 10.1097/00000542-200605000-00013.
49. Wickley PJ, Shiga T, Murray PA, Damron DS. Propofol decreases myofilament Ca²⁺ sensitivity via a protein kinase C-, nitric oxide synthase-dependent pathway in diabetic

cardiomyocytes. *Anesthesiology*. 2006; 104(5):978-87. doi: 10.1097/00000542-200605000-00014.

50. Zhou W, Fontenot HJ, Liu S, Kennedy RH. Modulation of cardiac calcium channels by propofol. *Anesthesiology*. 1997; 86(3):670-5. doi: 10.1097/00000542-199703000-00020.

51. Kevin LG, Novalija E, Stowe DF. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. *Anesth Analg*. 2005; 101(5):1275-1287. doi: 10.1213/01.ANE.0000180999.81013.D0.

52. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983; 305(5930):147-8. doi: 10.1038/305147a0.

53. Suzuki M, Li RA, Miki T, Uemura H, Sakamoto N, Ohmoto-Sekine Y, Tamagawa M, Ogura T, Seino S, Marbán E, Nakaya H. Functional roles of cardiac and vascular ATP-sensitive potassium channels clarified by Kir6.2-knockout mice. *Circ Res*. 2001; 88(6):570-7. doi: 10.1161/01.res.88.6.570.

54. Dunne MJ, Petersen OH. Intracellular ADP activates K⁺ channels that are inhibited by ATP in an insulin-secreting cell line. *FEBS Lett*. 1986; 208(1):59-62. doi: 10.1016/0014-5793(86)81532-0.

55. Zhuo ML, Huang Y, Liu DP, Liang CC. KATP channel: relation with cell metabolism and role in the cardiovascular system. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005; 37(4):751-64. doi: 10.1016/j.biocel.2004.10.008.

56. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, Lorscheider S, Ten Broecke PW, Stockman BA, Rodrigus IE, De Hert SG. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2006; 103(2):289-96, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000226097.22384.f4.

57. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 2004; 100(3):707-21. doi: 10.1097/00000542-200403000-00035.

58. Yamada H, Kawano T, Tanaka K, Yasui S, Mawatari K, Takahashi A, Nakaya Y, Oshita S. Effects of intracellular MgADP and acidification on the inhibition of cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels by propofol. *J Anesth*. 2007; 21(4):472-9. doi: 10.1007/s00540-007-0551-9.

59. Hokey DA, Larregina AT, Erdos G, Watkins SC, Falo LD Jr. Tumor cell loaded type-1 polarized dendritic cells induce Th1-mediated tumor immunity. *Cancer Res*. 2005; 65(21):10059-67. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1692.

60. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. *Anaesthesia*. 1997; 52(4):341-4. doi: 10.1111/j.1365-2044.1997.95-pz0084.x.

61. Chung HG, Myung SA, Son HS, Kim YH, Namgung J, Cho ML, Choi H, Lim CH. In vitro effect of clinical propofol concentrations on platelet aggregation. *Artif Organs*. 2013; 37(1):E51-5. doi: 10.1111/j.1525-1594.2012.01553.x.

62. Fourcade O, Simon MF, Litt L, Samii K, Chap H. Propofol inhibits human platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators. *Anesth Analg*. 2004; 99(2):393-8, table of contents. doi: 10.1213/01.ANE.0000123491.08697.CA.

63. Gülçin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2005; 53(3):281-5. doi: 10.1248/cpb.53.281.

64. Wilson JX, Gelb AW. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002; 14(1):66-79. doi: 10.1097/00008506-200201000-00014.
65. Yu HP, Lui PW, Hwang TL, Yen CH, Lau YT. Propofol improves endothelial dysfunction and attenuates vascular superoxide production in septic rats. *Crit Care Med.* 2006; 34(2):453-60. doi: 10.1097/01.ccm.0000198530.68343.21.
66. Heyne B, Brault D, Fontaine-Aupart MP, Kohnen S, Tfibel F, Mouithys-Mickalad A, Deby-Dupont G, Hans P, Hoebeke M. Reactivity towards singlet oxygen of propofol inside liposomes and neuronal cells. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1724(1-2):100-7. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.04.001.
67. Kurt M, Bilge SS, Kukula O, Celik S, Kesim Y. Anxiolytic-like profile of propofol, a general anesthetic, in the plus-maze test in mice. *Pol J Pharmacol.* 2003; 55(6):973-7.
68. Peduto VA, Concas A, Santoro G, Biggio G, Gessa GL. Biochemical and electrophysiologic evidence that propofol enhances GABAergic transmission in the rat brain. *Anesthesiology.* 1991; 75(6):1000-9. doi: 10.1097/00000542-199112000-00012.
69. Fu B, Yu T, Yuan J, Gong X, Zhang M. Noradrenergic transmission in the central medial thalamic nucleus modulates the electroencephalographic activity and emergence from propofol anesthesia in rats. *J Neurochem.* 2017; 140(6):862-873. doi: 10.1111/jnc.13939.
70. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs.* 2015; 29(7):543-63. doi: 10.1007/s40263-015-0259-6. Erratum in: *CNS Drugs.* 2018 ; 32(9):873.
71. Bruderer U, Fisler A, Steurer MP, Steurer M, Dullenkopf A. Post-discharge nausea and vomiting after total intravenous anaesthesia and standardised PONV prophylaxis for ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017; 61(7):758-766. doi: 10.1111/aas.12921.
72. Tasbihgou SR, Netkova M, Kalmar AF, Doorduyn J, Struys MMRF, Schoemaker RG, Absalom AR. Brain changes due to hypoxia during light anaesthesia can be prevented by deepening anaesthesia; a study in rats. *PLoS One.* 2018; 13(2):e0193062. doi: 10.1371/journal.pone.0193062.
73. Yu W, Gao D, Jin W, Liu S, Qi S. Propofol prevents oxidative stress by decreasing the ischemic accumulation of succinate in focal cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurochem Res.* 2018; 43(2):420-429. doi: 10.1007/s11064-017-2437-z.
74. Sánchez-Conde P, Rodríguez-López JM, Nicolás JL, Lozano FS, García-Criado FJ, Cascajo C, González-Sarmiento R, Muriel C. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. *Anesth Analg.* 2008; 106(2):371-8, table of contents. doi: 10.1213/ane.0b013e318160580b.
75. Acquaviva R, Campisi A, Murabito P, Raciti G, Avola R, Mangiameli S, Musumeci I, Barcellona ML, Vanella A, Li Volti G. Propofol attenuates peroxynitrite-mediated DNA damage and apoptosis in cultured astrocytes: an alternative protective mechanism. *Anesthesiology.* 2004; 101(6):1363-71. doi: 10.1097/00000542-200412000-00017.
76. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, Bein B. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013; 110(6):1024-30. doi: 10.1093/bja/aet019.
77. Qiu Q, Sun L, Wang XM, Lo ACY, Wong KL, Gu P, Wong SCS, Cheung CW. Propofol produces preventive analgesia via GluN2B-containing NMDA receptor/ERK1/2 signaling pathway in a rat model of inflammatory pain. *Mol Pain.* 2017; 13:1744806917737462. doi: 10.1177/1744806917737462.

78. Veselis R, Kelhoffer E, Mehta M, Root JC, Robinson F, Mason KP. Propofol sedation in children: sleep trumps amnesia. *Sleep Med.* 2016; 27-28:115-120. doi: 10.1016/j.sleep.2016.10.002.
79. Shahzadi A, Uskur T, Akkan AG, Çevreli B, Uzbay T. Effects of propofol on conditioned place preference in male rats: Involvement of nitregeric system. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018; 44(2):167-174. doi: 10.1080/00952990.2017.1344681.
80. Mok YY, Atan MS, Yoke Ping C, Zhong Jing W, Bhatia M, Moochhala S, Moore PK. Role of hydrogen sulphide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis. *Br J Pharmacol.* 2004; 143(7):881-9. doi: 10.1038/sj.bjp.0706014.
81. Ali MAM, Heeba GH, El-Sheikh AAK. Modulation of heme oxygenase-1 expression and activity affects streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017; 31(5):546-557. doi: 10.1111/fcp.12296.
82. Roussin A, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Pharmacological and clinical evidences on the potential for abuse and dependence of propofol: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007; 21(5):459-66. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00497.x.
83. Liao R, Podesser BK, Lim CC. The continuing evolution of the Langendorff and ejecting murine heart: new advances in cardiac phenotyping. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 303(2):H156-67. doi: 10.1152/ajpheart.00333.2012.
84. Fassl J, High KM, Stephenson ER, Yarotskyy V, Elmslie KS. The intravenous anesthetic propofol inhibits human L-type calcium channels by enhancing voltage-dependent inactivation. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51(5):719-30. doi: 10.1177/0091270010373098.
85. Beutler E. Superoxide dismutase. In: Beutler E, eds. *Red cell metabolism. A Manual of biochemical methods.* Philadelphia, Grune & Stratton:PA. 1984; 83-85.
86. Aebi H (1984) Catalase in vitro. *Methods in enzymology* 105, 121-126.
87. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med.* 1963; 61:882-8.
88. Auclair C, Voisin E. Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenwald RA, eds. *Handbook of methods for oxygen radical research.* Boca Raton, CRC Press, 1985; 123-132.
89. Pick E, Keisari Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J Immunol Methods.* 1980; 38(1-2):161-70. doi: 10.1016/0022-1759(80)90340-3.
90. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982; 126(1):131-8. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-x.
91. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979; 95(2):351-8. doi: 10.1016/0003-2697(79)90738-3.
92. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976; 72:248-54. doi: 10.1006/abio.1976.9999.
93. Sun M, Zigman S. An improved spectrophotometric assay for superoxide dismutase based on epinephrine autoxidation. *Anal Biochem.* 1978; 90(1):81-9. doi: 10.1016/0003-2697(78)90010-6.
94. Beers RF Jr, Sizer IW. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem.* 1952; 195(1):133-40.

95. McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*. 2003; 17(4):235-72. doi: 10.2165/00023210-200317040-00003.
96. Hartle A, Malhotra S. The safety of propofol. *BMJ*. 2009; 339:b4024. doi: 10.1136/bmj.b4024.
97. Feng AY, Kaye AD, Kaye RJ, Belani K, Urman RD. Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017; 33(1):9-15. doi: 10.4103/0970-9185.202205.
98. Sellbrant I, Brattwall M, Jildenstål P, Warren-Stomberg M, Forsberg S, Jakobsson JG. Anaesthetics and analgesics; neurocognitive effects, organ protection and cancer reoccurrence an update. *Int J Surg*. 2016; 34:41-46. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.08.235.
99. Li Y, Zhong D, Lei L, Jia Y, Zhou H, Yang B. Propofol prevents renal ischemia-reperfusion injury via inhibiting the oxidative stress pathways. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 37(1):14-26. doi: 10.1159/000430329.
100. Yuzbasioglu MF, Aykas A, Kurutas EB, Sahinkanat T. Protective effects of propofol against ischemia/reperfusion injury in rat kidneys. *Ren Fail*. 2010; 32(5):578-83. doi: 10.3109/08860220903548940.
101. Li J, Ruffenach G, Kararigas G, Cunningham CM, Motayagheni N, Barakai N, Umar S, Regitz-Zagrosek V, Eghbali M. Intralipid protects the heart in late pregnancy against ischemia/reperfusion injury via caveolin2/STAT3/GSK-3 β pathway. *J Mol Cell Cardiol*. 2017; 102:108-116. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.11.006.
102. Türe H, Mercan A, Koner O, Aykac B, Türe U. The effects of propofol infusion on hepatic and pancreatic function and acid-base status in children undergoing craniotomy and receiving phenytoin. *Anesth Analg*. 2009; 109(2):366-71. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a89641.
103. Chukwuemeka A, Ko R, Ralph-Edwards A. Short-term low-dose propofol anaesthesia associated with severe metabolic acidosis. *Anaesth Intensive Care*. 2006; 34(5):651-5. doi: 10.1177/0310057X0603400503.
104. Liolios A, Guérit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg*. 2005; 100(6):1804-1806. doi: 10.1213/01.ANE.0000153017.93666.BF.
105. Jawaid Q, Presti ME, Neuschwander-Tetri BA, Burton FR. Acute pancreatitis after single-dose exposure to propofol: a case report and review of literature. *Dig Dis Sci*. 2002; 47(3):614-8. doi: 10.1023/a:1017932522875.
106. Dönmez A, Arslan G, Pirat A, Demirhan B. Is pancreatitis a complication of propofol infusion? *Eur J Anaesthesiol*. 1999; 16(6):367-70. doi: 10.1046/j.1365-2346.1999.00485.x.
107. Kumar AN, Schwartz DE, Lim KG. Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest*. 1999; 115(4):1198-9. doi: 10.1378/chest.115.4.1198.
108. Wojewodzka-Zelezniakowicz M, Kisiel W, Kramkowski K, Gromotowicz-Poplawska A, Zakrzewska A, Stankiewicz A, Kolodziejczyk P, Szemraj J, Ladny JR, Chabielska E. Quinapril decreases antifibrinolytic and prooxidative potential of propofol in arterial thrombosis in hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016; 17(2):1470320316647239. doi: 10.1177/1470320316647239.
109. Petros AJ, Bogle RG, Pearson JD. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 1993; 109(1):6-7. doi: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13523.x.
110. Wang L, Jiang W. Propofol induces endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and activation in human umbilical vein endothelial cells by inhibiting protein kinase C delta expression. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27(3):258-64. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283311193.

111. Wang HH, Zhou HY, Chen CC, Zhang XL, Cheng G. Propofol attenuation of renal ischemia/reperfusion injury involves heme oxygenase-1. *Acta Pharmacol Sin.* 2007; 28(8):1175-80. doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00566.x.
112. Wu D, Hu Q, Zhu D. An update on hydrogen sulfide and nitric oxide interactions in the cardiovascular system. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018:4579140. doi: 10.1155/2018/4579140.
113. Djuric M, Nikolic Turnic T, Kostic S, Stankovic S, Radonjic K, Djuric D, Zivkovic V, Jakovljevic V, Stevanovic P. The effects of gasotransmitters inhibition on biochemical and haematological parameters and oxidative stress in propofol-anaesthetized Wistar male rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019; 97(11):1073-1079. doi: 10.1139/cjpp-2019-0029.
114. Gressler LT, Sutuli FJ, da Costa ST, Parodi TV, Pês Tda S, Koakoski G, Barcellos LJ, Baldissarotto B. Hematological, morphological, biochemical and hydromineral responses in *Rhamdia quelen* sedated with propofol. *Fish Physiol Biochem.* 2015;41(2):463-72. doi: 10.1007/s10695-014-9997-5.
115. Orhon ZN, Koltka EN, Tüfekçi S, Buldağ Ç, Kısa A, Durakbaşa ÇU, Çelik M. Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency: the hidden risk in paediatric anaesthesia. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2017 Oct;45(5):277-281. doi: 10.5152/TJAR.2017.68366.
116. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ.* 1992; 305(6854):613-6. doi: 10.1136/bmj.305.6854.613.
117. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem.* 2000; 46(4):577-81.
118. Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med.* 2000; 28(8):3071-4. doi: 10.1097/00003246-200008000-00066.
119. Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol.* 2013; 10(1):102-9. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.015.
120. Liu VW, Huang PL. Cardiovascular roles of nitric oxide: a review of insights from nitric oxide synthase gene disrupted mice. *Cardiovasc Res.* 2008; 77(1):19-29. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.024.
121. Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med.* 2000; 28(1):172-7. doi: 10.1097/00003246-200001000-00028.
122. Branca D, Roberti MS, Lorenzin P, Vincenti E, Scutari G. Influence of the anesthetic 2,6-diisopropylphenol on the oxidative phosphorylation of isolated rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 1991; 42(1):87-90. doi: 10.1016/0006-2952(91)90684-w.
123. Weerateerangkul P, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Roles of the nitric oxide signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Med Sci Monit.* 2011; 17(2):RA44-52. doi: 10.12659/msm.881385.
124. Liu X, Ma D, Zheng S, Zha K, Feng J, Cai Y, Jiang F, Li J, Fan Z. The roles of nitric oxide and hydrogen sulfide in the anti-atherosclerotic effect of atorvastatin. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015; 16(1):22-8. doi: 10.2459/JCM.0000000000000012.
125. Dinis-Oliveira RJ. Metabolic profiles of propofol and fospropofol: Clinical and forensic interpretative aspects. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:6852857. doi: 10.1155/2018/6852857.
126. Ozgul U, Ucar M, Erdogan MA, Aydogan MS, Toprak HI, Colak C, Durmus M, Ersoy MO. Effects of isoflurane and propofol on hepatic and renal functions and coagulation profile

after right hepatectomy in living donors. *Transplant Proc.* 2013; 45(3):966-70. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.056.

127. Lantvit SM, Barrett BJ, Reynolds MM. Nitric oxide releasing material adsorbs more fibrinogen. *J Biomed Mater Res A.* 2013; 101(11):3201-10. doi: 10.1002/jbm.a.34627.

128. Alves HN, da Silva AL, Olsson IA, Orden JM, Antunes LM. Anesthesia with intraperitoneal propofol, medetomidine, and fentanyl in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2010; 49(4):454-9.

129. Adaramoye OA, Akinwonmi O, Akanni O. Effects of propofol, a sedative-hypnotic drug, on the lipid profile, antioxidant indices, and cardiovascular marker enzymes in wistar rats. *ISRN Pharmacol.* 2013; 2013:230261. doi: 10.1155/2013/230261.

130. Zivkovic V, Jakovljevic V, Pechanova O, Srejovic I, Joksimovic J, Selakovic D, Barudcic N, Djuric DM. Effects of DL-homocysteine thiolactone on cardiac contractility, coronary flow, and oxidative stress markers in the isolated rat heart: the role of different gasotransmitters. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:318471. doi: 10.1155/2013/318471.

131. Wang B, Luo T, Chen D, Ansley DM. Propofol reduces apoptosis and up-regulates endothelial nitric oxide synthase protein expression in hydrogen peroxide-stimulated human umbilical vein endothelial cells. *Anesth Analg.* 2007; 105(4):1027-33, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000281046.77228.91.

132. Djuric M, Nikolic Turnic T, Kostic S, Radonjic K, Jeremic J, Petkovic A, Bradic J, Milosavljevic I, Srejovic I, Zivkovic V, Djuric D, Jakovljevic V, Stevanovic P. Inhibition of gasotransmitters production and calcium influx affect cardiodynamic variables and cardiac oxidative stress in propofol-anesthetized male Wistar rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019; 97(9):850-856. doi: 10.1139/cjpp-2018-0719.

133. Tiurmina OA, Conlay LA, Medvedev OS. Propofol podavliaet simpaticheskuiu aktivnost' i ingibiruet baroretseptornyĭ refleks u boдрstvuiushchikh kryс [Propofol suppresses sympathetic activity and inhibits the baroreceptor reflex in waking rats]. *Eksp Klin Farmakol.* 1993; 56(2):21-4.

134. Wallerstedt SM, Törnebrandt K, Bodelsson M. Relaxant effects of propofol on human omental arteries and veins. *Br J Anaesth.* 1998; 80(5):655-9. doi: 10.1093/bja/80.5.655.

135. Xuan YT, Glass PS. Propofol regulation of calcium entry pathways in cultured A10 and rat aortic smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 1996; 117(1):5-12. doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15147.x.

136. Klockgether-Radke AP, Schulze H, Neumann P, Hellige G. Activation of the K⁺ channel BK(Ca) is involved in the relaxing effect of propofol on coronary arteries. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21(3):226-30. doi: 10.1017/s0265021504003126.

137. Sinha S, Sinharoy P, Bratz IN, Damron DS. Propofol causes vasodilation in vivo via TRPA1 ion channels: role of nitric oxide and BKCa channels. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0122189. doi: 10.1371/journal.pone.0122189.

138. Liu XR, Cao L, Li T, Chen LL, Yu YY, Huang WJ, Liu L, Tan XQ. Propofol attenuates H₂O₂-induced oxidative stress and apoptosis via the mitochondria- and ER-mediated pathways in neonatal rat cardiomyocytes. *Apoptosis.* 2017; 22(5):639-646. doi: 10.1007/s10495-017-1349-3.

139. Yamanaka H, Hayashi Y. Myocardial preconditioning in anesthesia: from bench to bedside. *Masui.* 2009; 58(3):279-87.

140. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand JL. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res.* 2003; 93(5):388-98. doi: 10.1161/01.RES.0000088351.58510.21.

141. Musameh MD, Fuller BJ, Mann BE, Green CJ, Motterlini R. Positive inotropic effects of carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs) in the isolated perfused rat heart. *Br J Pharmacol.* 2006; 149(8):1104-12. doi: 10.1038/sj.bjp.0706939.
142. Peers C, Steele DS. Carbon monoxide: a vital signalling molecule and potent toxin in the myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52(2):359-65. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.05.013.
143. Polhemus DJ, Lefer DJ. Emergence of hydrogen sulfide as an endogenous gaseous signaling molecule in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2014; 114(4):730-7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300505.
144. Meng T, Bu W, Ren X, Chen X, Yu J, Eckenhoff RG, Gao WD. Molecular mechanism of anesthetic-induced depression of myocardial contraction. *FASEB J.* 2016; 30(8):2915-25. doi: 10.1096/fj.201600290RR.
145. Nakae Y, Fujita S, Namiki A. Propofol inhibits Ca(2+) transients but not contraction in intact beating guinea pig hearts. *Anesth Analg.* 2000; 90(6):1286-92. doi: 10.1097/00000539-200006000-00006.
146. Kanaya N, Murray PA, Damron DS. Propofol increases myofilament Ca²⁺ sensitivity and intracellular pH via activation of Na⁺-H⁺ exchange in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology.* 2001; 94(6):1096-104. doi: 10.1097/00000542-200106000-00026.
147. Ulusoy KG, Dogan MF, Cam SA, Arslan SO, Yildiz O. Propofol relaxes isolated rat aorta through BK_{Ca} activation. *Ann Vasc Surg.* 2019; 60:397-406. doi: 10.1016/j.avsg.2019.04.005.
148. Gragasin FS, Davidge ST. The effects of propofol on vascular function in mesenteric arteries of the aging rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297(1):H466-74. doi: 10.1152/ajpheart.01317.2008.
149. Massion PB, Balligand JL. Modulation of cardiac contraction, relaxation and rate by the endothelial nitric oxide synthase (eNOS): lessons from genetically modified mice. *J Physiol.* 2003; 546(Pt 1):63-75. doi: 10.1113/jphysiol.2002.025973.
150. Prendergast BD, Sagach VF, Shah AM. Basal release of nitric oxide augments the Frank-Starling response in the isolated heart. *Circulation.* 1997; 96(4):1320-9. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1320.
151. Layland J, Li JM, Shah AM. Role of cyclic GMP-dependent protein kinase in the contractile response to exogenous nitric oxide in rat cardiac myocytes. *J Physiol.* 2002; 540(Pt 2):457-67. doi: 10.1113/jphysiol.2001.014126.
152. Alphin RS, Martens JR, Dennis DM. Frequency-dependent effects of propofol on atrioventricular nodal conduction in guinea pig isolated heart. Mechanism and potential antidysrhythmic properties. *Anesthesiology.* 1995; 83(2):382-94; discussion 24A. doi: 10.1097/00000542-199508000-00019.
153. Sato M, Tanaka M, Umehara S, Nishikawa T. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. *Br J Anaesth.* 2005; 94(5):577-81. doi: 10.1093/bja/aei092.
154. Cattai A, Rabozzi R, Ferasin H, Isola M, Franci P. Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. *BMC Vet Res.* 2018; 14(1):282. doi: 10.1186/s12917-018-1608-8.
155. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology.* 1992; 76(5):725-33. doi: 10.1097/00000542-199205000-00010.
156. Liu XR, Tan XQ, Yang Y, Zeng XR, Tang XL. Propofol increases the Ca²⁺ sensitivity of BKCa in the cerebral arterial smooth muscle cells of mice. *Acta Pharmacol Sin.* 2012; 33(1):19-26. doi: 10.1038/aps.2011.134.

157. Wan HJ, Wang Y, Si JQ, Li L. Propofol-induced vasodilation of mesenteric arterioles via BK_{Ca} channel and gap junction. *Exp Ther Med*. 2018; 16(4):2960-2968. doi: 10.3892/etm.2018.6527.
158. Lam CF, Chang PJ, Chen YA, Yeh CY, Tsai YC. Inhibition of ATP-sensitive potassium channels attenuates propofol-induced vasorelaxation. *Crit Care Resusc*. 2010; 12(3):186-90.
159. Shefa U, Yeo SG, Kim MS, Song IO, Jung J, Jeong NY, Huh Y. Role of gasotransmitters in oxidative stresses, neuroinflammation, and neuronal repair. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:1689341. doi: 10.1155/2017/1689341.
160. Shinjo T, Tanaka T, Okuda H, Kawaguchi AT, Oh-Hashi K, Terada Y, Isonishi A, Morita-Takemura S, Tatsumi K, Kawaguchi M, Wanaka A. Propofol induces nuclear localization of Nrf2 under conditions of oxidative stress in cardiac H9c2 cells. *PLoS One*. 2018; 13(4):e0196191. doi: 10.1371/journal.pone.0196191.
161. Lee S, Kim K, Kim YH, Chung MH, Kang I, Ha J, Choe W. Preventive role of propofol in hypoxia/reoxygenation-induced apoptotic H9c2 rat cardiac myoblast cell death. *Mol Med Rep*. 2011; 4(2):351-6. doi: 10.3892/mmr.2011.432.
162. De La Cruz JP, Sedeño G, Carmona JA, Sánchez de la Cuesta F. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth Analg*. 1998; 87(5):1141-6. doi: 10.1097/00000539-199811000-00031.
163. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg*. 2001; 93(4):981-5. doi: 10.1097/00000539-200110000-00036.
164. Djuric M, Kostic S, Nikolic Turnic T, Stankovic S, Skrbic R, Djuric DM, Zivkovic V, Jakovljevic V, Stevanovic P. The comparison of the effects of ketamine and etomidate on cardiodynamics, biochemical and oxidative stress parameters in Wistar male rats. *Mol Cell Biochem*. 2020; 474(1-2):125-134. doi: 10.1007/s11010-020-03838-z.
165. Scherzer D, Leder M, Tobias JD. Pro-con debate: etomidate or ketamine for rapid sequence intubation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012; 17(2):142-9. doi: 10.5863/1551-6776-17.2.142.
166. Brüssel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Lawin P. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg*. 1989; 69(1):35-40.
167. Tritapepe L, Voci P, Marino P, Cogliati AA, Rossi A, Bottari B, Di Marco P, Menichetti A. Calcium chloride minimizes the hemodynamic effects of propofol in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999; 13(2):150-3. doi: 10.1016/s1053-0770(99)90078-2.
168. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198. Erratum in: *Pharmacol Rev*. 2018 Oct;70(4):879.
169. Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner J, Laacke-Singer L, Schuster T, Erhardt W. Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Can J Vet Res*. 2010; 74(3):200-8.
170. Johnstone M. The cardiovascular effects of ketamine in man. *Anaesthesia*. 1976; 31(7):873-82. doi: 10.1111/j.1365-2044.1976.tb11898.x.
171. Riou B, Viars P, Lecarpentier Y. Effects of ketamine on the cardiac papillary muscle of normal hamsters and those with cardiomyopathy. *Anesthesiology*. 1990; 73(5):910-8. doi: 10.1097/00000542-199011000-00019.

172. Gelen SA, Sarper N, Demirsoy U, Zengin E, Çakmak E. The efficacy and safety of procedural sedoanalgesia with midazolam and ketamine in pediatric hematology. *Turk J Haematol.* 2015; 32(4):351-4. doi: 10.4274/tjh.2014.0149.
173. Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P. Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth.* 1979; 51(12):1167-73. doi: 10.1093/bja/51.12.1167.
174. Goldberg AH, Keane PW, Phear WP. Effects of ketamine on contractile performance and excitability of isolated heart muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 1970; 175(2):388-94.
175. Gooding JM, Corssen G. Effect of etomidate on the cardiovascular system. *Anesth Analg.* 1977; 56(5):717-9. doi: 10.1213/00000539-197709000-00021.
176. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 317-78.
177. Flynn G, Shehabi Y. Pro/con debate: Is etomidate safe in hemodynamically unstable critically ill patients? *Crit Care.* 2012; 16(4):227. doi: 10.1186/cc11242.
178. Baum VC, Tecson ME. Ketamine inhibits transsarcolemmal calcium entry in guinea pig myocardium: direct evidence by single cell voltage clamp. *Anesth Analg.* 1991; 73(6):804-7. doi: 10.1213/00000539-199112000-00022.
179. Rusy BF, Amuzu JK, Bosscher HA, Redon D, Komai H. Negative inotropic effect of ketamine in rabbit ventricular muscle. *Anesth Analg.* 1990; 71(3):275-8. doi: 10.1213/00000539-199009000-00010.
180. Baum VC, Wetzel GT, Klitzner TS. Effects of halothane and ketamine on activation and inactivation of myocardial calcium current. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994; 23(5):799-805. doi: 10.1097/00005344-199405000-00016.
181. Riou B, Lecarpentier Y, Chemla D, Viars P. In vitro effects of etomidate on intrinsic myocardial contractility in the rat. *Anesthesiology.* 1990; 72(2):330-40. doi: 10.1097/00000542-199002000-00020.
182. Thurston TA, Mathew BP. In vitro myocardial depression by ketamine or thiopental is dependent on the underlying beta-adrenergic tone. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996; 40(3):338-41. doi: 10.1111/j.1399-6576.1996.tb04442.x.
183. Patschke D, Brückner JB, Eberlein HJ, Hess W, Tarnow J, Weymar A. Effects of althesin, etomidate and fentanyl on haemodynamics and myocardial oxygen consumption in man. *Can Anaesth Soc J.* 1977; 24(1):57-69. doi: 10.1007/BF03006813.
184. Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PJ, den Hertog A. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology.* 1996; 84(2):397-403. doi: 10.1097/00000542-199602000-00019.
185. Buljubasic N, Marijic J, Berczi V, Supan DF, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Differential effects of etomidate, propofol, and midazolam on calcium and potassium channel currents in canine myocardial cells. *Anesthesiology.* 1996; 85(5):1092-9. doi: 10.1097/00000542-199611000-00018.
186. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, Moravec CS. The effects of etomidate on the contractility of failing and nonfailing human heart muscle. *Anesth Analg.* 2000; 91(1):68-75. doi: 10.1097/00000539-200007000-00014.
187. Mattheussen M, Housmans PR. Mechanism of the direct, negative inotropic effect of etomidate in isolated ferret ventricular myocardium. *Anesthesiology.* 1993; 79(6):1284-95. doi: 10.1097/00000542-199312000-00020.

188. Idvall J, Aronsen KF, Stenberg P. Tissue perfusion and distribution of cardiac output during ketamine anesthesia in normovolemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1980; 24(3):257-63. doi: 10.1111/j.1399-6576.1980.tb01546.x.
189. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg*. 1992; 74(4):547-58. doi: 10.1213/00000539-199204000-00015.
190. Liang J, Wu S, Xie W, He H. Ketamine ameliorates oxidative stress-induced apoptosis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12:845-853. doi: 10.2147/DDDT.S160046.
191. Chang Y, Chen TL, Wu GJ, Hsiao G, Shen MY, Lin KH, Chou DS, Lin CH, Sheu JR. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of ketamine in human platelets. *J Biomed Sci*. 2004; 11(6):764-72. doi: 10.1007/BF02254361.
192. Li R, Fan L, Ma F, Cao Y, Gao J, Liu H, Li Y. Effect of etomidate on the oxidative stress response and levels of inflammatory factors from ischemia-reperfusion injury after tibial fracture surgery. *Exp Ther Med*. 2017; 13(3):971-975. doi: 10.3892/etm.2017.4037.
193. Zhao X, Kuang F, You YY, Wu MM, You SW. Etomidate affects the anti-oxidant pathway to protect retinal ganglion cells after optic nerve transection. *Neural Regen Res*. 2019; 14(11):2020-2024. doi: 10.4103/1673-5374.259627.
194. Schwenk ES, Pradhan B, Nalamasu R, Stolle L, Wainer IW, Cirullo M, Olson A, Pergolizzi JV, Torjman MC, Viscusi ER. Ketamine in the past, present, and future: mechanisms, metabolites, and toxicity. *Curr Pain Headache Rep*. 2021; 25(9):57. doi: 10.1007/s11916-021-00977-w. Erratum in: *Curr Pain Headache Rep*. 2021; 25(9):62.
195. Bedir Z, Erdem KTO, Ates I, Karakurt TCO, Gursul C, Onk D, Kurt N, Suleyman Z, Suleyman H. Effects of ketamine, thiopental and their combination on the rat liver: A biochemical evaluation. *Adv Clin Exp Med*. 2021. doi: 10.17219/acem/143573. Epub ahead of print.
196. Yagmurdu H, Cakan T, Bayrak A, Arslan M, Baltaci B, Inan N, Kilinc K. The effects of etomidate, thiopental, and propofol in induction on hypoperfusion-reperfusion phenomenon during laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(6):772-7. doi: 10.1111/j.0001-5172.2004.00417.x.
197. Rodrigues SF, de Oliveira MA, Martins JO, Sannomiya P, de Cássia Tostes R, Nigro D, Carvalho MH, Fortes ZB. Differential effects of chloral hydrate- and ketamine/xylazine-induced anesthesia by the s.c. route. *Life Sci*. 2006; 79(17):1630-7. doi: 10.1016/j.lfs.2006.05.019.
198. Hindlycke M, Jansson L. Glucose tolerance and pancreatic islet blood flow in rats after intraperitoneal administration of different anesthetic drugs. *Ups J Med Sci*. 1992;97(1):27-35. doi: 10.3109/03009739209179279.
199. Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse. *J Pharm Pract*. 2014; 27(6):582-6. doi: 10.1177/0897190014525754.
200. Xu J, Lei H. Ketamine-an update on its clinical uses and abuses. *CNS Neurosci Ther*. 2014; 20(12):1015-20. doi: 10.1111/cns.12363.
201. Hoffmann P, Schockenhoff B. Die Etomidat-Infusions-Anaesthesie. II. Einfluss auf verschiedene Laborparameter [Infusion-etomidate-anaesthesia. II. The influence of different serum levels (author's transl)]. *Anaesthesist*. 1982; 31(2):73-6.
202. Thompson JS, Brown SA, Khurdayan V, Zeynalzadedan A, Sullivan PG, Scheff SW. Early effects of tribromoethanol, ketamine/xylazine, pentobarbital, and isoflurane anesthesia on hepatic and lymphoid tissue in ICR mice. *Comp Med*. 2002; 52(1):63-7.

203. Davy CW, Trennery PN, Edmunds JG, Altman JF, Eichler DA. Local myotoxicity of ketamine hydrochloride in the marmoset. *Lab Anim.* 1987; 21(1):60-7. doi: 10.1258/002367787780740725.
204. Li Y, Shi J, Yang BF, Liu L, Han CL, Li WM, Dong DL, Pan ZW, Liu GZ, Geng JQ, Sheng L, Tan XY, Sun DH, Gong ZH, Gong YT. Ketamine-induced ventricular structural, sympathetic and electrophysiological remodelling: pathological consequences and protective effects of metoprolol. *Br J Pharmacol.* 2012; 165(6):1748-1756. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01635.x.
205. Perumal N, Ramasamy V, Kumar MM, Majumdar SS. Effects of ketamine and thiopentone anesthesia on serum lipid parameters in adult bonnet monkeys (*Macaca radiata*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2007; 46(3):21-3.
206. Saranteas T, Zotos N, Lolis E, Stranomiti J, Mourouzis C, Chantzi C, Tesseromatis C. Mechanisms of ketamine action on lipid metabolism in rats. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22(3):222-6. doi: 10.1017/s0265021505000384.
207. Lundin NB, Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Richards EM, Vande Voort JL, Brutsche NE, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr. Baseline vitamin B12 and folate levels do not predict improvement in depression after a single infusion of ketamine. *Pharmacopsychiatry.* 2014; 47(4-5):141-4. doi: 10.1055/s-0034-1377042.
208. Gries A, Weis S, Herr A, Graf BM, Seelos R, Martin E, Böhrer H. Etomidate and thiopental inhibit platelet function in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001; 45(4):449-57. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045004449.x.
209. Aoki H, Mizobe T, Nozuchi S, Hiramatsu N. In vivo and in vitro studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation. *Anesthesiology.* 1998; 88(2):362-70. doi: 10.1097/00000542-199802000-00015.
210. Molenaar N, Bijkerk RM, Beishuizen A, Hempen CM, de Jong MF, Vermes I, van der Sluijs Veer G, Girbes AR, Groeneveld AB. Steroidogenesis in the adrenal dysfunction of critical illness: impact of etomidate. *Crit Care.* 2012 Jul 10;16(4):R121. doi: 10.1186/cc11415.

SPISAK SKRAĆENICA

ADP	Adenozin difosfat
ALB	Albumin
α -AMY	α -amilaza (<i>eng. amylase</i>)
ALB	Albumin
ALP	Alkalna fosfataza (<i>eng. alkaline phosphatase</i>)
ALT	Alanin aminotransferaza
ANOVA	Analiza varijanse
AST	Aspartat aminotransferaza
ATP	Adenozin trifosfat
BIS	<i>eng. bispectral index</i>
bpm	Frekvencija rada srca u minuti (<i>eng. beat per minute</i>)
BK(Ca)	Ca ²⁺ senzitivni K ⁺ kanal visoke konduktivnosti (<i>eng. large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channel</i>)
BSA	Goveđi serumski albumin (<i>eng. bovine serum albumin</i>)
b.w.	Telesna masa (<i>eng. body weight</i>)
CAT	Katalaza (<i>eng. catalase</i>)
CBS	cistationin beta sintaza
CF	Koronarni protok (<i>eng. coronary flow</i>)
CO	Ugljen-monoksid
CREA	Kreatinin (<i>eng. creatinine</i>)
CSE	cistationin gama liaza
DL-PAG	DL-propargilglicin (inhibitor enzima cistation gama liaze)
DLVP	Dijastolni pritisak u levoj komori
dp/dt max	Maksimalna stopa promene pritiska u levoj komori
dp/dt min	Minimalna stopa promene pritiska u levoj komori
DTNB	5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoične kiseline)
eNOS	Endotelna azot-monoksid sintaza (eNOS, <i>eng. endothelial nitric oxide synthase</i>)
GABA	gama-aminobuterna kiselina
GPx	Glutation peroksidaza
GSH	Redukovani glutation
H ₂ O ₂	Vodonik peroksid
H ₂ S	Vodonik-sulfid
HCT	Hematokrit
Hcy	Homocistein (<i>eng. homocysteine</i>)
HDL-C	Holesterol velike gustine (<i>eng. high density lipoproteins</i>)
Hg	Hemoglobin
hs cTnT	Troponin T visoke senzitivnosti
HO-1	hem-oksigenaza subtip 1
HR	Frekvencija srca (<i>eng. heart rate</i>)
Ig	Nezreli granulociti (<i>eng. immature granulocytes</i>)
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IFN- γ	Interferon-gama
iNOS	Inducibilna azot-monoksid sintaza (eNOS, <i>eng. inducible endothelial nitric oxide synthase</i>)

INR	Protrombinsko vreme (<i>eng. international normalized ratio</i>)
ip.	Intraperitonealno
K-ATP	ATP-senzitivni kalijumski kanal (<i>eng. ATP-sensitive potassium channel</i>)
LDH	Laktat dehidrogenaza
LDL	Holesterol male gustine (<i>eng. low density lipoproteins</i>)
L-NAME	Nomega-nitro-L-arginin metil estar hidrohlorid (inhibitor enzima azot-monoksid sintaze)
MCH	Srednja količina hemoglobina u eritrocitu (<i>eng. mean corpuscular hemoglobin</i>)
MCHC	Srednja koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (<i>eng. mean corpuscular hemoglobin concentration</i>)
MCV	Srednji volumen eritrocita (<i>eng. mean corpuscular volume</i>)
MPV	Srednji volumen trombocita (<i>eng. mean platelet volume</i>)
3-MST	3-merkaptopiruvat sulfurtransferaza
NFκB	<i>eng. nuclear factor kappa B</i>
NMDA	N-metil D-aspartat
NO	Azot-monoksid, azot (II) oksid
NO ₂ ⁻	Nitriti
NRBC	Ukupan broj eritroblasta (<i>eng. nucleated red blood cells</i>)
O ₂ ⁻ ·	Superoksid anjon
OH·	Hidroksil radikal
ONOO·	Peroksinitriti
PCT	Zapreminski udeo trombocita u jedinici pune krvi (<i>eng. plateletcrit</i>)
PDW	Širina distribucije volumena trombocita (<i>eng. platelet distribution width</i>)
PLCR	Procenat trombocita većeg prečnika od normalnih (<i>eng. platelet larger cell ratio</i>)
PLT	Ukupan broj trombocita (<i>eng. platelet count</i>)
RBC	Ukupan broj eritrocita (<i>eng. red blood cells count</i>)
RDW-CV	Koeficijent varijacije distribucije volumena eritrocita (<i>eng. red cell distribution width</i>)
RDW-SD	Koeficijent standardne devijacije distribucije volumena eritrocita (<i>eng. red cell distribution width</i>)
ROS	Reaktivne kiseonične vrste (<i>eng. reactive oxygen species</i>)
SLVP	Sistolni pritisak u levoj komori
SOD	Superoksid dismutaza
TBARS	Indeks lipidne peroksidacije (<i>eng. thiobarbituric acid reactive substances</i>)
TC	Ukupni holesterol (<i>eng. total cholesterol</i>)
TG	Trigliceridi
TxA ₂	Tromboksan A ₂
t.m.	Telesna masa
TNF-α	Faktor nekroze tumora-alfa (<i>eng. tumor necrosis factor</i>)
TP	Ukupni proteini
TRPA ₁	<i>eng. transient receptor potential ankyrin 1</i>
TRPV ₁	<i>eng. transient receptor potential vanilloid 1</i>
UREA	Urea
vs.	<i>versus</i>
vWF	von Vilebrand faktor
WBC	Ukupan broj leukocita (<i>eng. white blood cells count</i>)
ZnPPiX	Zink protoporfirin IX (inhibitor enzima hem oksigenaze-1)

Biografija autora

Dr Marko (Dragan) Đurić rođen je 29.05.1989.g. u Kruševcu. Osnovnu školu „Jovan Sterija Popović“ završio u Beogradu kao nosilac Vukove diplome. III beogradsku gimnaziju, prirodno-matematički smer, završio je 2008.g. sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 2008/2009.g. i isti završio 15.09.2014.g. sa prosečnom ocenom 9,75 (devet i sedamdesetpet). Za vreme studija je pohvaljivan za postignuti uspeh (III godina studija). Tokom studiranja učestvovao je u izradi dva studentska rada, koje je izložio na kongresima studenata biomedicinskih nauka Republike Srbije u školskoj 2011/2012 godini i u školskoj 2013/2014 godini. Završio je obavezni staž za lekare i položio državni ispit u 2015.g. Upisan je u imenik Lekarske komore Srbije pod brojem 112766, i od polovine juna 2015.g. poseduje licencu Lekarske komore Srbije za samostalni rad. Tokom 2015.g. bio je uključen kao istraživač-pripravnik na projekat osnovnih istraživanja OI175043 koje je finansiralo Ministarstvo za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije. U periodu maj-novembar 2015.g. obavljao je volontersko stručno osposobljavanje i usavršavanje iz oblasti Anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog lečenja u Klinici za anesteziologiju sa reanimatologijom Kliničko-bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu. Od 2016.g. nalazi se na specijalizaciji iz Anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog lečenja, koja je dodeljena od strane institucije u kojoj je stalno zaposlen (Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno lečenje u KBC „Dr Dragiša Mišović“ u Beogradu). Specijalistički ispit u užoj stručnoj oblasti Anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog lečenja položio je 10.06.2020.g. sa odličnim uspehom. Školske 2014/15 godine upisao je doktorske studije-smer Fiziološke nauke na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Tema doktorske disertacije pod naslovom „Mehanizmi kardiodinamskih i vazoaktivnih efekata propofola kod pacova: značaj oksidativnog stresa, gasotransmitera i kardiovaskularnih biomarkera“, odobrena je odlukom Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu od 05.06.2018. godine (br. 61206-2459/2-18). Za mentora je određen Prof. dr Predrag Stevanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, a za komentora Prof. dr Vladimir Jakovljević, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu. Za Kliničkog asistenta za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom (anesteziologija sa reanimatologijom) na Medicinskom fakultetu u Beogradu izabran je 04.02.2021.g. U toku osnovnog, srednješkolskog i fakultetskog obrazovanja učio je kao obavezne predmete engleski i nemački jezik. Član je Srpskog lekarskog društva - Sekcija za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola i Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije. Autor je više radova u međunarodnim i domaćim časopisima, i u poglavljima u knjigama u oblasti anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog lečenja.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Марко Јурић

Број индекса ФН-02/14

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

МЕХАНИЗМИ КАРДИДИНАМСКИХ И ВАЗОАКТИВНИХ ЕФЕКТА ПРОПЕРИЛА КОД
Пацијената: ЗИЖИЈА, ОКСИДАНТИЧНОГ СТРЕСА, ГЛАСОТРАНСМИТЕРА И КАРДИОВАСКУЛАРНИХ СИГНАЛИСА

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 07.04.2022.

Марко Јурић

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора МАРКО ЈУРИЋ

Број индекса ФН-02/14

Студијски програм ДАС-МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ-ФИЗИОЛОШКЕ НАУКЕ

Наслов рада МЕХАНИЗМИ КАРДИОДИНАМСКИХ И ВАЗОАКТИВНИХ ЕФЕКТА ПРОФИЛА КОД ЛОСОВА: УЛОГА ОКСИДАТИВНОГ СТРЕСА, ГАСОТРАНСМИТЕРА И КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БИОМАРКЕРА

Ментор Проф. др. Предраг Стевановић

Коментор Проф. др. Владимир Јакобљевић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 07.04.2022.

Marko Juric

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Механизми кардиодилатских и вазоактивних ефеката пропелера код пацијата
зичаја оксидативног стреса, талотрансмитера и кардиоваскуларних биомаркера

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 07.04.2022.

Mario Jurdic