

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ VE REANİMASYON ANA BİLİM DALI

KETAMİN, PROPOFOL VE ETOMİDAT'IN
ÇİZGİLİ KAS İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Hafize Öksüz

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sacide Darendelioğlu
KAHRAMANMARAŞ-2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	
1.GİRİŞ VEAMAÇ	1
2.GENELBİLGİLER	3
2.1.İskemik Hasar	4
2.1.1. Reversibl İskemik Hasar	4
2.1.2. İrreversible İskemik Hasar	5
2.2.İskemi-reperfüzyon Hasarı	5
2.3. Çizgili kas iskemi-reperfüzyon hasarı	6
2.3.1. Serbest oksijen radikalleri	6
2.3.2. Lökosit infiltrasyonu	
2.3.3. Fosfolipid metabolizması	7
2.3.4. Eikosonoid metabolizması	
2.3.5. Sitokinler	9
2.4. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve hasar mekanizmaları	9
2.4.1. Serbest oksijen radikalleri	10
2.4.2. Antioksidanlar	11
2.4.3. Hasar mekanizmaları	12
2.5. Genel anestezipler	15
2.5.1. Genel anestezinin tanımı ve tarihçesi	15
2.5.2. Genel anesteziye kullanılan ilaçlar	16
2.5.2.1 İnhalasyon anestezipleri	16
2.5.2.2.İntravenöz anestezipler	18
2.5.2.2.1.Kısa ekili barbitüratlar	18
2.5.2.2.2.Opoidler	19

2.5.2.2.3.Benzodiazepinler	21
2.5.2.2.4.Ketamin	22
2.5.2.2.5.Propofol	24
2.5.2.2.6.Etomidat	26
3. Materyal Metod	28
3.1. Deney hayvanları	28
3.2. İskemi reperfüzyon hasarı modeli	28
3.3. Deney protokolleri	29
3.4. Kullanılan ilaçlar	30
3.5. Ölçüm yöntemleri	30
3.6. İstatistik	31
4. Bulgular	33
4.1 Anesteziik dozda verilen anesteziiklerin iskemi-reperfüzyon hasarına etkileri	33
4.1.1. MDAdeğerleri üzerindeki etkiler	33
4.1.2. SOD değerleri üzerindeki etkiler	33
4.1.3. KAT değerleri üzerindeki etkiler	34
4.1.4. GPO değerleri üzerindeki etkiler	36
4.1.5. Zn değerleri üzerindeki etkiler	38
4.1.6. Cu değerleri üzerindeki etkiler	37
4.1.7.Fe değerleri üzerindeki etkiler	38
4.2. Subanesteziik dozda verilen anesteziiklerin iskemi-reperfüzyon hasarına etkileri	39
4.2.1. Ketaminin etkileri	40
4.2.1.1. MDA değerleri üzerindeki etkiler	40
4.2.1.2. SOD değerleri üzerindeki etkiler	40
4.2.1.3.KAT değerleri üzerindeki etkiler	40
4.2.1.4. GPO değerleri üzerindeki etkiler	40
4.2.1.5. Cu değerleri üzerindeki etkiler	41
4.2.1.6. Fe değerleri üzerindeki etkiler	41
4.2.1.7. Zn değerleri üzerindeki etkiler	41

4.2.2.Etomidatın etkileri	43
4.2.2.1 MDA değerleri üzerindeki etkiler	43
4.2.2.2. SOD değerleri üzerindeki etkiler	43
4.2.2.3. KAT değerleri üzerindeki etkiler	44
4.2.2.4. GPO değerleri üzerindeki etkiler	44
4.2.2.5. Cu değerleri üzerindeki etkiler	44
4.2.2.6. Fe değerleri üzerindeki etkiler	45
4.2.2.7. Zn değerleri üzerindeki etkiler	45
4.2.3. Propofolün etkileri	46
4.2.3.1. MDA değerleri üzerindeki etkiler	46
4.2.3.2. SOD değerleri üzerindeki etkiler	46
4.2.3.3. KAT değerleri üzerindeki etkiler	47
4.2.3.4. GPO değerleri üzerindeki etkiler	47
4.2.3.5. Cu değerleri üzerindeki etkiler	47
4.2.3.6. Fe değerleri üzerindeki etkiler	48
4.2.3.7. Zn değerleri üzerindeki etkiler	48
4. Tartışma ve Sonuç	50
5.Kaynaklar:	63

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Subanesteziik dozda verilen ketaminin iskemi-reperfüzyon hasarındaki etkileri	42
Tablo 2.	Subanesteziik dozda verilen etomidatın iskemi-reperfüzyon hasarındaki etkileri	45
Tablo 3.	Subanesteziik dozda verilen propofolün iskemi-reperfüzyon hasarındaki etkileri	49

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan savunma mekanizmaları. O_2^- : Superoksit anyon, H_2O_2 : Hidrojen peroksit, NO: Nitrik oksit, $ONOO^-$: Peroksinitrit, NO_2 : Nitrojen dioksit, OH: Hidroksil radikali, HOCl; Hipoklorit, GSH: İndirgenmiş glutatyon, GSSG: Yükseltgenmiş glutatyon, GPX: Glutatyon peroksidaz, GRX: Glutatyon redüktaz, GSNO: S-nitrozoglutatyon, MPO: Miyeloperoksidaz, SOD: Superoksit dismutaz (Arşiv 2006, 15, 133-157'den Ergün Y'nin izniyle) **8**
- Şekil 2** İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki malondialdehid (MDA) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-reperfüzyon hasarı). * SK'ye göre anlamlı, $P<0.05$. **33**
- Şekil 3** İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki süperoksit dismutaz (SOD) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-reperfüzyon hasarı). **34**
- Şekil 4** İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki katalaz (KAT) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-reperfüzyon hasarı). 21 **35**
- Şekil 5** İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki glutatyon peroksidaz (GPO) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-reperfüzyon hasarı). * SK'ye göre anlamlı, **36**

- P<0.05.
- Şekil 6** İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan 37
gastroknemius kasındaki çinko (Zn) değerlerine anesteziik dozda
verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve
propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-
reperfüzyon hasarı). * SK'ye göre anlamlı, P<0.05.
- Şekil 7** İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan 38
gastroknemius kasındaki bakır (Cu) değerlerine anesteziik dozda
verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve
propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-
reperfüzyon hasarı).
- Şekil 8.** İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan 39
gastroknemius kasındaki demir (Fe) değerlerine anesteziik dozda
verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve
propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-
reperfüzyon hasarı). * SK'ye göre anlamlı, P<0.05.
- Şekil 9.** İskemi-reperfüzyon hasarı (IRH) oluşturulan sıçanlardan alınan 40
gastroknemius kasındaki malondialdehid (MDA) ve süperoksit
dismutaz (SOD) değerlerine subanesteziik dozda verilen ketamin
(KET)'in etkileri. SK (sham-kontrol), * SK'ye ve ** İRH'ye
göre anlamlı, P<0.016.
- Şekil 10.** İskemi-reperfüzyon hasarı (IRH) oluşturulan sıçanlardan alınan 43
gastroknemius kasındaki çinko (Zn) değerlerine subanesteziik
dozda verilen ketamin (KET)'in etkileri. SK (sham-kontrol), *
SK'ye göre anlamlı, P<0.016.
- Şekil 11.** İskemi-reperfüzyon hasarı (IRH) oluşturulan sıçanlardan alınan 44
gastroknemius kasındaki malondialdehid (MDA) ve süperoksit
dismutaz (SOD) değerlerine subanesteziik dozda verilen etomidat
(ETO)'in etkileri. SK (sham-kontrol), * SK'ye ve ** İRH'ye
göre anlamlı, P<0.016.
- Şekil 12.** İskemi-reperfüzyon hasarı (IRH) oluşturulan sıçanlardan alınan 46
gastroknemius kasındaki çinko (Zn) değerlerine subanesteziik
dozda verilen etomidat (ETO)'in etkileri. SK (sham-kontrol), *

SK'ye göre anlamlı, $P<0.016$.

Şekil 13. İskemi-reperfüzyon hasarı (IRH) oluşturulan sıçanlardan alınan **47**
gastroknemius kasındaki malondialdehid (MDA) ve süperoksit
dismutaz (SOD) değerlerine subanestezik dozda verilen
propofol (PRO)'un etkileri. SK (sham-kontrol), * SK'ye ve **
İRH'ye göre anlamlı, $P<0.016$.

KISALTMA LİSTESİ

cNOS	Yapısal nitrik oksit sentaz enzimi
Cu	Bakır
Fe	Demir
GABA	Gaba amino butirik asit
GPO	Glutasyon peroksidaz
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi
İRH	İskemi reperfüzyon hasarı
İV	İntravenöz
KAT	Katalaz
MDA	Malondialdehid asit
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NF- κ B	Nukleer faktör kapa
OH [•]	Hidroksil radikali
ONOO ⁻	Peroksinitrit
O ₂ ⁻	Super oksit anyonu
Se	Selenyum
SK	Sham kontrol
SOD	Superoksit dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikaller
Zn	Çinko
GSH:	İndirgenmiş glutasyon,
GSSG:	Yükseltgenmiş glutasyon,

ÖZET

Ketamin, propofol ve etomidat'ın çizgili kas iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

Bu çalışmanın amacı, sıçan çizgili kasında oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde, ketamin, propofol ve etomidat'ın etkilerinin karşılaştırmaktır.

Tiopental ile uyutulan sıçanlarda, sham-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iskemi-reperfüzyon grubundaki malondialdehid değerleri yüksek, glutatyon peroksidaz düzeyleri ise düşük bulundu. Ancak süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri aynıydı. Öte yandan çinko düzeyleri iskemi-reperfüzyon grubunda azalırken, demir ve bakır değerlerinde bir değişme saptanmadı.

I. grup deneylerde, tiopental anestezisi altında elde edilen değerler referans alınarak, araştırma ilaçları ile uyutulan sıçanlardan elde edilen veriler karşılaştırıldı. Ketamin (60 mg/kg), propofol (100 mg/kg) ve etomidat (20 mg/kg) ile uyutulan sıçanların malondialdehid düzeyleri kontrol grubuna göre bir artış göstermedi. Bu ilaçlar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, demir ve bakır düzeylerinde bir farklılığa yol açmazken, çinko iskemi-reperfüzyon grubunda sham-kontrol'e göre düşük kaldı.

II. grup deneylerde, tiopental ile anestezisi altına alınan sıçanlara subanestezik dozda verilen araştırma ilaçlarının etkileri araştırıldı. Ketamin (3, 10 ve 30 mg/kg), propofol (10, 25 ve 50 mg/kg) ve etomidat (2.5, 5 ve 10 mg/kg) ile elde edilen değerler genel olarak I. grup deneylere benzerdi.

Sonuç olarak, ketamin, propofol ve etomidat hem anestezik hem de subanestezik dozlarda iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkinlik göstermiştir; bu nedenle bu ilaçlar iskemi-reperfüzyon riski olan belli ameliyatlarda tercih edilebilirler.

Anahtar sözcükler: İskemi-reperfüzyon hasarı; İskelet kası; Ketamin; Propofol; Etomidat.

ABSTRACT

The comparison of the effects of ketamine, propofol and etomidate on ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle

The objective was to compare the effects of ketamine, propofol and etomidate in an ischemia-reperfusion injury model established in rat skeletal muscle.

In rats anesthetized with thiopental, malondialdehyde values in ischemia-reperfusion group were higher and glutathion peroxidase levels were lower compared to sham-control group. However, superoxide dismutase and catalase activities were identical. On the other hand, while the level of zinc in ischemia-reperfusion group attenuated, no difference in iron and copper values was determined.

In a first series of experiments, considering the values obtained under thiopental anesthesia as reference data, a comparison was made among the results gained from the rats anesthetized by investigational drugs. Rats made unconscious with ketamine (60 mg/kg), propofol (100 mg/kg) or etomidate (20 mg/kg) did not show an increased malondialdehyde levels in comparison with control levels. While the drugs did not cause a distinction in the levels of superoxide dismutase, catalase, glutathion peroxidase, iron, and copper, zinc was in a lower level in ischemia-reperfusion group compared to sham-control.

In a second series of experiments, the actions of the investigational drugs administered in sub-anesthetic doses to rats anesthetized with thiopental, were investigated. Ketamine (3, 10 and 30 mg/kg), propofol (10, 25 and 50 mg/kg) and etomidat (2.5, 5 and 10 mg/kg) exhibited nearly identical results as obtained in the first series of experiments.

In conclusion, ketamine, propofol and etomidate, both with anesthetic and sub-anesthetic doses, denoted efficacious effects on ischemia-reperfusion injury; hence the drugs might be preferred in certain operations with the risk of ischemia-reperfusion injury.

Keywords: Ischemia-reperfusion injury; Skeletal muscle; Ketamine; Propofol; Etomidate.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi-reperfüzyon hasarı (İRH) koroner arter hastalıkları, trombolitik tedavi, balon anjioplasti, kardiyopulmoner bypass, oklüzif arter hastalıkları, aort/periferik arter çapraz-klemlenme, inme, turnike uygulaması, organ transplantasyonu, miyokütanöz doku transferi ve ampute olmuş dokunun replantasyonu gibi klinik durumlarda karşılaşılan bir fenomendir (1). Bu durumlardan bazıları genel anestezi altında maruz kalınan işlemlerdir. Bu nedenle anestezi uzmanları ameliyat sürecinde tanık oldukları bu olayları ve bunlara bağlı komplikasyonları tedavi etme durumunda kalmaktadırlar. Hastanın morbidite ve mortalitesini iyileştirmek adına, İRH'nin önlenmesi ve/veya olumsuz sonuçlarının en aza indirilmesi için değişik tedavi araçlarının geliştirilmesi önemli bir araştırma alanı olmuştur.

Günümüze kadar geçen süreçte, çeşitli genel anesteziklerin kalpte görülen İRH üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir (2). Özellikle volatil anesteziklerin İRH'ye bağlı hasarı azalttığı inandırıcı bir şekilde gösterilmiştir. Bu ilaçların klinik kullanıma girmesi ancak hastalarda yürütülecek detaylı klinik çalışmalardan sonra mümkün olabilecektir (2, 3). Öte yandan İV anesteziklerle ilgili bilgiler daha kısıtlıdır. Ancak, propofolün beyin, karaciğer ve kalp gibi organlarda İRH'ye karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (3). Ketamin ile anestezi edilen sıçanlarda, beyinde oluşturulan iskemi-reperfüzyon modelinde, nikotinamidin infarkt oluşumunu azaltıcı etkisinin ketamin tarafından potansiyalize edildiği gösterilmiştir (4). Ayrıca, in vitro olarak ketaminin domuz retinasında lipid peroksidasyonunu önlediği saptanmıştır (5). Diğer taraftan etomidatın herhangi bir dokuda, çizgili kas dahil, İRH'ye ne yönde etki ettiği ile ilgili bir çalışma yoktur.

Çizgili kas İRH söz konusu olduğunda çalışmaların çok daha kısıtlı olduğu görülmektedir. Sıçanda yapılan bir çalışmada, İRH neticesinde gastroknemius kasında artan malondialdehid (MDA) düzeylerinin ketamin infüzyonu ile normal seviyeye indiği saptanmış ve ketaminin koruyucu etkisi olduğunun altı çizilmiştir (6). Propofol ile anestezi altına alınan ve turnike uygulanan hastalarda, kontrol grubuna göre, MDA düzeylerinin düşük olduğu iki farklı çalışmada gösterilmiştir (7,8). Etomidatın çizgili kas İRH'ye etkisi ile ilgili ne hastalarda ne de deney hayvanlarında yapılan bir çalışma mevcut değildir.

Çeşitli anesteziklerin İRH'ye karşı koruyucu etkilerinin ve bu etkilerinin mekanizmasının aydınlatılması anestezi uzmanlarının yeni stratejiler geliştirmesine katkıda bulunacaktır. Öne çıkan temel etki mekanizmaları şunlardır:

- 1) iskemik ön-koşullama benzeri etki,
- 2) nötrofil/trombosit-endotel etkileşmesinin önlenmesi,
- 3) sitoplazmada Ca^{++} birikiminin önlenmesi ve
- 4) antioksidan etki (2).

Çeşitli anesteziğin etki mekanizmaları ve dolayısıyla etkinlikleri farklılık gösterebilir. Nitelikli volatil anesteziğin, daha ziyade, birinci mekanizmayla etki ettikleri söylenebilir. Bu ilaçların mitokondriyal elektron transport zincirinde kenetsizlenmeye yol açarak, iskemik ön-koşullamanın sekonder mesajcılarında olan serbest oksijen radikalleri (SOR) açığa çıkardıkları ve bu şekilde etki yaptıkları düşünülmektedir (3). Propofol ve ketaminin ise özellikle son üç mekanizmayla koruyucu etkilerini ortaya çıkarabilecekleri söylenebilir(2). Etki mekanizmalarındaki bu farklılıklar, ilaçların hastalara verilmiş zamanlarını etkileyeceğinden (örneğin, ön-koşullama ile etki yapan bir ilacın iskemi-reperfüzyon sataşmasından önce verilmesi daha rasyonel olur), bu mekanizmaların açığa çıkarılması önem arz etmektedir. İRH'ye karşı koruyucu etkisi olan ilaçların etki mekanizmasını anlamının önkoşullarında biri, İRH'nin fizyopatogenezinin çözümlenmesidir.

İRH, iskemiye maruz kalmış dokuların reperfüzyonu neticesinde hücrelerin ölümünün hızlanması olarak tanımlanabilir. İRH'nin fizyopatogenezi ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların ışığında gelinen noktada, SOR'un çok önemli bir rolünün olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (9). Fizyolojik şartlarda gelişen biyokimyasal reaksiyonlar esnasında süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^-) gibi temel moleküller açığa çıkmaktadır (9). SOR'un oluşması reperfüzyon ile anlamlı şekilde artarken, fizyolojik şartlarda antioksidan mekanizmalar sayesinde bunların miktarı hücrelere zarar vermeyecek bir düzeyde tutulur (9,10). Benzer olarak iskemik iskelet kasının reperfüzyonuyla da SOR üretimi gösterilmiştir (11). Her ne kadar İRH'deki SOR oluş mekanizması tam olarak çözümlenmediyse de, reperfüzyonla dokuya tekrar sunulan oksijenin bu olayda rolünün olması muhtemeldir. Nitelikli reperfüzyonda oksijen miktarının azaltılmasının hasarı azalttığı çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (12,13). Ayrıca ksantin oksidaz, aktive olmuş lökositler ve mitokondriyal elektron transport zincirinin de SOR üretimine katkısının olabileceği düşünülmektedir(14). Bunlar arasında, çizgili kas söz konusu olduğunda, ksantin oksidaz ve nötrofilik nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) oksidazın ön plana geçtiği görülmektedir (15).

Bu çalışmada çizgili kas İRH üzerinde İV anesteziğin olan ketamin, propofol ve etomidatın etkilerinin, hem anesteziğin hem de sub-anesteziğin dozlarında, araştırılması amaçlandı. Bunların araştırma ajanı olarak seçilmesinin gerekçeleri şöyle sıralanabilir:

1)İRH, yukarıda değinildiği gibi, bazı durumlarda anestezi altında maruz kalınan ilgilendirmektedir ve bu nedenle anesteziğin kullanılan ilaçların bu fenomene etkisinin incelenmesi kaçınılmazdır,

2) bu üç ilacın etkisini, özellikle bu dokuda, araştıran yeterli çalışma yoktur,

3) bu ilaçlar anestezi dozlarında etkili bulunsalar bile, bütün ameliyatlarda bu ajanların seçilmesi mümkün olmayabilir ve bu nedenle sub-anestezi dozlarının test edilmesi, bu ilaçların İRH'ye karşı adjuvan ilaç olarak kullanılabilmesinin yolunu açabilir,

4) bu ilaçların etki mekanizmalarının aydınlatılması tedavi stratejisi ve yeni ilaç geliştirilmesinin önünü açması açısından önemlidir.

Yukarıdaki hedefler çerçevesinde, bu çalışmada İRH hasarının göstergesi olarak MDA düzeylerine bakıldı. MDA, SOR'a bağlı olarak oluşan, hücre membran bütünlüğü kaybına yol açan ve hücre ölümü ile neticelenen olaylar zincirinin temeli olan lipid peroksidasyonunun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. İRH fizyopatogenezinin merkezinde SOR hasarı olduğu göz önüne alındığında, MDA değerlerini çalışmanın temel verisi olarak seçmenin test ilaçlarımızın incelenmesi açısından yeterli olacağı sonucu çıkar. Çalışmamızda ayrıca süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPO) gibi endojen antioksidan enzim aktivitelerinin ölçülmesi de planlandı. İRH'de, SOR ile antioksidan savunma sistemlerinin SOR lehine bir dengesizliği olduğu düşünüldüğünde, bu enzimlerin değerlendirilmesinin gerekliliği de ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu enzimlerin ölçülmesi, araştırma ilaçlarımızın etki mekanizmalarının aydınlatılmasına da zemin hazırlayabilir.

Son olarak, çinko (Zn), demir (Fe), bakır (Cu) ve selenyum (Se) gibi bazı biyo-elementlerin düzeyleri de ölçüldü. Bundaki birinci amaç, bu elementlerin İRH'de bir rolünün olup olmayacağı idi; ikinci amaç ise, eğer bu patoloji de bir rolleri varsa, test ilaçlarımızın etki mekanizmalarının bu elementler üzerinden olup olmayacağına anlaşılması idi.

2. GENEL BİLGİLER

İRH en önemli hücre hasarı tiplerinden biridir. Özellikle angina pectoris ve miyokard infarktüsü gibi koroner arter hastalıkları ve onların tedavi protokolleri (trombolitik tedavi, balon anjioplasti ve kardiyopulmoner bypass) sonucunda ortaya çıkabilen patolojik bir hadisedir(1). Ayrıca okluziv arter hastalıkları, aortik/periferi arter çapraz-klemleme, inme, turnike uygulaması, organ transplantasyonu, miyokütanöz doku transferi ve ampute olmuş kısımların replantasyonu gibi klinik durumlarda da görülebilir(1). Bu durumların önemli bir kısmı genel anestezi altında maruz kalınan durumlardır. Bu nedenle genel anestezi uygulaması esnasında, belli durumlarda, İRH'nin hastaların morbidite ve mortalitesini olumsuz yansımaları hesaba katılmalı ve mümkün olan önlemler alınmalıdır. Yukarıda ifade edildiği gibi, yaygın olarak çok farklı dokularda meydana gelebilen bu durum, fizyopatolojik olarak iskemik hasar ve İRH şeklinde sınıflandırılabilir.

2.1. İskemik Hasar

Bir dokuya giden kan akımı azaldığında ya da kesildiğinde, o dokuya ait hücrelerin fonksiyon bozukluğu ile başlayan ve hücre ölümüne kadar ilerleyebilen bir dizi patolojik olay olarak iskemik hasar gerçekleşir. Hücresel fonksiyonların gerçekleşebilmesi için gerekli temel yakıt oksijendir; bunun nedeni, normal hücre fonksiyonları için gerekli olan yüksek enerjili fosfat bağlarının aerobik metabolizma ile sağlanmasıdır (16,17, 18).

2.1.1. Reversibl iskemik hasar

Dokuda iskeminin doğal bir sonucu olarak hipoksi gelişir; buna bağlı olarak hücrenin aerobik solunumu (mitokondrial oksidatif fosforilasyon) durur, hücrenin temel enerji kaynağı olan Adenozin Trifosfat (ATP) miktarı azalır ve hücrede *ATP'ye bağımlı birçok fonksiyonda azalma* ve bunlarla paralel çeşitli yapısal bozukluklar meydana gelir:

1) ATP azalınca ilk olarak hücre membranında lokalize olan Na^+/K^+ -ATPaz pompası yavaşlar; neticede hücre içinde Na^+ ve Ca^{++} konsantrasyonu artarken K^+ konsantrasyonu azalır; bu iyonlar hücre ve endoplazmik retikulumun su alarak şişmelerine neden olurlar,

2) hücrede oksijen azalınca anaerobik metabolizmanın merkezindeki glikoliz devreye girer ve sonuçta hücre içinde pH düşer; bu düşme, nükleustaki kromatinde kümeleşmeye, lizozomların salıverilmesine ve buna bağlı olarak membran hasarına neden olur,

3) ribozomlar endoplazmik retikulum'dan ayrılırlar ve böylelikle protein sentezi azalır (9). Bahsi geçen biyokimyasal ve patolojik bozukluklar iskemi ortadan kalkarsa geriye dönebilir; eğer bu sağlanamazsa ATP'deki azalma daha da şiddetlenir ve dokudaki hasar irreversibl sınıra doğru yaklaşır (9).

2.1.2. İrreversibl iskemik hasar

İskemik hasarın reversibl dönemden irreversible döneme geçişinin biyokimyasal göstergeleri tam olarak bilinmese de bunun habercisi olan bazı morfolojik değişiklikler saptanmıştır (9). Bununla ilişkili en önemli morfolojik değişiklik *sitoplazma membranı hasarıdır* ve bunun oluşumuyla ilgili oldukları ileri sürülen bazı mekanizmalar vardır (9):

1) ATP tükenmesi sitoplazma membranınin temel yapıtaşı olan fosfolipid kaybına neden olur; bu, fosfolipid biyosentezinin azalmasına ve yükselen intrasellüler Ca^{++} 'un fosfolipazı aktive edip fosfolipid yıkımını arttırmasına bağlıdır,

2) Ca^{++} 'un artması proteazı aktive eder ve membranla ilişkili hücre iskeletinin yıkılmasına neden olur

3) SOR lipid peroksidasyonu yaparak membran hasarı meydana getirir. Sitoplazma membranı bütünlüğünü kaybedince hücre içerisine masif Ca^{++} akışı meydana gelir; içeri giren Ca^{++} 'un önemli bir kısmı mitokondrilere transfer edilir ve mitokondrilerin şişmesine ve fonksiyon kaybına neden olur (9). Daha sonra lizozomal membran hasarı oluşur; bunların yapılarından açığa çıkan enzimler hücre sindirimine yol açar ve sonuçta oluşan bir seri olayın ardından hücre ölümü gerçekleşir (9).

2.2. İskemi-reperfüzyon hasarı

Reperfüzyon, iskemiye neden olan etkenin ortadan kaldırılarak dokuya kan akımının yeniden sağlanmasıdır. Reperfüzyonun, iskemik dokuda enerji ihtiyacının sağlanması ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması gibi iki olumlu etkisi vardır. Bundan dolayı reperfüzyon iskemik hasarın düzeltilebilmesi için gerekli bir süreçtir. Ancak bazen doku iskemiye maruz kaldıktan sonra

reperfüzyona uğrarsa, iskemiye bağlı olarak ortaya çıkabilecek hasarın azalması beklenirken bunun tersi oluşabilir. Bunun mekanizmasını açıklamaya yönelik bir takım fikirler ortaya atılmıştır. Bunlardan bir tanesi iskemi vasıtasıyla hücrelerin hasara karşı duyarlılığının artabileceği ve reperfüzyon sırasında ortaya çıkan belirli bazı zararlı etkenlerin hücrelere zarar verebilecekleri görüşüdür (9). Duyarlılığı artmış bu hücrelere zarar verebilen en olası etkenin SOR olduğu ileri sürülmüş ve bunların endotel, parankimal ve nötrofil hücrelerinden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (9). SOR en başta lipid peroksidasyonu ile membranlara zarar verebilir; ayrıca protein, DNA ve mitokondrilere de etki edebilirler (9). Alternatif olarak reperfüzyonla birlikte hücre içine Ca^{++} girişinin çok fazla arttığı ve bunun sonucu Ca^{++} 'un özellikle mitokondrilerde birikmesinin reperfüzyon hasarının temelini oluşturduğu yönünde kanıtlar mevcuttur (9).

2.3. Çizgili kas iskemi-reperfüzyon hasarı

Çizgili kas İRH klinikte periferik arter hastalıkları cerrahisi için aort klemplenmesi, trombo-embolik oklüzyon sonrası sağlanan reperfüzyon, arter greftleme operasyonları, ekstremitte replantasyonları, ezilme yaralanmaları ve bazı ortopedi ameliyatlarında uygulanan turnike iskemisi şeklinde görülür. Bu patolojik olayın ortaya çıkmasından sorumlu olabilecek bir dizi mekanizma söz konusudur: SOR, proinflamatuvar medyatörler, lökosit infiltrasyonu, Ca^{2+} yüklenmesi, fosfolipid peroksidasyonu ve azalması, bozulmuş nitrik oksit metabolizması ve azalmış ATP sentezi (19).

2.3.1. Serbest oksijen radikalleri

SOR vücudun normal döngüsü esnasında değişik yollarla açığa çıkabilir. Hücre sitoplazma membranındaki NADPH oksidaz, endoplazmik retikulumda bulunan P-450 oksidazlar, peroksizomlardaki oksidazlar, sitoplazmadaki bazı enzimler ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sistemi super oksit anyon (O_2^-) meydana gelmesinde temel oluştururlar (1). Ayrıca, patolojik şartlarda dokuya nüfuz eden lökositler de SOR oluşumuna katkıda bulunurlar (1). Vücutta, aksi yönde çalışarak etki eden ve bu radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan biyolojik savunma mekanizmaları da vardır (Şekil 1). SOR'un özellikle iskemik çizgili kasın reperfüzyonundan sonra oluştuğu ve bunun doku hasarının temel bileşeni olduğu uzun zamandır bilinmektedir (11). Reperfüzyon esnasında dokuya tekrar sunulan oksijenin, SOR'un oluşmasını potansiyalize edebileceği yönünde kanıtlar bulunmuştur.

Bunu destekleyen bir bulgu, oksijen miktarı azaltılmış reperfüzasyonla reperfüzyona uğratılan dokularda, hasarının azaldığının gösterilmiş olmasıdır (12, 13). İskemi-reperfüzyon hasarında SOR'un rolü olduğunu destekleyen diğer kanıtlar, ksantin oksidazı inhibe eden allopurinol, O_2^- 'nu yıkan SOD, H_2O_2 'i yıkan katalaz(KAT) ve OH^- 'ni nötralize eden dimetilsülfoksit verilmesinin doku hasarını azalttığını gösteren çalışmalarla gelmiştir (20). Bu nedenle özellikle çizgili kastaki İRH'de ksantin oksidaz kaynaklı SOR'un ve bunlardan da yukarıda sayılan üçünün rolü olabileceği ileri sürülmüştür (20). Buna ek olarak, desferoksamin ve apotransferrin gibi Fe şelatörleri verilen dokularda İRH'nin azaldığı ve dolayısıyla fenton reaksiyonu ile H_2O_2 'den oluşan OH^- 'nin bu olaya katkısının olduğu düşünülmüştür (21). Ayrıca, fenton reaksiyonu sonucu oluşan OH^- 'nin lipid peroksidasyon yaparak membran hasarına neden olduğu, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyleri ölçülerek değerlendirilmiş ve desferoksaminin MDA düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir (22). OH^- 'nin yukarıda bahsedilen yolak dışında kaynakları olabileceği de ileri sürülmüştür: Buna göre O_2^- ile nitrik oksit (NO)'in birleşmesiyle peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşmakta, bu da OH^- 'ne dönüşmektedir (23). SOR'un nasıl etki ettiği ile ilgili *iki temel görüş* vardır. Bunlardan *birine* göre SOR hücrelerdeki yapısal ve fonksiyonel rolleri olan kontraktıl ve transport proteinlere,

enzimlere, reseptörlere, nükleik asit ve membran lipidleri gibi birçok farklı moleküle etki ederek bunların işlevlerini bozar (15). Özellikle membran lipidlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan membran hasarı neticesinde hücre içine kalsiyum girişi artabilir ve sonuçta hücre hasarı meydana gelebilir (15). Ayrıca SOR proteolitik reaksiyonları hızlandırarak da doku yıkımına yol açabilirler (15). İkinci durumda ise SOR'un lökosit migrasyonuna yol açarak doku hasarına sebep olduğu düşünülmektedir. SOR'un bu etkisini nasıl yaptığı ile ilgili bir dizi hipotez vardır. Bunlar;

- 1) Kemotaktik stimülanların (platelet aktive edici faktör, lökotrien B₄ gibi) attirılması,
- 2) kompleman aktivasyonu,
- 3) antiadhesiv bir molekül olan NO'nun yıkılması ve
- 4) adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması (15).

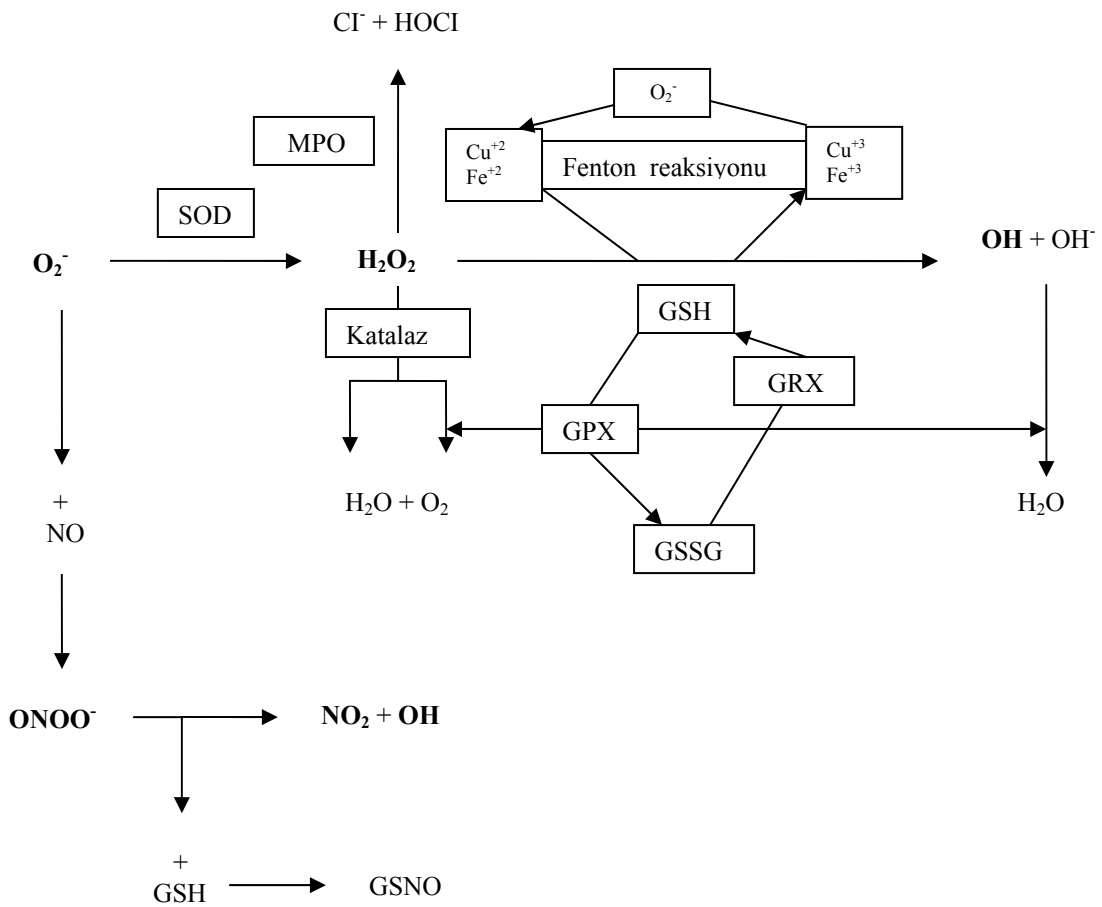
2.3.2. Lökosit infiltrasyonu

SOR'un önemli bir kaynağı aktive olmuş lökositlerdir; bu hücreler ayrıca salıverdikleri sitotoksik enzimler ve mikrosirkülasyonda oluşturdukları obstrüksiyonla da İRH'ye katkıda bulunabilirler. Çizgili kasta, iskemi-reperfüzyon periyodundan sonra lökositlerin biriktiği gösterilmiştir (24).

Ayrıca, ATP-MgCl₂, iloprost ve adenozin gibi lökosit metabolizmasını inhibe eden ilaçların İRH'yi önlediği saptanmıştır (25, 26). Bu bulgulara paralel olarak, reperfüzyon lökosit düzeyleri düşürülmüş kanla yapıldığında hasarın belirgin derecede azaldığı bulunmuştur (27, 28). Köpeklerde yapılan benzer bir çalışmada, lökosit miktarı azaltılmış kanla reperfüzyon yapılmış, bu uygulamayla SOR'a bağlı lipid peroksidasyonunun ve doku nekrozunun azaldığı bulunmuştur; bu bulgulara dayanarak lökosit kaynaklı SOR'un bu patolojide rolünün olabileceği ileri sürülmüştür (29, 30). Adhezyon lökositlerin dokuya nüfuz edebilmelerinin ön koşuludur. Bugüne kadar yapılan çalışmalar adhezyon olayında rol alan bazı moleküllerin varlığını göstermiştir. Bunlar;

- 1) CD11a/18, CD11b/18 ve CD11c/18 gibi lökosit integrinleri,
- 2) endotelial intersellüler adhezyon molekülü,
- 3) L-selektin (lökosit yüzeyinde), E-selektin (endotel yüzeyinde) ve P-selektin (endotel yüzeyinde) gibi selektin ailesinin üyeleri (31, 32). Başlangıçtaki adhezyona E-selektin, P-selektin ve L-selektin aracılık eder; böylece adhezyona uğramış lökositler kompleman 5a(C5a), lökotrien B₄, interlökin-8 ve platelet aktive edici faktör(PAF) vasıtasıyla aktive edilirler ve yüzeylerinde kompleman 11b/18 (CD11b/18) molekülleri belirir; CD11b/18 ve ayrıca endotelial intersellüler adhezyon molekülü etkinliği sonucu daha önce oluşan

adhezyon güçlenir ve transendotelyal migrasyon oluşur (33, 34, 35). Nitekim CD11/CD18'in antikorlarla etkisiz hale getirilmesi, iskelet kasında iskemi sonrası ortaya çıkan kontraktıl disfonksiyonun (36), mikrovasküler bariyer yıkımının (27) ve myosit nekrozunun (37) azalmasına yol açtığı tespit edilmiştir. Ayrıca, iskelet kasında iskemi sonrası ortaya çıkan “no-reflow” fenomeninin anti-endotelyal intersellüler adhezyon molekülü antikorları vasıtasıyla azaldığı bulunmuştur (38). Çizgili kas iskemi-reperfüzyon modelinde akciğerlerde E-selektinin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (39).



Şekil-1. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan savunma mekanizmaları. O_2^- : Superoksit anyon, H_2O_2 : Hidrojen peroksit, NO : Nitrik oksit, $ONOO^-$: Peroksinitrit, NO_2 : Nitrojen dioksit, OH : Hidroksil radikali, $HOCl$: Hipoklorit, GSH : İndirgenmiş glutatyon, $GSSG$: Yükseltgenmiş glutatyon, GPX : Glutatyon peroksidaz, GRX : Glutatyon redüktaz, $GSNO$: S-nitrozoglutatyon, MPO : Miyeloperoksidaz, SOD : Superoksit dismutaz (Arşiv 2006, 15, 133-157'den Ergün Y'nin izniyle) .

2.3.3.Fosfolipid metabolizması

Fosfolipidler hücre membranının reseptör, enzim ve iyon kanal fonksiyonlarını düzenleyen temel yapıtaşları olduklarından hücrenin bütünlüğü için vazgeçilmezdir. İskemi-reperfüzyon hasarında membran fosfolipidlerin yapısı çeşitli yollarla bozulabilir:

- 1) SOR'a bağlı lipid peroksidasyonu,
- 2) fosfolipaz aktivasyonu sonucu yıkım artması ve
- 3) de novo fosfolipid sentezinin azalması (yukarıya bakınız).

Sonuç olarak kalsiyum permeabilitesi ve hücre ölümü artabilir. Nitekim çizgili kas İRH'den sonra fosfolipid kaybının varlığı saptanmıştır (29).

2.3.4.Eikosanoid metabolizması

Reperfüzyon iskemik çizgili kasta ve myokardiyumda eikosanoid sentezinin artmasına yol açar (40, 41). Eldeki kanıtlar eikosanoid artışının kaynağının nötrofiller olabileceğini düşündürmektedir; ilginç olarak çizgili kasta lökotrien B₄, lökotrien C₄, lökotrien D₄ ve lökotrien E₄ gibi eikosanoidlerin nötrofil aktivasyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir (42). Tavşanda elde edilen bu bulgulara zıt olarak köpekte lökotrien B₄'ün İRH'yle bir ilişkisi saptanamamıştır (43).

2.3.5.Sitokinler

Çizgili kasta, interlökin-1 ve tümör nekroz faktör-alfa(TNF α) iskemi-reperfüzyonundan sonra salıverilirler ve lökosit aracılı zararı şu mekanizmalarla arttırırlar:

- 1) Lizozom salıverilmesinin fazlaşması,
- 2) O₂⁻ üretiminin artması,
- 3) nötrofil kemotaksisinin belirginleşmesi ve
- 4) endotele adhezyonunu kolaylaştırılması (44, 45).

İnterlökin-1 antikoru ve reseptör antagonistleri ile elde edilen ve lökosit infiltrasyonu ve membran permeabilitesinin azaltıldığını gösteren çalışmalar, bu sitokinin çizgili kas İRH'de rolü olduğunu desteklemiştir (45). Bu sitokinlere ek olarak interlökin-6'nın da çizgili kas İRH'de yükseldiği saptanmıştır (45).

2.4.Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve hasar mekanizmaları

2.4.1. Serbest oksijen radikalleri

Moleküllerdeki atomların yapısına baktığımızda, atomların uzayda bir yer kapladıklarını ve bu yere orbita adı verildiğini görüyoruz. Her orbitalde biri saat yönünde diğeri ise tersi yönde hareket eden iki elektron bulunur. Eğer bir orbitalde yalnızca bir

elektron bulunursa buna eşleşmemiş elektron adı verilir. Serbest oksijen radikalleri(SOR) en dış orbitalinde eşleşmemiş elektron taşıyan, elektrik yüklü veya elektrik yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Çok kısa yaşam süreli ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif olan serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (46). Vücutta bulunan en temel serbest radikaller aşağıda sıralanmıştır.

2.4.1.1 Süperoksit anyonu

O_2^- hücrede enerji metabolizmasında oksidasyon sırasında ya da oksidazlar gibi bazı enzimlerin aktivitesi sonucu oluşur. O_2^- SOD adlı enzimle inaktive edilir (1). O_2^- fagositlerin bakterisit etkilerinin temel mekanizmasını oluşturur. Aynı zamanda iltihabi olaylarda normal dokulara bile zarar verebilecek araçlardır (47).

2.4.1.2. Hidrojen peroksit

O_2^- 'den SOD enzimi vasıtasıyla meydana gelen daha az toksik bir radikaldir (1). KAT ve/veya glutatyon peroksidaz enzimiyle H_2O ve O_2 'ye çevrilerek etkisiz hale getirilir (1).

2.4.1.3. Hidroksil radikali

OH^\bullet birkaç yolla oluşur: Suyun hidroliziyle ya da parçalanmasıyla hidrojen radikalleri ve OH^\bullet oluşabilir (47). Aynı zamanda H_2O_2 üzerinden Fe ve Cu'nun rol aldığı fenton reaksiyonu ile de oluşur (1). Diğeri de Haber-Weiss reaksiyonudur ($H_2O_2 + O_2 \rightarrow OH^\bullet + OH^\bullet + O_2$). OH^\bullet radikalleri en reaktif serbest radikallerdir ve vücuttaki serbest radikal hasarının en önemli sorumlularıdır (47). Bu radikal glutatyon peroksidaz(GPO) enziminin rol aldığı bir reaksiyonla H_2O 'ya indirgenir (1).

2.4.1.4. Hipoklorit

Nötrofillerin bünyesinde bulunan myeloperoksidaz enziminin etkisiyle hidrojen peroksitten oluşur (1).

2.4.1.5. Nitrik oksit

Bugüne kadar yapılan çalışmalar nitrik oksit (NO)'nun kardiyovasküler, solunum, üriner, gastrointestinal ve sinir sistemindeki farklı birçok fizyolojik olayda rolü olduğunu göstermiştir; daha da önemlisi çeşitli birçok hastalıktaki fizyopatolojik mekanizmalarda rolünün olabileceğine dair kanıtların tespit edilmesidir (1). Aslında endojen NO'nun birbirinden farklı ve paradoksal olan dual etkisinin olduğu düşünülmektedir: Düşük konsantrasyonlarda NO'nun faydalı etkiler gösterebileceği ve yüksek konsantrasyonda ise zararlı olabileceği iddia edilmiştir (48). NO'nun dual etkisini açıklamaya çalışan diğer bir yaklaşım nitrik oksidin oluşturduğu bir takım fizyolojik etkilerle yararlı olabileceği, diğer taraftan O_2^- ile etkileşerek oluşturduğu peroksinitrit ($ONOO^-$) vasıtasıyla zararlı etkiler yaratabileceğidir (49).

2.4.1.6.Peroksinitrit

O_2^- ile NO'nun etkileşmesi ile oluşan bir serbest oksijen radikalidir (1). Ya daha toksik olan OH[•]'ne ve beraberinde nitrojen dioksit'e dönüşür ya da indirgenmiş glutatyonla birleşerek bir endojen NO donörü olan S-nitrozoglutatyon'a dönüşür (1).

2.4.2. Antioksidanlar

Organizmada devamlı olarak SOR oluşmasına rağmen antioksidan savunma sistemleri ile oksidasyon arasındaki dinamik dengeden dolayı zararlı etkiler ortaya çıkmaz (50). Bu dengenin korunması organizmanın canlılığını sürdürmesi açısından son derece önemlidir. Antioksidan miktarının serbest radikalleri kompanse edememesi durumunda oksidatif stres olarak tanımlanan durum ortaya çıkar (51). Fizyolojik ve patolojik olaylar sonucu dengenin oksidasyon lehine değişmesi durumunda oksidatif hasar gelişebilmektedir. Antioksidanlar hedef moleküllerdeki hasarı engelleyen ya da geciktiren maddeler olarak tanımlanmaktadır (52) ve temel antioksidan etki mekanizmaları şöyle sıralanabilir:

- 1) Serbest radikal oluşumunu engellemek,
- 2) oluşan radikali etkisizleştirmek,
- 3) serbest radikalın oluşturduğu oksidatif hasarı önlemek ve
- 4) hasarlanmış molekülleri tamir etmek veya mutasyona uğrama ihtimalini minimize etmek (53).

Organizmada çok çeşitli antioksidan sistemleri vardır ve bunların belki de en önemlisi enzimlerdir: SOD, KAT, GPO, glutatyon redüktaz ve glutatyon transferaz (54).

2.4.2.1. Süperoksit dismutaz

SOD, $O_2^{\cdot-}$ 'nin H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eden bir enzimdir; aerobik tüm hücrelerde bulunan ve oksijen toksisitesine karşı organizmadaki ilk savunma sistemidir. Organizmada oksidatif stresin arttığı durumlarda SOD enzim aktivitesini artırarak koruyucu rol oynar (47). Bir metalloprotein yapısında olup içerdiği metal iyonuna göre hücrede 3 izoenzimi tanımlanmıştır: 1) SOD1; sیتoplazmik yerleşim gösteren, Cu/Zn-SOD, 2) SOD2; mitokondride bulunan, Mn-SOD, 3) SOD3; ekstrasellüler ortamda bulunan tip (55).

2.4.2.2.Katalaz

Glikoprotein yapısında 4 hem grubu içeren, bilinen en hızlı enzimlerden biridir ve hücre içerisinde yoğun olarak peroksisomlarda bulunur; görevi H_2O_2 'i oksijen ve suya dönüştürmektir; bu yolla daha toksik olan hidroksil radikallerinin oluşumunu önler (56).

2.4.2.3. Glutasyon peroksidaz

GPO, hücre içi enzim olup aktif merkezinde selenosistein içerir: H_2O_2 ve lipid hidroperoksitlerini katalizleyerek hücre membranını hasarlanmadan korur (57). Eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPO tarafından katalizlenen glutasyon redoks siklusu, H_2O_2 miktarını düşürerek, superoksit radikalleri arasındaki reaksiyon zincirini kırar (58).

2.4.2.4. Glutasyon redüktaz

Biyolojik sistemlerde antioksidan aktiviteye sahip en önemli enzimlerden biri de glutasyon redüktazdır ve bu enzim hücreleri oksidatif hasardan korur (59). Se koenzimine sahip olan bu enzim, yükseltgenmiş glutasyonu NADPH varlığında indirgenmiş glutasyona çevirir (57)

2.4.2.5. Glutasyon

Karaciğerde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan tripeptid yapısında önemli bir antioksidandır. GPO tarafından katalizlenen glutasyon redoks siklusu, H_2O_2 miktarını düşürerek, superoksit radikalleri ve yüksek reaktif hidroksil radikalleri arasındaki reaksiyon zincirini kırar (60). Glutasyon superoksit anyonlarına karşı doğal bir temizleyicilik görevi üstlenir ve oksidasyona karşı hücre bütünlüğünü sağlamak için mutlaka gerekli olan protein tiyol gruplarını bulundurmaktadır (59).

2.4.2.6. Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz

Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzimi, pentoz fosfat yolunun ilk reaksiyonunun katalizleyen kilit bir enzimdir. İndirgeyici fotosentetik pentoz fosfat yolu ile oksidatif pentoz fosfat yolunun her ikisinde de önemli fonksiyonlara sahiptir. Pentoz fosfat yolunun temel fonksiyonu NADPH ve değişik şeker fosfatlarını üretmektir; her iki yolda da fonksiyonel etkiye sahip olan bu enzim sitozolde ve kloroplastlarda bulunur. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz hemen hemen bütün hayvan dokularında, bitkilerde, mayalarda ve mikroorganizmalarda bulunur (61). Pentoz fosfat yolu ile ilgili radyoaktif C ile işaretlenmiş glukoz ile yapılan denemeler, bu yolun kas dokularından çok, adipoz dokuda aktif olduğunu göstermiştir. Bu sonuç pentoz fosfat yolunun başlıca rolünün, indirgeyici biyosentez olaylarında kullanılmak üzere, NADPH üretmek olduğu iddiasını desteklemektedir. Çünkü yağ dokusu hücrelerinde asetil CoA'dan yağ asitlerinin biyosentezinde büyük miktarda NADPH kullanılmaktadır (61). Vücutta antioksidan olarak çalışan, suda çözünen bazı maddeler de vardır: Vitamin C, ürik asit, glukoz ve sistein. Benzer olarak yağda çözünen moleküller de bulunur: Vitamin E, β -karoten, bilirubin, ubikinol

ve flavanoidler. Ayrıca metal iyonlarını bağlayan maddeler; ferritin, transferin, haptogloblin, hemopeksin, seruloplazmin ve albumindir (54).

2.4.3. Hasar mekanizmaları

Organizmada SOR ortaya çıktıktan sonra radikal reaksiyon dizileri başlar (62). Eğer bir serbest radikal, radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girerse, binlerce reaksiyondan oluşan reaksiyon zincirlerini başlatır (63). SOR paylaşılmamış elektronlarından dolayı lipid, protein, karbonhidrat, nükleik asit gibi çeşitli makromoleküllerin oksidatif hasarına neden olurlar. Bu hasarlanma özetle aşağıdaki şu mekanizmalarla olur (51).

2.4.3.1. Lipid peroksidasyonu: Serbest radikallerin hücrede başlattığı en önemli ve zararlı etki lipid peroksidasyonudur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak tanımlanır. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli yükseltgen bir radikalın etkisiyle membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın O_2^- ile OH^- 'nin olduğu kabul edilmektedir. Bu radikallerin başlattığı peroksidasyon zincirleme bir reaksiyondur ve lipid zinciri bitene kadar ya da reaksiyon bir antioksidan tarafından durdurulana kadar devam eder. Sonuçta membran bütünlüğü bozulur ve hücre ölümüne yol açan süreçler tetiklenir (64).

2.4.3.2. Protein oksidasyonu: Serbest radikaller ile oluşan protein oksidasyonu, proteinlerin bağlanma özelliklerinde ve enzim aktivitelerinde farklılaşmaya neden olarak hücre fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilir.

2.4.3.3. DNA oksidasyonu: SOR adenin ve piridin nükleotid durumlarının sürdürülebilmesi için gerekli yollara engel olabilirler. SOR DNA ile tepkimeye girerek mutajenik olan 8-hidroksiguanin'in ortaya çıkmasına neden olurlar.

2.4.3.4. Kovalent bağlanma: Serbest radikaller polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozamin gibi ksenobiyotiklerin çeşitli biyomoleküllere kovalent bağlanmasına neden olabilir. Bu da doğrudan hücre hasarına yol açabilir.

2.4.3.5. Kalsiyum: Hücre yaralanması ile ilgili olduğu düşünülen bir elementtir. Kalsiyumun transportunu engelleyen herhangi bir durum hücre fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Kalsiyum ATPaz enzimleri önemli sülfidril gruplarına sahiptir ve SOR tarafından inaktive edilebilir.

2.5. Genel anestezikler

2.5.1. Genel anestezinin tanımı ve tarihçesi

Anestezi, *an* (olumsuzluk) eki ve *estezi* (duyu, his) sözcüğünden oluşur ve duyarsızlık, hissizlik demektir. Genel anestezi beyin, kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi vital organlarda herhangi bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterize bir durumdur. Bu durum, genel anestezik etkili ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medullar merkezler sırasını izleyerek oluşturduğu inisi bir depresyonun sonucudur. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezinin triadını oluşturmaktadır (65).

Anestezi sözcüğü, bugünkü anlamda ilk kez Yunanlı filozof Dioscorides tarafından kullanılmıştır (65). Azot protoksit 1772’de izole edilmiş ve analjezik etkisi 1800’de fark edilmiştir. 1844’de Horace Wells adlı bir diş hekimi, bir gösteri sırasında analjezik etkinliği olduğunu fark etmiştir (66). Daha sonra Morton, eteri kendi üzerinde ve hayvanlarda denemiş, 16 Ekim 1846’da bir hastayı başarı ile uyutmuş; olay inanılması güç bir başarı olarak değerlendirilmiş ve hızla yayılmıştır(65)

1847’de İskoçya’lı Simpson tarafından ilk kez kloroform uygulanmış ve hoş kokulu olması nedeniyle de kullanımı hızla yayılmıştır (68) Ancak, kloroform hepatotoksik ve şiddetli kardiyovasküler depresyon yapıcı etkisi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

Siklopropanın anestezik özelliği, 1929’da keşfedilmiş ve bundan sonraki 30 yıl içinde en çok kullanılan anesteziklerden biri olmuştur (67). Ancak patlayıcı olması; ameliyathanelerde giderek daha çok elektrikli alet bulunmasının bu riski artırması kullanımını sınırlamıştır. Daha sonra, ideal bir anestezik bulunması için sürdürülen çalışmalar sonucu, İngiltere’de 1956’da halotan geliştirilmiş ve bu ilaç günümüzün en yaygın kullanılan anesteziği haline gelmiştir(65). Bundan sonra bulunan anesteziklerin çoğu da halojenli hidrokarbon ve eterler olup ideal bir anestezik bulunması konusunda çalışmalar sürmektedir.

İntravenöz anesteziklerin ilk kullanımı da 1935’de Lundy tarafından tiopental uygulanması ile olmuştur (65); daha sonraları birçok barbitürat türevi ve diğer intravenöz anestezikler sentezlenmiş olup, bu ajanlar yaygın olarak anestezi indüksiyonunda kullanılmaktadır. Son yıllarda, özellikle ortam havasının kirlenmesinin ve hasta ile ilgili diğer endişelerin artması ile total intravenöz anestezi kullanımı da artmaktadır. Daha potent ve kısa etkili analjeziklerin kullanıma girmesinin de bunda önemli katkısı olmuştur.

Genel anestezinin dört ana amacı; klinikte genel anestezi, esas itibariyle cerrahi girişimin hastayı en az rahatsız edecek şekilde yapılmasını mümkün kılmak için uygulanır. Genel anestezi ile elde edilmesi öngörülen dört ana amaç vardır (67):

1-Analjezi: Genel anestezikler analjeziyi esas itibariyle bilinç kaybı ile birlikte meydana getirirler. Bununla beraber, anesteziye başlanıldığı ilk anda, bilinç kaybı olmadan analjezik etki gelişir; fakat bunun pratik bakımdan fazla bir önemi yoktur.

2-Narkoz hali: Narkoz hali sedasyondan bilinç kaybına kadar artan derinlikte ve yaygın santral sinir sistemi depresyonunu ifade eder. Anestezi sırasında bilinç kaybı yapacak bir derecede narkoz oluşturulur.

3-Çizgili kasların gevşemesi: Çizgili kasların gevşemiş olmasının, somatomotor reflekslere neden olmaksızın insizyon yapabilmek ve başta karın olmak üzere vücudun çeşitli kısımlarında yapılan cerrahi girişimler sırasında cerrahın çalışmasını kolaylaştırmak bakımından önemi açıktır. Genel anestezi sırasında nöromusküler bloke edici ilaçlar kullanılmak suretiyle bu durum sağlanır.

4-Hiporefleksi/arefleksi: Cerrahi girişim sırasında cilt ve derin dokuların kesilme, sıkılma ve diğer şekilde zedelenmesi veya ellenmesi çizgili kaslarda (somatik) refleks hareketlere neden olabildiği gibi, kalp, solunum yolları ve damarlar gibi çeşitli yapılarla ilgili otonomik reflekslerin uyarılmasına da neden olur; böylece tehlikeli bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Genel anestezikler santral etkileriyle sadece somatik refleksleri değil, otonomik refleksleri de azaltırlar (hiporefleksi) veya ortadan kaldırırlar (arefleksi).

2.5.2. Genel anesteziye kullanılan ilaçlar

Genel anestezi yapmak için insanda kullanılan ilaçların çoğu, uçucu sıvı veya gaz halinde bulunan maddelerdir; geri kalan kısmı katı maddelerdir. İlk gruptakiler inhalasyon yoluyla uygulandıklarından genellikle *inhalasyon anestezikleri* başlığı altında toplanırlar (65). Katı anestezikler ise intravenöz yoldan verilir. Bunlara *intravenöz anestezikler* adı da verilir (71)

2.5.2.1. İnhalasyon anestezikleri

2.5.2.1.1. Gaz anestezikler

Azot protoksit (Nitröz oksit)

Renksiz, kokusuz, oda ısısında ve basıncında gaz olan inorganik inhalasyon anesteziğidir. Çelik silindirlere satılır. Tüm anestezi makinelerinde kalibre edilmiş

flowmetreler ile kullanılmalıdır. Nitröz oksit yanıcı ya da patlayıcı değildir ancak yanıcı maddenin yanmasını oksijen gibi destekler.

Farmakokinetik: Nitröz oksit kan ve diğer dokularda çözünmediğinden, alveolar konsantrasyon verilen nitröz oksit konsantrasyonuna hemen eşitlenir. Bu da hızlı indüksiyon ve hızlı derlenmeye yol açar. Nitröz oksit verilmesi kesildiğinde kandaki nitröz oksit alveollere yönelir; difüzyon hipoksisi denen duruma neden olur. Bu nedenle nitröz oksit kesildikten sonra % 100 oksijen verilmelidir. %99.9'u değişmeden, akciğerlerden itrah edilir. Çok az bir kısmı barsakta vitamin B12 ile etkileşerek degrade olur. Bu nedendir ki nitröz oksidin anestezi konsantrasyonlarına uzun süreli maruz kalma kemik iliği depresyonu (megaloblastik anemi) ve hatta nörolojik bozukluklara (periferik nöropati ve pernisiyöz anemi) yol açabilir (68).

Klinik kullanım: Nitröz oksit zayıf bir anestezi ajandır ve cerrahi anestezi sağlamak için hiperbarik şartlar gereklidir. %20 konsantrasyonda analjezi, %30-80 konsantrasyonda ise sedasyon yapar. %80'den yüksek konsantrasyonda kullanılmaz; çünkü o zaman yeterli oksijen dağılımını sağlanamaz. Bu sebepten İV veya diğer inhalasyon anesteziyelere destek olarak kullanılır.

Yan etkiler: Nitröz oksit ile ilgili major problem vücut boşluklarındaki hava ile yer değiştirmesidir. Dahası bu boşluklara hızla diffüze olur. Pneumotraks, orta kulak tıkanıklığı, hava embolisi, barsak obstrüksiyonu, intraokuler hava, intrakranial hava gibi durumlarda kesinlikle kullanılmamalıdır (69).

2.5.2.1.2.. Volatil anesteziyelere

Halotan 2-bromo-2-chloro-1.1.1-trifluoroethane'dir. Oda ısısında sıvı halde olan volatil anestetiktir. Oksijen ve/ya da hava ile karışımı yanıcı ya da patlayıcı değildir.

Farmakokinetik: Halotan kanda yüksek oranda çözünür. Yağda ve diğer dokularda eridiği için uzun süreli alımlarda vücutta birikme eğilimindedir.

Farmakodinamik: Alınan halotanın %60-80'i ilk 24 saatte değişmeden akciğerlerden atılır. Ekspirasyonla atılmayan halotan ise karaciğerde sitokrom P-450 enzimi ile biyotransformasyona uğrar. Halotanın major metaboliti triflorasetikasittir.

Klinik kullanım: Halotan klinik uygulamada kullanılan ilk halojenli inhalasyon anesteziğidir. Genellikle anestezi idamesinde kullanılan güçlü bir ajandır. Ancak damar yolu bulmanın zor olduğu çocuklarda anestezi indüksiyonunda kullanılır (69).

Yan etkileri: Halotan hepatiti nadirdir (35000 olguda 1). Kısa aralarla çeşitli kez halotan anestesisine maruz kalan hastaların, orta yaşta şişman kadınların, halotan toksisitesine

ailesel yatkınlığı olan veya kişisel toksisite hikayesi olan kişilerin yüksek riskli oldukları kabul edilmektedir (66).

İzofluran: 1-chloro-2.2.2-trifluoroethyl difluorometileter'dir. Oda ısısında sıvıdır. Oksijen ve/ya hava ile karışımı yanıcı veya patlayıcı değildir.

Farmakokinetik: Kan gaz partiyon katsayısı halotan veya enflurandan daha düşüktür. Anestezi induksiyonu ve derlenme de nispeten daha hızlıdır. %99'u akciğerlerden değişmeden itrah edilir. Alınan izofloranın %0.2'si karaciğerde sitokrom P450 enzimi ile oksidatif metabolizmaya uğrar. Üretilen az miktardaki *izofloran degradasyon ürünü* herhangi bir hepatotoksisite, nefrotosisite veya başka bir organ hasarı oluşturmaz. İzofloranın bilinen mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkisi yoktur (68).

Klinik kullanım: İzofloranın oksijen ile %3'lük konsantrasyonu ile anestezi induksiyonu 10 dakikadan daha kısa sürede elde edilir. Anestezi idamesi için bu konsantrasyon %1.5-2.5'a düşürülür. Opioid ve nitroz oksit gibi ilaçların da kullanılmasıyla cerrahi anestezi için gereken konsantrasyon ihtiyacı azalır.

Yan etkiler: İzofloran koroner arterleri genişletir fakat nitrogliserin ve adenozin kadar güçlü bir dilatör değildir. Teorik olarak, normal koroner arterlerin dilatasyonu kanı fikse stenotik lezyonlardan uzaklaştırır. Koroner çalma (steal) sendromunun, takikardi atakları veya perfüzyon basıncının düşmesi sırasında miyokard iskemisine neden olup olmadığı konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur (69).

Enfluran: Choloro-1.1.2.trifluoroethyl difluoromethyl etherdir. Oda ısısında renksiz sıvı olup hafif, hoş bir kokusu vardır. Oksijen ve hava ile yanıcı ve patlayıcı değildir.

Farmakokinetik: Enfluran ile anestezi induksiyonu ve derlenme nispeten yavaştır. Absorbe olan enfluranın %2-8'i karaciğerde sitokrom P450 enzimi ile oksidatif metabolizmaya uğrar. Bu metabolizmanın bir ürünü de florüd iyonudur; plazma düzeyi düşüktür ve de non-toksiktir. (68).

Klinik kullanım: % 4 inhale enfluran konsantrasyonu ile cerrahi anestezi induksiyonu için 10 dakikadan az zaman gerekmektedir. Anestezi idamesi için %1.5-3 konsantrasyonu yeterlidir. Nitroz oksit ve opioid varlığında enfluran daha düşük konsantrasyonlarda yeterli olabilir. Son yıllarda yeni inhalasyon ajanlarının farmakokinetik ve yan etkileri nedeniyle tercih edilmesinden dolayı enfluran kullanımına ilgi azalmıştır.

Yan etkiler: Özellikle yüksek yoğunlukta ve hipokapni varlığında ortaya çıkan ve EEG'de konvulsif tipte bir aktiviteye, hatta seyrek olarak postoperatif dönemde nöbete neden olan bir etkisi vardır (67).

Desfluran :Diflumethyl 1-fluoro-2.2.2-trifluoromethyl etherdir. Oda ısısında sıvıdır (buhar basıncı=681 mm Hg). Oksijen ve hava ile karışımı yanıcı ve patlayıcı değildir.

Farmakokinetik: Kan gaz partiyon katsayısı çok düşük olduğu için yağ dokusu ve diğer periferik dokularda pek çözünür değildir. Bu nedenle alveolar ve kan düzeyi inspire edilen konsantrasyona hızla ulaşır. Anestezi indüksiyonu ve derlenme için gereken süre halotan için gerekenin yarısı kadardır. Desfluranın % 99'u akciğerlerden değişmeden atılır. Absorbe edilen desfluranın çok az bir kısmı karaciğerde sitokrom P450 ile oksidatif metabolizmaya uğrar. Desfluran alımından sonra serumda florid iyonu saptanmamış ancak serum ve idrarda trifloroacetic asit saptanmıştır. Desfluran enfluran ve izoflurandan sonra en fazla karbon monoksit üreten ajandır. Halotan ve sevofloran karbondioksitle birleşince karbon monoksite dönüşen vinil grubuna sahip değildir. Peroperatif karbonmonoksit düzeyini saptamak mümkün değildir; çünkü pulse oksimetre karboksihemoglobinle oksihemoglobini ayırt edemez (68).

Klinik kullanım: Desfluran hızlı indüksiyon ve derlenme özelliği nedeniyle özellikle günübirlük hastalarda tercih edilir. Havayoluna irritan olması uyanık hastalarda öksürük, bronkospazm ve tükürük artmasına yol açar; bu nedenle iv anestezi ile indüksiyon uyguladıktan sonra anestezi idamesinde kullanılır. Anestezi idamesi için %6-8 konsantrasyon yeterlidir. Nitroz oksit ve opioid birlikteliğinde daha düşük konsantrasyon yeterli olmaktadır.

Yan etkiler: Desfluran konsantrasyonunun hızla artması kalp atım sayısı, kan basıncı ve katekolamin düzeylerinde izofluran ile olandan daha bariz, geçici fakat bazen kaygı verici yükselmelere yol açar (69).

Sevofluran :Fluoromethyl 2.2.2-trifluoro-1-ethyl etherdir. Oda ısısında sıvıdır. Hava ve oksijen karışımında yanıcı veya patlayıcı değildir.

Farmakokinetik: Kan ve diğer dokularda düşük çözünürlüğü nedeniyle hızlı indüksiyon ve hızlı derlenme sağlar. Alınan sevofluranın %3'ü sitokrom P450 enzimi ile oksidasyonu ile fluorometoksi karbona dönüşür. Bu geçici ara ürün inorganik florid ve organik florid metabolit heksafluoroisopropanola dönüşür. Heksafluoroisopropanol glukuronik asit ile konjugasyona girer bu konjugat idrarla atılır. Heksafluoroisopropanolün toksik olduğunu gösteren herhangi bir bulguya rastlanmadı. Sevofluranın soda lime ile etkileşmesiyle compound A açığa çıkar. Sevofluran diğer florinli volatil anestezilerin aksine asetil halinde (karaciğer proteinleriyle etkileşerek trifluoroasetil oluşturur) metabolize olmaz. Sonuç olarak, sevofluran hepatotoksik olan antitrifluoroasetil protein antikorlar üretilmesini uyarmaz (68).

Klinik kullanım: Hızlı derlenme sağlaması nedeniyle günübirlük hastalarda yaygın olarak kullanılır. Havayoluna irritan olmaması özelliği ile de çocuklarda anestezi indüksiyonunda tercih edilir. %2-4 inhalasyon konsantrasyonu ile hızla anestezi indüksiyonu sağlanır. Pediatrik ve erişkin hastalarda, keskin kokulu olmaması ve alveolar anestezi

konsantrasyonunun hızla artmasından dolayı, yumuşak ve hızlı inhalasyon indüksiyonu için sevofloran mükemmel bir seçimdir (69).

Yan etkiler: Compound A'nın nefrotoksik potansiyeli kesin olarak kanıtlanmamıştır.

2.5.2.2. İntravenöz anestezi

2.5.2.2.1. Kısa etkili barbitüratlar

Tiopental :En çok kullanılan İV anestezi türlerinde olup, barbitürik asidin sodyum tuzlarıdır. 1, 2 ve 3. karbon pozisyonundaki eklerle çeşitli türevler elde edilir. Barbitürat türevleri etki sürelerine göre gruplara ayrılır; anestezide kullanılanlar, çok kısa etkili olan tio ve metil türevleridir (65).

Farmakokinetik: Doku kan akımı barbitüratların dokulara dağılımını belirleyen major determinanttır. Enjeksiyondan 30 dakika sonra yağ dokusunda tiopental konsantrasyonu artmaya başlar. Yağ dokusunda maksimal depolanma 2.5 saat sonra olur; yani kan ilaç düzeyinin idamesi için yağ dokusu rezervuar görevi görür. Yüksek veya tekrarlayan dozlar kümülatif etki gösterir. Bu durumda karakteristik hızlı uyanma gerçekleşmez (67). Barbitüratların biyotransformasyonu suda çözünen, inaktif metabolitleri oluşturan hepatik oksidasyondur. Bu oksidasyon hepatositlerin endoplazmik retikulumunda gerçekleşir.

Farmakodinamik: Barbitüratlar sedatif, hipnotik etkilerini santral sinir sisteminde inhibitör transmitter GABA ile etkileşerek gösterir. GABA reseptörü aktive olduğunda, transmembran klorid iletimi artar, postsinaptik hücre membranının hiperpolarizasyonu ve postsinaptik nöronun fonksiyonel inhibisyonuna yol açar. Barbitüratların kendisi de, GABA gibi, direkt olarak klorid kanallarını inhibe eder.

Klinik kullanım: Anestezi indüksiyonu, dengeli anestezi, bölgesel anesteziye yardım, narkoanaliz, elektrokonvülsif tedavi ve konvülsiyon tedavisinde kullanılırlar. Barbitüratlar serebral damarları daraltarak serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı serebral depresyonun derecesi ile orantılı olarak azaltır. İndüksiyon dozunda kan basıncında düşme ve kalp atım hızında artmaya neden olur (66).

Yan etkileri: Porfiriada, durumu ağırlaştırabilir. Periferik ve kranyal sinirlerde, yaygın demiyelinizasyon sonucu ağrı, paralizi, porfirinüri ve ölümle sonuçlanabilen akut atağa yol açabilir. Özellikle % 2,5'tan daha kuvvetli solüsyonların yanlışlıkla damar dışına verilmesi, şiddetli ağrı ve doku nekrozuna yol açabilir (71).

2.5.2.2.2. Opioidler

Fentanil :Fentanil phenylpiperidine türevi, yapısı meperidine benzeyen sentetik opioid agonistidir. *Farmakokinetik:* Tek doz İV fentanil alımından sonra etki başlaması çok

hızlı gelişir. Klinik etkinin hızlı başlamasına rağmen pik plazma fentanil konsantrasyonu ile EEG de pik yavaşlama arasında bir zaman dilimi vardır. Bu zaman fentanilin kan ve beyin konsantrasyonunun eşitlenmesi için gerekli sürenin fentanil için 6,4 dakika olduğunu göstermiştir. Yağda çözünür olduğu için kan beyin bariyerini çabuk geçmesinin aksine, yağ ve kas dokusunda tek doz ile etki süresinin kısa olması fentanilin kan konsantrasyonunun hızlı düştüğünün göstergesidir. Akciğerlerde fentanilin başlangıç dozunun % 75'i ilk geçiş alımına (first pass pulmonary uptake) maruz kalması, akciğerlerin bir inaktivasyon deposu olduğunu düşündürmektedir (68). Fentanil N-demetilasyon ile metabolize olup norfentanile dönüşür. Norfentanil böbrekte metabolize edilir. Etki başlangıç süresi kısa olmasına rağmen eliminasyon yarı ömrü uzundur. Eliminasyon yarı ömrünün uzun olması fentanilin sanal dağılım hacminin büyük olduğunu göstergesidir.

Klinik kullanım: Fentanil direkt laringoskopi ve değişken cerrahi stimulusa dolaşım cevabını azaltmak için inhalasyon anesteziğine destek olarak kullanılır. Ağrılı cerrahi uyarıdan önce fentanil verilmesi post-operatif dönemde analjezi ihtiyacını azaltır. Direkt miyokardiyal depresan etkisinin olmaması, histamin salınımı olmaması, cerrahiye stres yanıtı suprese etmesi gibi avantajları nedeniyle yüksek doz fentanil tek anestezi olarak kullanılabilir. Ancak tek ajan olarak kullanılmasının cerrahi stimulusa sempatik yanıtı önlemede yetersizliği, muhtemel farkındalık ve post-operatif solunum depresyonu, gibi dezavantajları da vardır (67).

Yan etkiler: Fentanilin tekrarlayan ve ısrarlı solunum depresyonu, post-operatif potansiyel problemdir. Fentanilin plazma ikinci pik konsantrasyonunun gastrik asidik sıvının sekestrasyonu (iyon tuzağı) nedeniyle olmaktadır. Fentanilin incebağırsaktan alkali sıvıyla absorbe olup plazma konsantrasyonunun yükselmesi ile solunum iyileşmesi yeniden sekteye uğrar (68).

Alfentanil : Etki gücü fentanilin 1/5, 1/10 oranında ancak etki süresi de fentanilin 1/3' ü oranında olan bir opioiddir. Diğer opioidlerle karşılaştırıldığında en önemli avantajı iv uygulandığında hızlı etki başlangıcıdır (67).

Farmakokinetik: Karaciğer sirozunda, kolestatik hastalıkları hariç, alfentanilin yarı ömrü uzar. Renal yetmezlikte klerensi değişmez. Alfentanilin yarı ömrü çocuklarda erişkinlerden daha kısadır; çünkü çocuklarda sanal dağılım hacmi daha küçüktür. Alfentanilin kan beyin bariyerine penetrasyonu hızlıdır; çünkü fizyolojik pH'da iyonizasyonu düşük derecededir.

Farmakodinamik: Noralfentanil ve N-phenylpropionamide başlıca metabolizma ürünüdür. Alımdan 60 dakika sonra %96 oranında karaciğerde metabolize olur. Metabolizmasında bireysel değişkenlik sık gözlenir. Bu değişiklikten P-450 3A4 (alfentanil metabolizmasından sorumlu P-450 izoformu) enzimi sorumludur.

Klinik kullanım: Hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi, laringoskopi ve retrobulber blok gibi akut durumlarda yoğun analjezi sağlar. Ayrıca diğer opioidlerden farklı olarak, ağrılı uyarana cevaben yükselen kan basıncını daha fazla düşürmeye eğilimlidir (68).

Sufentanil : Fentanilin tienil analogudur. Sufentanilin analjezik etkisi fentanilin 5-10 katıdır. EEG' de %50 yavaşlama için gereken sufentanil dozu fentanil'in 1/12'si kadardır.

Farmakokinetik: Tek doz sufentanilin eliminasyon yarı ömrü sirozlu ve siroz olmayan hastalarda benzerdir. Obez hastalarda sufentanilin sanal dağılım hacmi ve eliminasyon yarı ömrü uzamıştır; bu muhtemelen opioidin yağdaki yüksek çözünürlüğü nedeniyle (67). Sufentanil N-dealkilasyon ile piperidin ve O-demetilasyon ile de nitrojene metabolize olur. N-dealkilasyon metaboliti farmakolojik olarak inaktiftir. Yüksek lipid çözünürlüklü sufentanil maksimal renal tubuler reabsorbsiyonu iyidir. Uzun süreli uygulamadan sonra sufentanilden derlenme oldukça iyidir. Sufentanilin metabolitleri idrar veya safra ile atılır(68).

Klinik kullanım: Hızlı etki göstermesi nedeniyle anestezi indüksiyonunda kullanılabilir. Diğer opioidlerle karşılaştırıldığında serebral oksijen ihtiyacını ve serebral kan akımının azalmış olduğu gözlenmiştir. Sufentanile sekonder bradikardi, kardiyak debinin düşmesine yol açar (68).

Remifentanil : Analjezik etki gücü fentanile, etki başlama süresi alfentanile benzeyen selektif mü opioid agonistidir. Kimyasal yapısı fentanil ailesinden phenylpiperidine türevlerine benzer ise de remifentanil yapısında ester bağı olan tek opioiddir. Ester bağı nonspesifik plazma ve doku esterazlarınca hidrolize meyillidir. Bu özelliği kısa etki süresi, hızlı başlangıç ve hızlı derlenme, nonkümülatif etki ve kesildikten hemen sonra ayılma gibi avantajlar sağlar (68). Remifentanil metabolizması genetik değişikliklere bağlı değildir ve esmolol, mivakuryum ve süksinilkolin gibi plazma kolinesterazı tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşmez (67). *Farmakokinetik:* Remifentanilin farmakokinetiği küçük sanal dağılım hacmi, hızlı klerens, diğer opioidlere nazaran daha az bireysel değişkenlik ile karakterizedir. Hızlı metabolizma ve küçük sanal dağılım hacmi daha az birikme demektir. Hızlı klerens ilacın etkisinin sonlandırılması istenen klinik durumlarda farmakokinetik avantaj sağlar. Remifentanil nonspesifik plazma ve doku esterazlarınca inaktif metabolitlere metabolize olan tek opioiddir. Remifentanil butiril-kolinesteraz (psödokolinesteraz) için substrat olarak görünmez; ve böylece ilacın klerensi kolinesteraz eksikliği ve antikolinergiklerden etkilenmez..

Klinik kullanım: Hızlı etki başlangıcı, stres cevabını önlemek için uygun plazma remifentanil konsantrasyonunun titre edilebilmesi, klinik kullanım alanını genişletmektedir. Direk laringoskopi ve trakeal entübasyonda riskli hastalarda geçici sempatik sistem cevabını

baskılar. Uzun süren operasyonlardan hemen sonra uyanması istenen hastalarda (nörolojik durum, uyanıklık değerlendirmek) tercih sebebidir.

Yan etkiler: Yüksek dozlarda iv uygulanırsa kas rigiditesine neden olabilir. Bulantı, kusma solunum depresyonu, orta şiddetli tansiyon ve nabız düşüklüğü gözlenir. Histamin salınımına neden olmaz. Serebral kan akımı ve serebral metabolik oksijen ihtiyacı, diğer opioidlerde olduğu kadar, azalır (68)

2.5.2.2.3. Benzodiazepinler

Benzodiazepin induksiyonunu takiben apne daha nadir olmasına rağmen, diazepam ve midazolamın küçük intravenöz dozlarının uygulanması dahi solunum arresti ile sonuçlanabilir. İntravenöz benzodiazepin verilen tüm hastalarda ventilasyon monitörize edilmeli ve resusitasyon gereçleri hazır bulundurulmalıdır.

Midazolam : İçerdiği imidazol halkası,düşük pH'da suda çözünürlüğe yardımcıdır. Midazolamın pK'ı 6,15 olması tuz preparatlarının suda çözünmesini sağlar. Midazolamın parenteral solusyonları pH 3,5' a tamponlanmıştır. Bu şu bakımdan önemlidir; midazolam pH'ya endekli açılan bir halka ile karakterizedir. pH 4' den düşük iken suda çözünür, pH 4'ün üstünde iken de halka kapalı kalıp ilaca yağda çözünür özellik sağlar (71).

Farmakokinetik: Midazolam yüksek oranda proteine bağlanır, bu bağlanma plazma midazolam konsantrasyonundan bağımsızdır. Tek doz ile kısa etki süresi yağda erirliği ile beyin dokusuna hızla girmesi ve beyinden hızlı redistribusyonu ile hızla karaciğerden klirensi nedeniyledir. Yaşlı hastalarda eliminasyon yarı ömrü, karaciğer kan akımının ve enzim aktivitesinin azalması nedeniyle, iki katına kadar uzayabilir.

Farmakodinamik: Midazolam karaciğer mikrozomal enzimleri (sitokrom P-4503A)ile hidroksilasyona uğrayarak 1-hydroxymidazolam ve 4-hydroxymidazolama dönüşür. Suda çözünen bu metabolitler glukuronid konjugatları şeklinde idrarla atılır. Çok az bir kısmı idrarla değişmeden atılır. Diazepamın aksine H₂ reseptör antagonistleri midazolam metabolizmasını etkilemez. Eliminasyon yarı ömrü, Vd ve midazolam klirensi renal yetmezlikte değişmez.

Klinik kullanım: Midazolam pediatrik hastalara iv premedikasyonda ve anestezi induksiyonunda en çok kullanılan benzodiazepindir. Diğer anesteziklerle kombine edildiğinde anestezi induksiyonunda da kullanılabilir. Diazepam gibi lokal anesteziklerin sistemik toksisite bulgusu, grand mal konvülsiyonlarda güçlü antikonvülsandır (69).

Flunitrazepam : Kimyasal ve farmakolojik olarak diğer benzodiazepinlere benzemekle beraber yaygın olarak insomnia tedavisinde kullanılır (68). Bu ilaçla REM uykusuna geçiş periyodu daha kısadır. Flurazepamın başlıca metaboliti desalkilfurazepamdır. Bu metabolit farmakolojik olarak aktif olduğu için uzamış yarlanma ömrüne neden olur ve

gündüz sedasyon hali devam eder. Dahası tekrarlayıcı dozları metabolitlerin birikmesine neden olarak kümülatif sedasyona neden olur. Yaşlı hastalarda diğer benzodiazepinler gibi flurazepamda uzamış etki süresine neden olur (65).

2.5.2.2.4. Ketamin

Fensiklidinler, fiziksel ve kimyasal özellikleri ile, klinik etkileri bakımından, diğer iv anesteziiklerden oldukça farklı bir grup oluşturur. fensiklidin türevleri EEG’de talamokortikal ve limbik sistem arasında dissosiasyon yokluğu ile karakterizedir (71). Ketamin, suda eriyen bir tuz olup, berrak, renksiz ve oda ısısında stabil bir solusyon halindedir. pH’sı 3,5-5,5’tur (71).

Farmakokinetik

Emilim: Ketamin intravenöz veya intramuskuler yolla uygulanır. İntramuskuler enjeksiyonu takiben 10-15 dakika içerisinde pik plazma düzeylerine ulaşılır.

Dağılım: Ketamin yağda daha fazla çözünür ve proteine daha az bağlanır; fizyolojik pH’da eşit oranda iyonize olur. Kandan dokulara doğru hızla dağılır. Yağda yüksek oranda çözünür olduğundan kan beyin bariyerini transferi hızlı gerçekleşir.

Biyotransformasyon: Ketamin karaciğerde bir kısmı anesteziik aktiviteye sahip olan (örn. norketamin) pek çok metabolite dönüştürülür.

Atılım: Klerensin karaciğer kan akımından etkilenmesi yüksek oranda hepatik ekstraksiyona uğradığını düşündürüyor. Biyotransformasyonun son ürünleri renal yolla atılır (69).

Farmakodinamik: Ketamin N-methyl-D-aspartat(NMDA) reseptörleri, opioid reseptörleri, monoaminerjik reseptörler, muskarinik reseptörler ve voltaj duyarlı kalsiyum kanal reseptörleri ile etkileşir. Subanesteziik konsantrasyonlarda güçlü ağrı kesicidir. Analjezik ve anesteziik etkilerinin farklı mekanizmalarla mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir. Diğer enjektabl anesteziiklerden farklı olarak ketamin GABA reseptörleriyle etkileşmez (67).

Klinik kullanım: Ketamin subanesteziik dozlarda yoğun analjezi ve iv yüksek dozlarda hızlı anestezi indüksiyonu sağlayan yegane ilaçtır. Ketamin-ilişkili öksürük ve laringospazmı önlemek için premedikasyona antisiyalogog eklenmesi konusunda görüş birliği vardır. Glikopirolat tercih edilebilir çünkü atropin ve skopolamin kan-beyin bariyerini geçtiği için teorik olarak deliryum insidansını artırmaktadır. Yüksek ketamin dozlarına ihtiyaç duyulması, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığını düşündürmektedir (69). Bilinç kaybı süresince faringeal ve laringeal refleksler normal veya hafif depresedir. Derlenmeden 60-90 dakika sonrasına kadar amnezi devam eder, ancak ketamin retrograd amnezi sağlamaz. Etki

başlangıç süresinin kısa olması özelliğinden dolayı çocuklarda ve mental bozukluğu olan hastalarda im induksiyon ilacı olarak kullanılmaktadır (66). Yanık hastalarında debrütman ve deri greftlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mükemmel analjezik özelliği yanı sıra spontan ventilasyonun sürdürülüyor olması yanık hastalarında iyi bir seçenek olmasını sağlar. Kısa süreli girişimler için sık tekrarlanması tolerans gelişmesine yol açar. Koroner arter hastalığı olanlarda ketamin kullanımı sorgulanmaktadır, çünkü bu ilacın semptomimetik özelliği myokardial oksijen ihtiyacını artırır. Sistemik veya pulmoner hipertansiyonu olanlarda ve kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS)'da ketaminden sakınılmalı, mümkünse kullanılmamalıdır. Malign hipertermi öyküsü olanlarda rahatlıkla kullanılabilir, çünkü bu sendromu tetiklemez. Akut intermittan porfiriya da kullanılmasında sakınca yoktur ancak aminolevülinik enzim aktivitesini hayvanlarda arttırmış olduğunun gösterilmiş olması da hatırd tutulmalıdır.

Yan etkiler: Kan basıncını yükseltici etkisi, serebrovasküler olay hikayesi, hipertansiyon veya belirgin kardiyak dekompanseasyonu olan hastalarda zararlı olabilir. Psikomimetik etkiler, ilacın dozu, verilmiş şekli, girişimin tipi, hastanın yaşı, cinsiyeti ve kişiliğine bağlı olarak değişen sıklık ve şiddette olup, ketamin kullanımını sınırlayan en önemli yan etkilerdir (65). Epileptik hastalarda generalize konvülsiyonları presipite ettiği düşünülmektedir; ama aslında ketamin epileptik hastalarda konvülsion eşliğini düşürmez.

Ketamin somatosensorial evoked potansiyelin kortikal amplitudünü yükseltir. Ketamin ilişkili amplitud yükselmesi nitroz oksit ile artar. Görsel ve işitsel evoked cevaplar ketamin ile azalır. Epinefrinin disritmojenik etkisini artırır.

2.5.2.2.5. Propofol

Kimyasal olarak, 2,6-diizopropil fenol olup, ilk kez 1977'de kullanılmıştır. %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 purifiye yumurta fosfatidi içerir. Bu ilaç iv sedatif hipnotik olarak kullanılan diğer ilaçlardan kimyasal olarak farklıdır. Anestezi sonrası uyanma diğer kullanılan iv anestezi ajanlarına göre çok daha hızlı ve tamdır. Bu özelliği önemli bir avantajdır (65). Enjeksiyonu küçük venler tercih edildiğinde ağrılıdır, büyük venlerden verilmelidir.

Farmakokinetik

Emilim: Propofol genel anestezi induksiyonunda sadece intravenöz uygulama için uygundur.

Dağılım: Propofolün yağdaki yüksek çözünürlüğü, hızlı etki başlangıcına neden olmaktadır (kol-beyin dolaşım süresi) plasentayı kolaylıkla geçer ancak neonatal dolaşımından da hızlı temizlenir (67). Hızlı karaciğer eliminasyonuna uğrar ve siroz vakalarında

eliminasyonun bozulduğu gösterilmemiştir. 60 yaşın üzerindeki hastalarda klirens gençlere göre uzamıştır.

Biyotransformasyon: Propofolün temizlenmesinin hepatik kan akımını aşması, ekstrahepatik metabolizmanın varlığını düşündürür(doku uptake'i;muhtemelen akciğerler). Karaciğerde konjugasyon, böbrek yoluyla elimine edilen inaktif metabolitleri oluşturur.

Atılım: Propofol metabolitleri başlıca idrarla atılmakla birlikte , böbrek yetmezliği ana ilacın klerensini etkilemez (69). Hızlı klirensi ve kümülatif özelliği olmaması nedeniyle sürekli infüzyon şeklinde kullanılabilir. Uzamış propofol infüzyonu idrarın yeşil renge dönmesine yol açar bu yeşil rengin nedeni idrardaki fenoldür. Bu yeşil renkli idrar idrar fonksiyonunu etkilemez.

Farmakodinamik: Propofol sedatif hipnotik etkisini gamaaminobutirik asit (GABA; SSS'deki major inhibitör) ile etkileşerek gösterir. GABA reseptörleri aktive olduğunda, transmembran klorid iletimi artar, böylece postsinaptik hücre membranında hiperpolarizasyon olur ve postsinaptik nöronda fonksiyonel inhibisyon gerçekleşir. Propofol sempatik sistem aktivitesini daha fazla azaltır; böylece sempatik sistem daha aktif hale gelir.

Yüksek oranda lipid soluble olan propofolün lipid reoksidasyonuna karşı güçlü antioksidan etkisi hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Propofol zaten insanlara IR-bağımlı peroksidasyona eşlik eder (70). Propofol (2,6-diizopropylphenol) butylated hidroksitoluene ve endojen antioksidan α tokoferol (E vitamini) gibi fenol bazlı serbest radikal kurtarıcılara kimyasal olarak benzemektedir (72). Yüksek oranda lipid çözünür olması, mitokondrial iç tabaka gibi, intrasellüler iç tabakada hızla birikmesini ve hücreden oksijen radikallerinin temizlenmesini hızlandırır (73). Propofolün serbest radikallerle phenoxyl radikali oluşturmak üzere reaksiyona girerek önemli antioksidan aktivite gösterdiği in vitro olarak gösterilmiştir. Green, Bennett ve Nelson propofolün antioksidan aktivitesinin klinikle uyumlu olamayacağını çünkü bu etkinin anestezi konsantrasyonlarda gösterildiğini öne sürmüştür. (7).

Klinik kullanım: Propofol birçok anestezi formunda indüksiyon ajanı olarak tercih edilmektedir. Başka anestezi ajanlarıyla birlikte yada sadece propofol iv infüzyonu ile bilinçli sedasyon, dengeli anestezi veya total iv anestezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Sürekli infüzyon şeklinde yoğunbakım hastalarında sedasyon amaçlı kullanılabilir. Uzun süreli sedasyonlarda yağ alımını azaltmak amaçlı %2'lik solüsyon kullanmak daha uygun olabilir.

Geniş santral dağılım ve yüksek klirens oranı nedeniyle çocuklarda daha yüksek mg/kg indüksiyon dozu uygulamak gerekir. Yaşlı hastalarda küçük santral dağılım volümü ve düşük klirens oranı nedeniyle %25-50 oranında daha düşük indüksiyon dozunda uygulamak gerekir.

Propofol cerrahi stres yanıtı kontrol eder. Kardiyovasküler sisteme etkisi, arteriyel kan basıncında sistemik vasküler direnç (sempatik vazokonstriktör aktivitenin inhibisyonu), kardiyak kontraktilite ve preloaddaki azalmaya bağlı düşmedir. Ventriküler fonksiyonu bozuk olan hastalarda, ventriküler dolum basınçları ve kontraktilitedeki azalmaya bağlı olarak kalp debisinde belirgin bir düşme olabilir.

Güçlü bir solunum depresanıdır ve sıklıkla indüksiyon dozlarını takiben apneye neden olur.

Propofol histamin salınımına yol açabilmekle beraber, astmatik hastalarda kontrendike değildir. Propofol serebral kan akımı ve kafa içi basıncını azaltır. Propofolün bir özelliği de antiprüritik etkisidir. Antiemetik etkileri, ajanın günübürlük anesteziye tercih edilmesine neden olmaktadır (66).

Yan etkileri: Propofoldeki phenyl çekirdeği ve diizopropyl yan zinciri allerjenik komponentlerdir. Propofole alerjik reaksiyon gösteren hastaların çoğu daha önceden çoğu dermatolojik preparatlarda bulunan diizopropil radikali ile sensitize olmuştur. Propofol ilişkili konvülsiyon subkortikal kökenli spontan eksitator hareketleri yansıtmaktadır. Hoş rüyalar ve halüsinasyonlara neden olduğu için tüm opioid ve hipnotiklerde olduğu gibi kötüye kullanımı sözkonusu olabilir.

Propofolün antioksidan özelliği endojen antioksidan vitamin E'ye benzemektedir. Nöroprotektif etkisi de propofolün phenol halka yapısının antioksidan özelliği ile bağlantılı olabilir. Propofol lipid peroksil radikalleriyle etkileşir ve nispeten stabil olan propofolfenoksi radikalleri oluşturarak, lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Ayrıca propofol lipid peroksidasyonu başlamasında oldukça güçlü reaktif metabolit olan ONOO⁻'i temizler. ONOO⁻ bakterisidal olduğundan dolayı, propofolün ONOO⁻-temizleyici etkisi, muhtemelen bu ilaca fagositoz suprese edici özellik kazandırıyor. Akut akciğer hasarı gibi ONOO⁻ oluşumunun önemli olduğu hastalıklarda yararlı olabilir (68).

2.5.2.2.6. Etomidat

İlk kez 1973'te kullanılmıştır. Karboksillenmiş imidazol bulunduran bu bileşik kimyasal olarak diğer iv indüksiyon ilaçlarından farklıdır. İmidazol çekirdek, etomidata asidik pH'da suda çözünürlük, fizyolojik pH'da yağda çözünürlük özelliği verir. Sadece dekstoizomer etomidat farmakolojik olarak aktiftir. SSS depresyonunu inhibitör nörotansmitter GABA'nın etkisini artırarak oluşturuyor.

Farmakokinetikler:

Emilim: Etomidatın sadece intravenöz uygulanan formu mevcuttur ve genel anestezi indüksiyonunda kullanılır. İv injeksiyondan 1 dakika sonra beyin dokusuna penetre olur.

Dağılım: Proteine yüksek oranda bağlanmasına rağmen etomidatın yağdaki yüksek çözünürlüğü ve fizyolojik pH'daki yüksek non-iyonize fraksiyonu nedeni ile etki başlangıcı çok hızlıdır. İlacın plazma konsantrasyonundan bağımsız, %76 oranında albumine bağlanır. Plazma albumin konsantrasyonu azaldıkça plazmada serbest, farmakolojik olarak aktif fraksiyonun artışına yol açar (67).

Biyotransformasyon: Hepatik mikrozomal enzimler ve plazma esterazları, etomidatı hızla inaktif metabolitlere hidrolize ederler. Hızlı metabolizasyon hızlı derlenmeyi sağlar.

Atılım: Hidrolizin son ürünleri esas olarak idrar ile atılır. Tek doz iv injeksiyonun % 85'i karboksilik asit esteri olarak idrarla atılırken %10-13'ü safrada bulunur. Eliminasyon yarı ömrü 2-5 saattir (68) .

Farmakodinamik: Etomidat, etil ester yan zincirinin karboksilik asit esterine hidrolize olmasıyla suda çözünür, farmakolojik olarak inaktif bileşiğe ayrışır. Hepatik mikrozomal enzimler ve plazma esterazları bu hidrolizden sorumludur. Hidroliz tama yakındır, sadece %3'den daha az miktarı idrarla, değişmeden atılır (66).

Klinik kullanım: Kalp hızı, kan basıncı ve periferik dirençte hafif bir düşmeye neden olursa da, bu etki diğer anesteziklerden daha azdır ve kardiyovasküler stabil olmayan hastalarda tercih nedenidir. Seyrek olarak, hafif solunum depresyonu ve geçici apneye neden olabilir. Etomidat, serebral metabolik hız, serebral kan akımı ve kafa içi basıncını azaltır. Etomidat somatosensoryel uyarılmış potansiyelleri artırır. Etomidatın indüksiyon dozları kortizol ve aldosteron sentezindeki enzimleri geçici olarak inhibe ederler; doza bağlı olarak kolesterolün kortizole dönüşümünü inhibe eder. 11 deoksikortikosteronun birikimi etomidatın 11 beta hidroksilazı inhibe ettiğini düşündürür. Uzun süreli kullanımlarda örn:yoğunbakımda, tercih edilmez. İskelet kasında tonik miyoklonik kasılmalara neden olabilir (71).

Yan etkiler: Etomidat'ın en önemli sakıncası, özellikle küçük venlere ve yavaş olarak verildiğinde neden olduğu ağrıdır. Porfiriada ve adrenokortikal supresyon yapıcı etkisi nedeniyle yoğun bakımdaki hastalarda uzun süreli kullanılması sakıncalıdır. Sepsis yada hemoraji gibi kortizol cevabının tam olması istenen hastalarda bu özellik bir dezavantajdır ancak stres cevabı oluşması istenen hastalarda avantajdır. %50'den fazla hasta etomidat aldığı anda en sık myoklonus olmak üzere distoni ve gibi tremor EEG'deki spike aktivitesini suprese eder(65).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney hayvanları

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon A.D tarafından, Farmakoloji A.D araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Deneyleerde kullanılan sıçanlar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Barınağı'ndan temin edildi. Çalışmada kullanılan tüm sıçanlar $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında ve %50-60 nem ortamında saklandı. Hayvanlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslendiler. Deney hayvanlarının ağırlıkları 170-250 gram arasındaydı; deneyleerde toplam olarak 117 adet dişi Wistar-albino sıçan kullanıldı.

3.2. İskemi-reperfüzyon hasarı modeli

Çalışmanın yapılacağı gün sıçanlar deney hayvanları barınağından Farmakoloji Araştırma Laboratuvarına getirildi. Deney hayvanları tartıldıktan sonra anestezi altına alındı. Daha sonra hayvanlar ekstremitelerinden bantlanıp yapıştırılarak sabitlendi. Bu işlemlerin ardından sol ekstremitte olabildiğince proksimal kısmından elastik bir bant kullanılarak turnike yöntemi ile bağlandı. Bu şekilde femoral arter ve kollaterallerinin oklüzyonu sağlanarak tek taraflı alt ekstremitte iskemisi oluşturuldu. Pençenin siyanotik hale gelmesi iskemi olarak değerlendirildi. Turnike tüm deneklere aynı kişi tarafından uygulandı ve böylece standardizasyon sağlandı. 3 saatlik iskemi periyodunu takiben sıçanların turnikeleri açılarak 2 saatlik reperfüzyon sağlandı. Pençe renginin normale dönüp pembeleşmesi reperfüzyon olarak kabul edildi. Anestezi süresince oluşabilecek hipotermiden korunmak amacıyla tüm sıçanlar masa lambası ile ısıtıldı. Ayrıca hipertermi ve dehidratasyondan kaçınmak amacıyla baş bölgeleri alüminyum folyo ile kapatıldı. Her saat başı tüm deneklerin vücut ısıları rektal termometre ile ölçülerek $36\pm 2^{\circ}\text{C}$ aralığında olduğu teyit edildi. Deneyin sonunda sıçanların sol gastrocnemius kasları eksize edilerek serum fizyolojik içine alındı ve -70°C 'de saklanmak üzere derin dondurucuya gönderildi. Biyokimya Ana Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarında numunelerin değerlendirileceği güne kadar muhafaza edildi.

3.3. Deney protokolleri

3.3.1:Protokol 1'de tiopental, ketamin, propofol ve etomidat gibi çeşitli anestezi ilaçlarının İRH'ye etki profillerinin incelenmesi ve bu dört ilacın karşılaştırılması amaçlandı; bunun için bu ilaçlar genel anestezi yapan dozlarında uygulandı. Kullanacağımız anestezi ajanlarının genel anesteziye sebep olan optimum dozlarını belirlemek için ön deneyler yapıldı.

Neticede deney hayvanlarını deney süresince (5-6 saat) anestezi altında tutan optimal dozlar dört ilaç için ayrı olarak tespit edildi. Tüm deney gruplarında altışar sıçan tüketildi.

3.3.1.1. Tiopental deneyleri

Yapılan ön deneylerde tiyopentalin indükleyici anestezi dozları 40 mg/kg optimal doz olarak tayin edildi. Anestezi idamesi için gerektiğinde 10 mg/kg tiopental (İP, gerektiğinde) tatbik edildi. *Anestezi derinliğinin takibi pençe testi ile yapıldı:* Bir penset yardımıyla hayvanların pençeleri sıkıştırıldı ve buna reaksiyonları gözlemlendi. Pençe testine cevaben sıçanların başını hareket ettirmesi idame doz gereksinimi olarak kabul edildi.

İRH modeli bölümünde bahsedilen metodla paralel olarak sıçanlar tiopental ile 5 saat genel anestezi altına alındı; bu sırada turnike uygulaması yapılmadı (grup 1: sham kontrol). Benzer olarak tiopental ile uyutulan sıçanların sol ekstremitesine inguinal bölgede turnike yöntemiyle 3 saat iskemi uygulandı ve ardından sıçanlar 2 saat reperfüzyona maruz bırakıldı (grup 2: İRH grubu).

3.3.1.2 Ketamin deneyleri

Yapılan ön deneylerde ketaminin indükleyici anestezi dozları 60 mg/kg (İP) ve idame dozları 20 mg/kg (İP, gerektiğinde) olarak bulundu. Ketaminin belirtilen bu dozları kullanılarak önce sham kontrol grubu (grup 3) ve İRH grubu (grup 4) ile ilgili deneyler tamamlandı.

3.3.1.3. Propofol deneyleri

Propofolün 100 mg/kg (İP) ve 25 mg/kg (İP, gerektiğinde) dozları sırasıyla indüksiyon ve idame amacıyla ön denemelerin ışığında kullanıldı. Bu dozlar saptandıktan sonra deney gruplarına geçildi ve sham kontrol (grup 5) ve İRH grubu (grup 6) deneyleri tamamlandı.

3.3.1.4. Etomidat deneyleri

Etomidat deneyine geçmeden önce bu ilacın da optimal anestezi dozları ön deneylerle saptandı. İndüksiyon dozları 20 mg/kg (İP), idame dozları ise 10 mg/kg (İP, 30-60 dakikada bir) olarak bulundu. Ardından sham kontrol (grup 7) ve İRH grubu (grup 8) bitirildi.

3.3.2. Protokol 2' deneyleri: Tiopental 40mg/kg İP anestezi dozları ile sıçanlar uyutulduktan sonra anestezi idamesi gerektiğinde 10 mg/kg tiyopental İP ile sağlandı. Ketamin, propofol ve etomidatın subanestezi dozlarının İRH'ye karşı etkinlikleri ve bu etkinliklerin karşılaştırılması amaçlandı. Her üç ilaç da düşük, orta ve yüksek dozda olacak şekilde reperfüzyondan 15 dakika önce İP uygulandı.

3.3.2.1. Ketamin deneyleri

Tiopental anestezisi altındaki hayvanlara, ketamin düşük, orta ve yüksek subanestezi dozlarında, sırasıyla; 3, 10 ve 30 mg/kg olarak reperfüzyondan 15 dakika önce verildi. Ketaminin 30 mg/kg yüksek subanestezi dozları uygulanan sıçanlardan iki tanesi reperfüzyondan aşağı yukarı bir saat sonra öldü.

3.3.2.2. Propofol deneyleri

Tiopental anestezisi altındaki hayvanlara, propofol düşük, orta ve yüksek subanestezik dozlarda, sırasıyla; 10, 25 ve 50 mg/kg olarak reperfüzyondan 15 dakika önce verildi. propofolun 10 mg/kg düşük subanestezik dozu uygulanan hayvanlarda herhangi bir sorun yaşanmadı. Orta ve yüksek subanestezik dozlarda, sırasıyla 25 mg/kg ve 50 mg/kg ilaç uygulananların bir kısmı öldü; ilkinde 8 sıçandan 2'si, ikincisinde ise 7 hayvandan 2'si deneyin sonuna erişmeden öldüler.

3.3.2.3. Etomidat deneyleri

Aynı şekilde tiopental anestezisi altında etomidat düşük, orta ve yüksek subanestezik dozlarda sırasıyla 2,5 , 5 ve 10 mg/kg olarak reperfüzyondan 15 dakika önce verildi. Yüksek subanestezik doz 10 mg/kg, verilenlerde 9 sıçanın 3'ü öldü.

3.4. Kullanılan ilaçlar

Çalışmada kullanılan ilaçlar şunlardır: Tiopental sodyum (PENTAL SODYUM enjektabl flakon, İ. E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş., Topkapı/ İSTANBUL); Ketamin (KETALAR flakon, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret AŞ, Küçükkarıştıran/Lüleburgaz); Propofol (PROPOFOL % 1 FRESENIUS, Fresenius Kabi AB, Uppsala/Sweden); Etomidat (ETOMİDATE-LİPURO, B. Braun Melsungen AG, Germany).

3.5. Ölçüm yöntemleri

Deneyin sonunda sıçanların sol gastroknemius kasları eksize edilerek alınan dokuların önce ağırlıkları tartıldı ve yaklaşık 3 katı kadar 0,01 M fosfat tamponu ile homojenize edildi. Homojenize edilen örnekler 4000 rpm'de 60 dk +4°C de santrifüj yapıldı. Üzerinde kalan berrak kısım alınarak çalışmalar yapıldı.

MDA: Tiyobarbitürik asit (TBA) metodu ile çalışılan örnekler (asetik asit + TBA+SDS + distilesu + örnek) 45 dakika kaynayan suyun içerisinde bekletildi ve sonrasında buz dolu kapların içerisine alınarak üzerlerine piridin + N.Butanol karışımı konarak vortexlendi ve +4°C'de 4.000 rpm'de 15 dakika santrifüj yapıldı ve 532 nm'de spektrofotometrik olarak köre karşı okutuldu.

SOD: Örnekler 1/65 sulandırıldı. Schnodzu spektrofotometresinde kinetik olarak 505 nm'de 210 dakika olacak şekilde okutuldu. Küvetlere mixt substrat + örnek + ksantin oksidaz enzimi karıştırılarak reaksiyon gerçekleşmesi sonucu oluşan ürünün oluşturduğu renk değişikliği 505 nm'de absorbansı aktivite artışı ölçüldü (örnekler fosfat tamponu ile sulandırıldı).

KAT: Örnekler 1/50 sulandırıldı (distile su ile sulandırıldı ve üzerine etanol eklendi). H₂O₂ ayarlaması yapılarak içerisine tris tamponu ve distile su konarak (H₂O₂'nin) 80 dk

37°C’de bekletildi ve içerisine örnek ilave edilerek 230 nm’de 2,5 dakika aktivite azalması izlendi. Spektrofotometrenin kinetik kısmında okutuldu.

GPO: Direkt örnekten çalışıldı. Tris-EDTA + Glutasyon redüktaz + NADPH + örnek + distile su kondu ve 37°C’de 10 dakika inkübe edildi ve küvete boşaltılarak üzerine t-bütilhidroperoksit kondu ve spektrofotometrenin kinetik kısmında 340 nm’de aktivite azalması kaydedildi.

Zn: Örnekler ¼ sulandırma ile % 5’lik gliserol ile sulandırıldı. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde Flome’de standartlar 50-100-200-400mcg/dk olarak hazırlandı ve örnekler çalışıldı.

Cu: Örnekler %10 gliserol ile 1/3 dilüsyon yapıldı. Standartlar 0,4- 0,8- 1,2 mcg/L olarak hazırlandı ve Atomik absorbsiyon spektrofotometresinde Furnoce’de örnekler çalışıldı.

Fe: Örnekler önce 1/1(u:u) % 20’lik Trichloroasetik acid ile sulandırıldı ve 90°C’de 15 dakika bekletildi ardından buz dolu kaplara konarak soğutuldu ve +4°C’de 4.000 rpm’de 15 dakika santrifüj yapıldı, üstte kalan berrak kısım alınarak ¼ % 0,2’lik nitrik asit ile sulandırılarak Atomik absorbsiyon spektrofotometresinde Flame’de okutuldu. Standartlar 0,1-0,2-0,4 -0,8 Perkin Emler Instruments AS 800 Autosampler olarak mg/L okutuldu (alındı).

3.6. İstatistik

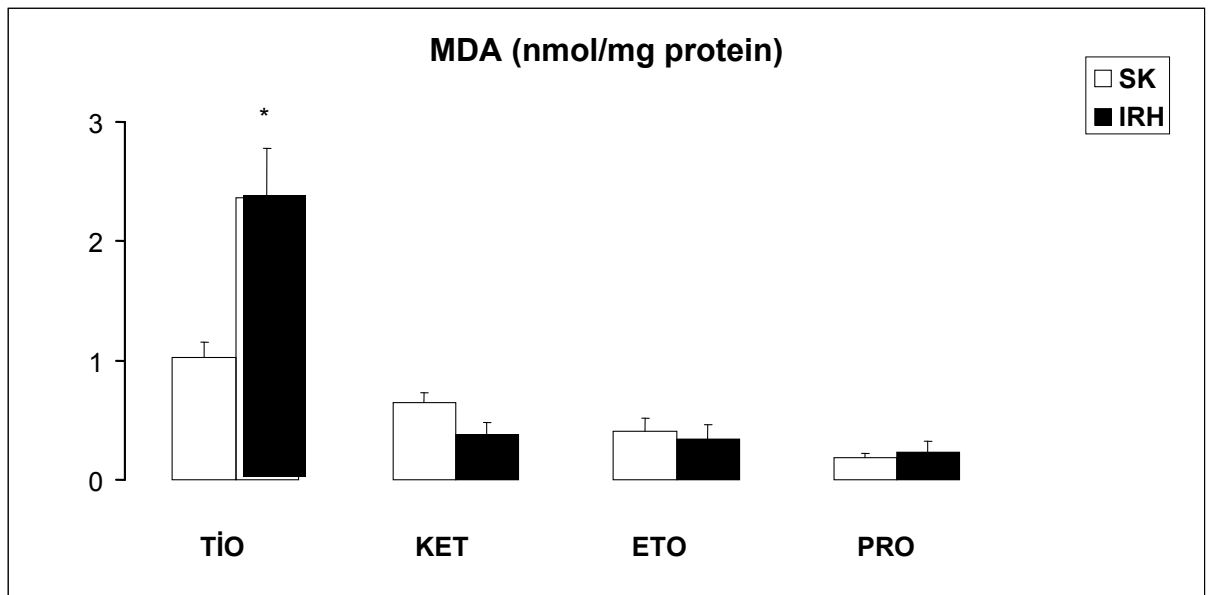
Deneylerden elde edilen veriler aritmetik ortalama ve standart hata ($X \pm SE$) olarak gösterilmiştir. Her deney grubunda 6’şar sıçan kullanılmıştır. İlk olarak gruplardaki verilerin “normal dağılıma uygunluk testi” “Kolmogorov-Smirnov” testi ile kontrol edilmiştir. Yapılan testlerin sonucunda tüm grupların normal dağılıma uygunluklarını korudukları görülmüştür. Ardından gruplardaki verilerin “varyans homojenliği” değerlendirilmiştir. Bunun için “Levene’nin varyans homojenliği testi” kullanılmıştır. Karşılaştırılacak grup sayısı iki olduğunda “iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (student t test, unpaired)” kullanılmıştır. P değeri atanırken varyans homojenliği dikkate alınmıştır. Karşılaştırılacak grup sayısı ikiden fazla olduğunda parametrik test olarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. İstatistik olarak gruplar arasında anlamlı bir fark oluştuğunda farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni yöntemiyle ikili karşılaştırma yapılmıştır. Parametrik test varsayımları bozulduğunda ANOVA yerine Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır; gruplar arası fark çıktığında ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır (yapılan karşılaştırma sayısı 3 olduğundan P değerinin anlamlılık sınırı 0.016 olarak kabul edilmiştir). P değeri 0.05’in altında kalan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Anestezik dozda verilen ilaçların iskemi-reperfüzyon hasarına etkisi

4.1.1. MDA değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental (40 mg/kg, İP) ile genel anestezi altına alınan sıçanlarda, sham kontrol (SK) grubu ile karşılaştırıldığında, İRH oluşturulan gruptan elde edilen MDA değerleri istatistiksel olarak yüksek bulundu (Şekil-2, $P=0.011$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Öte yandan, ketamin (60 mg/kg, İP) ile uyutulan sıçanlarda, İRH grubundaki değerlerle SK grubundaki değerler arasında herhangi bir fark tespit edilmedi (Şekil-2, $P=0.071$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Benzer olarak, etomidat (20 mg/kg, İP) ve propofol (100 mg/kg, İP) ile anestezi verilen deney hayvanlarında, bahis konusu olan iki grup arasında (SK, İRH) fark ortaya çıkmadı (Şekil-2, etomidat: $P=0.711$, propofol: $P=0.664$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).

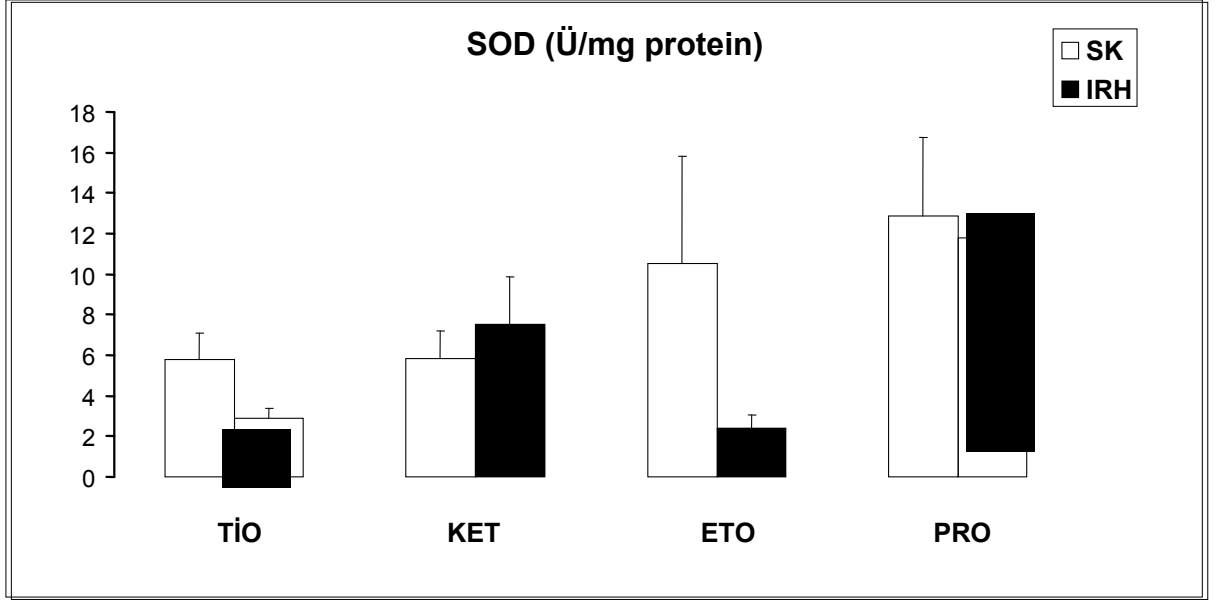


Şekil-2. İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki malondialdehid (MDA) değerlerine anestezik dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-reperfüzyon hasarı). * SK'ye göre anlamlı, $P<0.05$.

4.1.2. SOD değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental (40 mg/kg, İP) ile genel anestezi uygulanan sıçanlarda, İRH grubundaki değerlerle SK grubundaki değerler arasında herhangi bir fark tespit edilmedi (Şekil-3, $P=0.07$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Aynı şekilde, ketamin (60 mg/kg, İP), etomidat (20 mg/kg, İP) ve propofol (100 mg/kg, İP) ile genel anestezi verilen sıçanlarda, SK ile

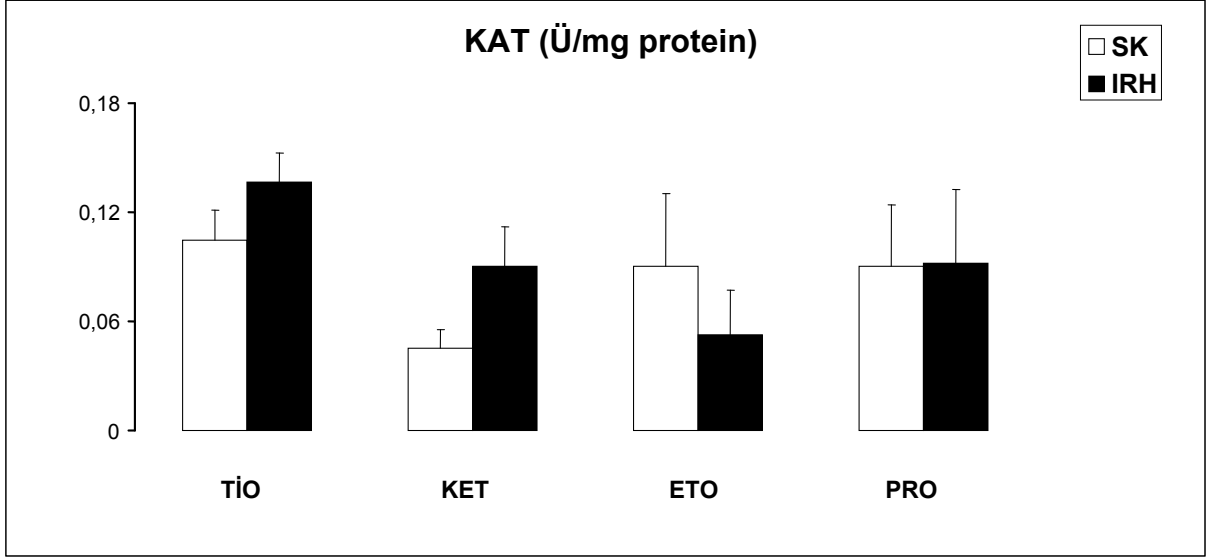
karşılaştırıldığında, İRH grubundaki değerlerde bir farklılık saptanmadı (Şekil-3, ketamin: $P=0.555$, etomidat: $P=0.2$, propofol: $P=0.797$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Etomidat grubunda bir azalma olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil-3. İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki süperoksit dismutaz (SOD) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TiO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-reperfüzyon hasarı).

4.1.3. KAT değerleri üzerindeki etkiler

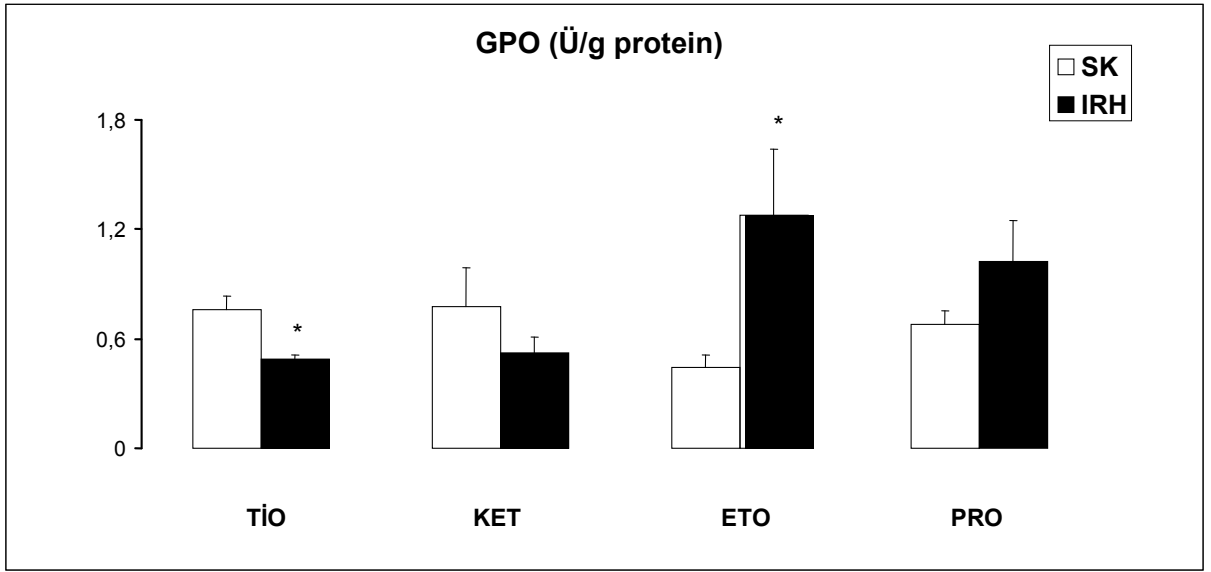
İRH grubundaki değerlerle SK grubundaki değerler karşılaştırıldığında, anestezi dozda verilen tiopental (40 mg/kg, İP)'in herhangi bir etkisi ortaya çıkmadı (Şekil-4, $P=0.192$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Ayrıca, ketamin (60 mg/kg, İP), etomidat (20 mg/kg, İP) ve propofol (100 mg/kg, İP) ile genel anestezi verilen sıçanlarda, SK ile karşılaştırıldığında, İRH grubundaki değerlerde bir değişiklik saptanmadı (Şekil-4, ketamin: $P=0.097$, etomidat: $P=0.472$, propofol: $P=0.973$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).



Şekil-4. İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki katalaz (KAT) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), İRH (iskemi-reperfüzyon hasarı).

4.1.4. GPO değerleri üzerindeki etkiler

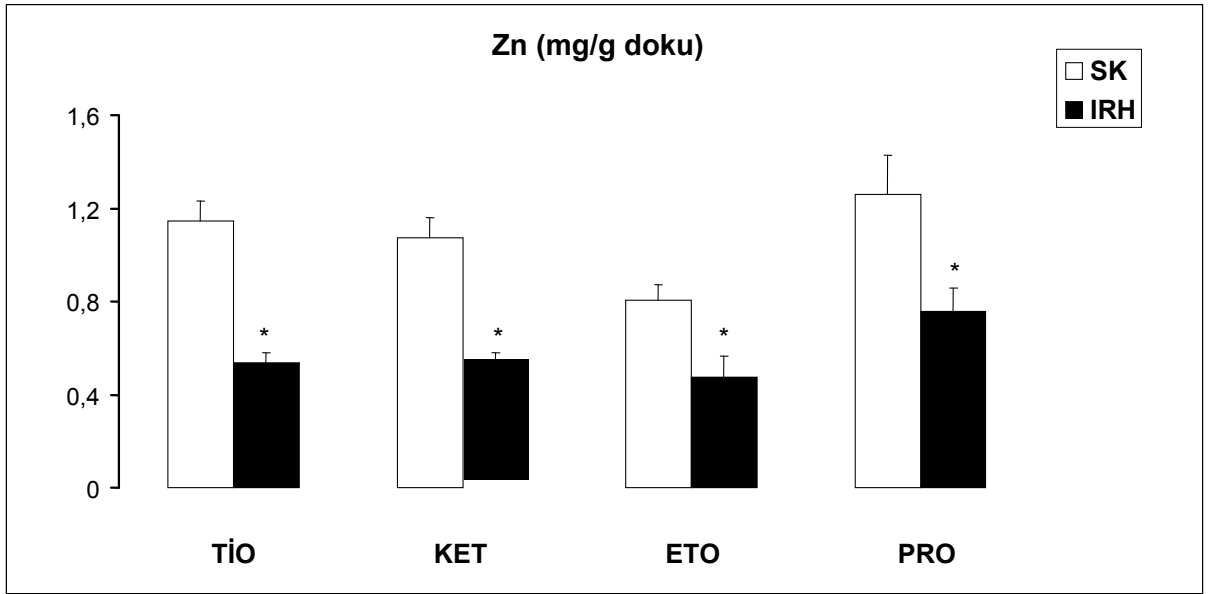
Tiopental (40 mg/kg, İP) ile uyutulan sıçanlarda, GPO değerleri, İRH grubunda SK grubundan istatistiksel olarak düşük bulundu (Şekil-5, $P=0.01$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Ancak, ketamin (60 mg/kg, İP) verilen sıçanlarda SK grubu ile İRH grubu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı (Şekil-5, $P=0.304$; iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Öte yandan, etomidat (20 mg/kg, İP) ile anestezi oluşturulan grupta, GPO değerleri, İRH grubunda SK grubundan istatistiksel olarak yüksek bulundu (Şekil-5, $P=0.035$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Aksi olarak, propofol (100 mg/kg, İP) uygulanan sıçanlarda, İRH grubundaki değerlerle SK grubundaki değerler arasında herhangi bir fark tespit edilmedi (Şekil-5, $P=0.202$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).



Şekil-5. İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki glutatyon peroksidaz (GPO) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-reperfüzyon hasarı). * SK'ye göre anlamlı, $P < 0.05$. Sıçanlarda da rastlandı (Şekil-6, $P=0.015$, $P=0.037$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).

4.1.5 Zn değerleri üzerindeki etkiler

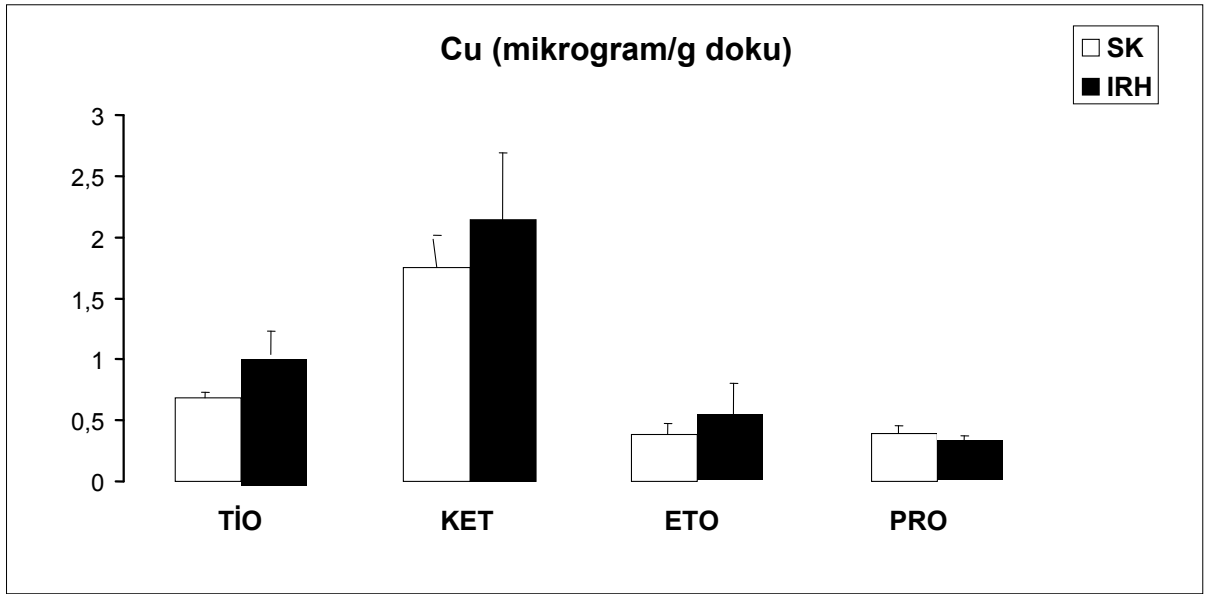
Tiopental (40 mg/kg, İP) ile genel anestezi uygulanan sıçanlarda, Zn değerleri İRH grubunda SK grubundan daha düşük bulundu (Şekil-6, $P=0.0001$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Benzer şekilde, ketamin (60 mg/kg, İP) ile anestezi altına alınan deney hayvanlarında, İRH grubundan elde edilen değerler SK grubundakilerden istatistiksel olarak farklı bulundu (Şekil-6, $P=0.0001$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Aynı sonuçlara, sırasıyla, etomidat (20 mg/kg, İP) ve propofol (100mg/kg, İP) uygulanan sıçanlarda da rastlandı (Şekil-6, $P=0.015$, $P=0.037$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).



Şekil-6. İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki çinko (Zn) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), İRH (iskemi-reperfüzyon hasarı). * SK'ye göre anlamlı, $P<0.05$.

4.1.6. Cu değerleri üzerindeki etkiler

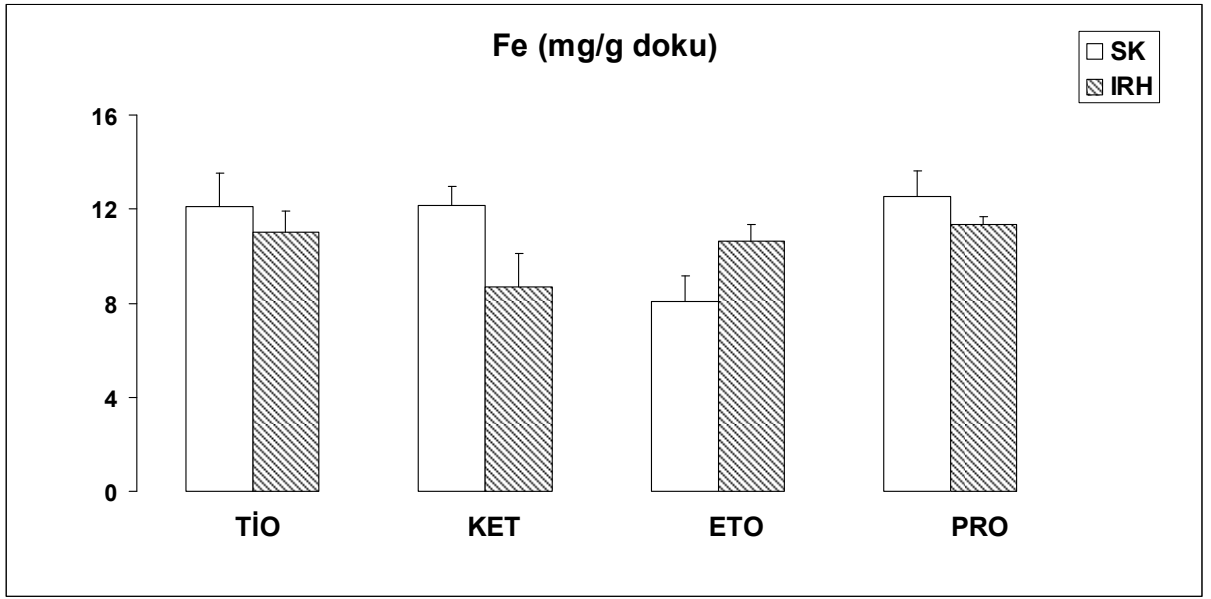
Cu değerleri, tiopental (40 mg/kg, İP) ve ketamin (60mg/kg, İP) ile genel anestezi verilen sıçanlarda, İRH grubu ve SK grubunda istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Şekil-7, $P=0.132$, $P=0.541$; iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Benzer olarak, etomidat (20 mg/kg, İP) ve propofol (100 mg/kg, İP) ile uyutulan sıçanlarda da, Cu değerleri İRH ve SK grupları arasında istatistiksel olarak farksız tespit edildi (Şekil-7, $P=0.545$, $P=0.46$, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).



Şekil-7. İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki bakır (Cu) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. SK (sham-kontrol), IRH (iskemi-reperfüzyon hasarı).

4.1.7. Fe değerleri üzerindeki etkiler

Fe değerleri açısından tiopental (40 mg/kg, İP) ve ketamin (60 mg/kg, İP) uygulanan sıçanlarda, İRH ve SK grupları arasında istatistiksel bir fark yoktu (Şekil-8, $P=0.528$, $P=0.058$; iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Etomidat (20 mg/kg, İP) ve propofol (100 mg/kg, İP) ile anestezi uygulandığında elde edilen sonuçlar da farksızdı (Şekil-8, $P=0.098$, $P=0.349$; iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).



Şekil-8. İskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan gastroknekius kasındaki demir (Fe) değerlerine anestezi dozda verilen tiopental (TİO), ketamin (KET), etomidat (ETO) ve propofol (PRO)'ün etkileri. İfadeleri kontrol et SK (sham-kontrol), İRH (iskemi-reperfüzyon hasarı). * SK'ye göre anlamlı, $P < 0.05$.

4.2. Subanestezi dozda verilen anestetiklerin iskemi-reperfüzyon hasarına etkileri

4.2.1. Ketamin'in etkileri

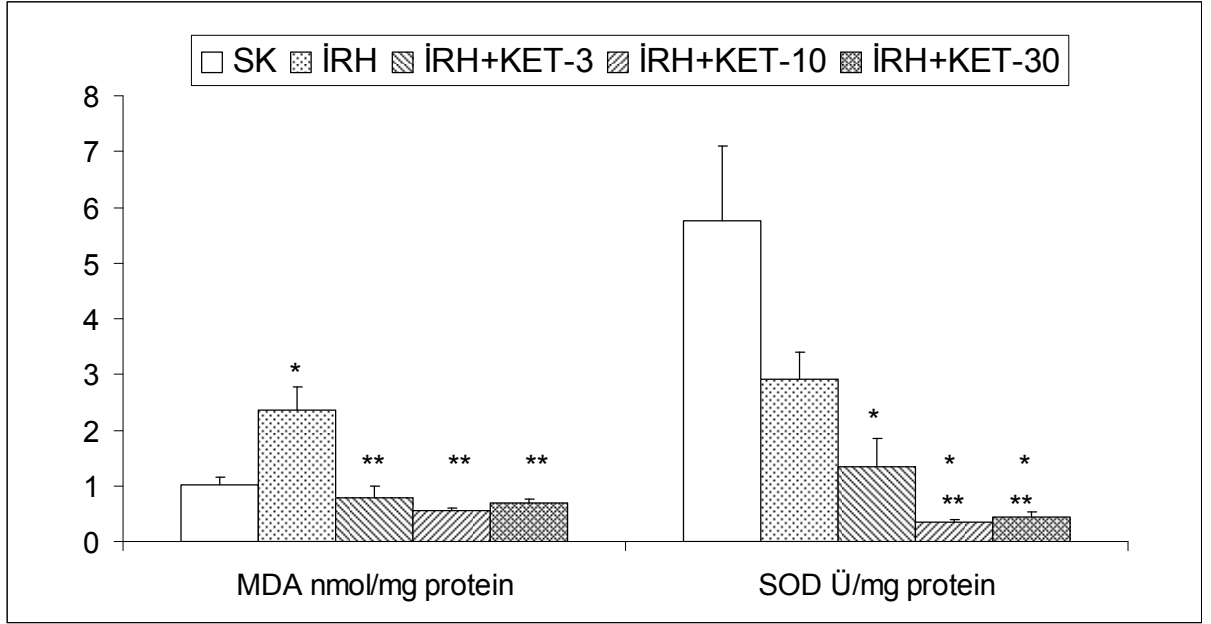
4.2.1.1. MDA değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental (40 mg/kg, İP) ile anestezi altına alınan grupta, SK grubuna kıyasla İRH grubunda yaklaşık iki kat yükselmiş olan MDA düzeyine, ketamin'in subanestezi dozlarının etkisi incelendi. Sonuçta kg başına 3 mg, 10 mg ve 30 mg İP ketamin verilen gruplarda MDA düzeylerinin yaklaşık olarak SK grubundaki düzeylere indiği görüldü (Şekil-9, Kruskal-Wallis testi ($\chi^2=17.289$, $P=0.004$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (KET-3: $P=0.01$, KET-10: $P=0.004$, KET-30: $P=0.01$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.1.2. SOD değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg (İP) uygulanan gruplarda, SOD düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, İRH grubunda SK grubunun yaklaşık yarısı kadardı (Şekil-9). Ketamin, İP olarak, sırasıyla 3 mg/kg, 10 mg/kg ve 30 mg/kg verildiğinde, SOD değerleri giderek azaldı (Şekil-9). Son iki doz ketamin verilen gruplarda, SOD düzeyi İRH grubuna göre belirgin olarak azalmıştı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil-9, Kruskal-Wallis testi

($\chi^2=23.811$, $P=0.0005$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (KET-3: $P=0.109$, KET-10: $P=0.004$, KET-30: $P=0.01$, İRH ile karşılaştırma)).



Şekil-9. İskemi-reperfüzyon hasarı (İRH) oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki malondialdehid (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) değerlerine subanestezik dozda verilen ketamin (KET)'in etkileri. SK (sham-kontrol), * SK'ye ve ** İRH'ye göre anlamlı, $P<0.016$.

4.2.1.3. KAT değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan grupta, KAT değerleri İRH ile SK grupları açısından yaklaşık olarak aynı idi (Tablo-I). İRH+3 mg/kg ketamin verilen grupta, KAT düzeyi belirgin bir şekilde azalmışken, İRH+10 mg/kg ketamin uygulanan grupta KAT düzeyi azalmış olmakla birlikte, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-I). Öte yandan 30 mg/kg ketamin enjekte edilen sıçanlarda KAT, SK ve İRH grubuna göre farksız bulundu (Tablo I, Kruskal-Wallis testi ($\chi^2=15.897$, $P=0.007$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (KET-3: $P=0.01$, KET-10: $P=0.024$, KET-30: $P=0.748$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.1.4. GPO değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan farelere İRH uygulandığında GPO değerleri SK'a göre yaklaşık yarı yarıya azaldı (Tablo-I). İRH gruplarına ketamin verildiğinde ise GPO değerlerinde çok fazla artış gözlemlendi (Tablo-I). En yüksek artış, ketamin (3 mg/kg) uygulanan grupta idi; öyle ki artış yaklaşık on kat kadardı (Tablo-I). 10 ve 30 mg/kg ketamin verilen sıçanlarda da, daha az olmakla birlikte, GPO düzeylerinde İRH grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış vardı (Tablo-I, Kruskal-Wallis testi ($\chi^2=27.435$, $P=0.0005$, grup içi değer) +

Mann-Whitney U testi (KET-3: $P=0.004$, KET-10: $P=0.004$, KET-30: $P=0.01$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.1.5. Cu değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan gruplara İRH uygulandığında, Cu değerlerinde SK ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselme olduğu gözlemlendi (Tablo-I). Ketamin'in uygulanan hiçbir dozunda İRH'ye göre anlamlı bir değişim saptanmadı (Tablo-I, Kruskal-Wallis testi ($X^2=13.459$, $P=0.019$)).

4.2.1.6. Fe değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan gruplardaki Fe düzeyleri, İRH grubunda ve SK'da istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo-I). Değişik dozlarda ketamin uygulandığında, Fe değerlerinin İRH grubu ile karşılaştırıldığında değişmediği ortaya çıktı (Tablo-1, $X^2=9.646$, $P=0.086$).

4.2.1.7. Zn değerleri üzerindeki etkiler

40 mg/kg tiopental verilerek uyutulan sıçanlarda, SK grubuna göre İRH'de düşmüş olan Zn düzeyine ketaminin subanestezik dozlarının etkisi incelendiğinde, Zn değerlerinin İRH grubundan farksız olduğu görüldü. Başka bir ifadeyle 3 mg/kg, 10 mg/kg ve 30 mg/kg ketamin Zn düzeylerini SK düzeylerine yükseltme konusunda etkisiz kaldı (Şekil-10, Kruskal-Wallis testi ($X^2=17.296$, $P=0.004$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (KET-3: $P=0.575$, KET-10: $P=0.03$, KET-30: $P=0.069$, İRH ile karşılaştırma)

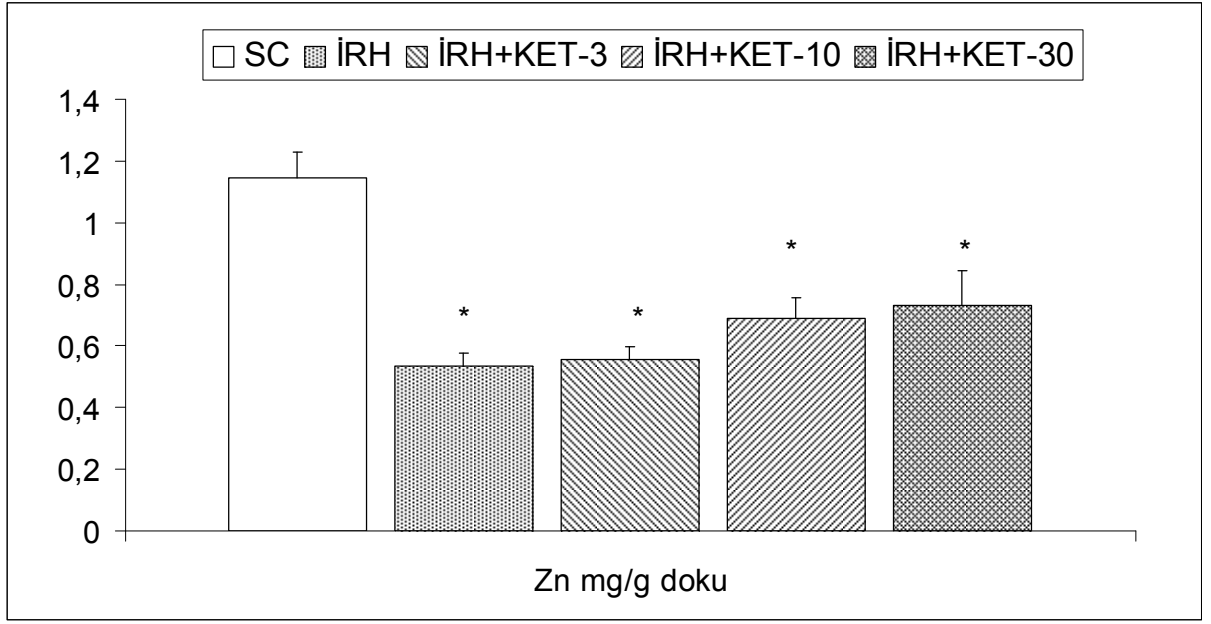
Tablo 1. Subanestezik dozda verilen ketamin'in iskemi-reperfüzyon hasarındaki etkileri

	SK	İRH	İRH + KET-3	İRH + KET-10	İRH + KET-30
KAT (Ü/mg prt)	0.104±0.017	0.14±0.016	0.04±0.018 ⁺⁺	0.035±0.024	0.11±0.046
GPO (Ü/g prt)	0.76±0.07	0.49±0.024 ⁺	9.47±1.50 ⁺⁺⁺	6.68±0.98 ⁺⁺⁺	2.60±0.69 ⁺⁺
Cu (µg/g doku)	0.68±0.044	1.037±0.20	1.20±0.17 ⁺	1.22±0.24 ⁺	0.50±0.076
Fe (mg/g doku)	12.13±1.43	11.02±0.92	9.30±0.73	9.93±0.56	7.07±0.99

KAT: Katalaz, prt: Protein, GPO: Glutasyon peroksidaz, Cu: Bakır, Fe: Demir, SK: Sham control, İRH: İskemi-reperfüzyon hasarı, KET-3: Ketamin (3 mg/kg/İP), KET-10: Ketamin (10 mg/kg/İP), KET-30: Ketamin (30 mg/kg/İP).

* SK'ya karşı, ** İRH'a karşı; Tek yönlü varyans analizi+bonferonni düzeltilmesi ($P<0.05$).

+ SK'ya karşı, ++ İRH'a karşı; Kruskal-wallis testi+Mann-Whitney U testi ($P<0.016$).



Şekil-10. İskemi-reperfüzyon hasarı (İRH) oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki çinko (Zn) değerlerine subanestezik dozda verilen ketamin (KET)'in etkileri. SK (sham-kontrol), * SK'ye göre anlamlı, $P<0.016$.

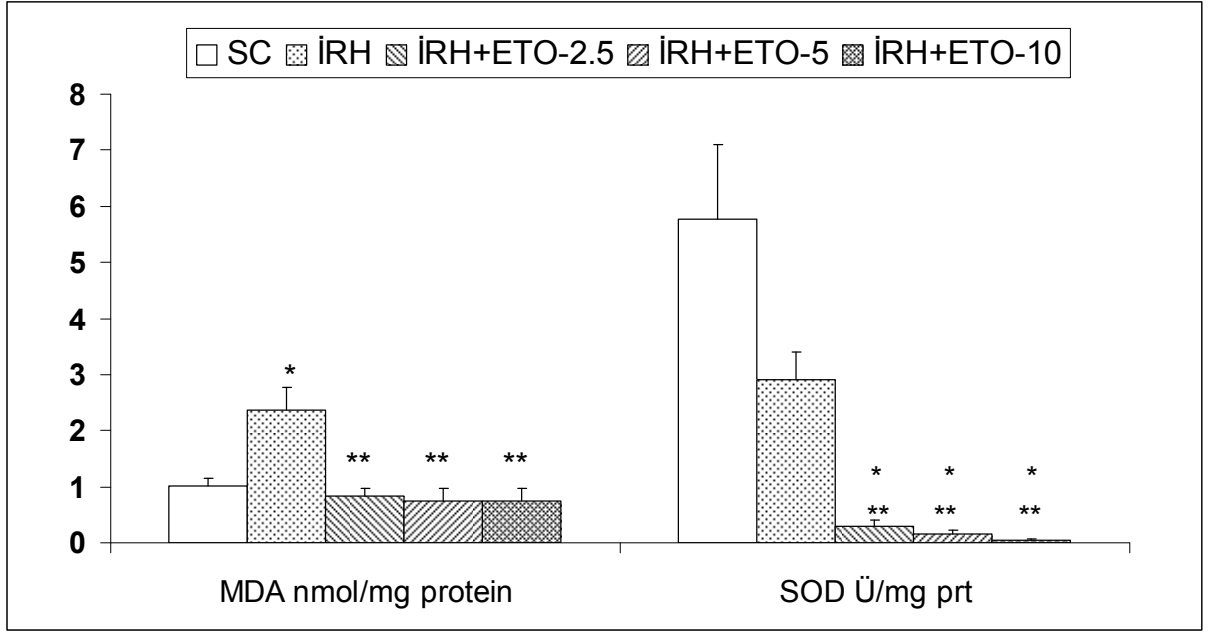
4.2.2. Etomidat'ın etkileri

4.2.2.1. MDA değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg, İP uygulanan İRH gruplarında, MDA düzeyi SK grubundan yaklaşık iki kat daha yüksek olarak saptandı (Şekil-11). Sırasıyla 2.5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg etomidat verilen İRH gruplarında MDA düzeyi SK grubuyla eşdeğer, İRH'ye göre ise azalmış olarak tespit edildi (Şekil-11, ANOVA ($F=7.962$, $P=0.0005$, grup içi değer) + Boferroni testi (ETO-2.5: $P=0.002$, ETO-5: $P=0.001$, ETO-10: $P=0.001$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.2.2. SOD değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan gruplarda, SOD düzeyi İRH grubunda SK grubunun yarısı kadar tespit edildi (Şekil-11). Etomidat'ın 2.5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarının hepsi SOD düzeyini hem SK grubuna hem de İRH grubuna göre belirgin bir şekilde azalttı (Şekil-11, Kruskal-Wallis testi ($X^2=23.787$, $P=0.0001$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (ETO-2.5: $P=0.004$, ETO-5: $P=0.004$, ETO-10: $P=0.004$, İRH ile karşılaştırma)).



Şekil-11. İskemi-reperfüzyon hasarı (İRH) oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki malondialdehid (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) değerlerine subanestezik dozda verilen etomidat (ETO)'ın etkileri. SK (sham-kontrol), * SK'ye ve ** İRH'ye göre anlamlı, $P < 0.016$.

4.2.2.3. KAT değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan gruplarda İRH gruplarında elde edilen KAT değerleri, sadece İRH+2.5 mg/kg etomidat uygulanan grupta düşük bulunurken, İRH+5 mg/kg ve İRH+10mg/kg etomidat uygulanan gruplarda değişmedi (Tablo-II, Kruskal-Wallis testi ($X^2=12.157$, $P=0.016$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (ETO-2.5: $P=0.004$, ETO-5: $P=0.42$, ETO-10: $P=0.036$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.2.4. GPO değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile anestezi altına alınıp İRH uygulanan grupta SK'ya kıyasla azalan GPO değerleri, etomidat'ın 2.5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarıyla tamamen ve hatta fazlasıyla geri çevrildi (Tablo-II, Kruskal-Wallis testi ($X^2=23.911$, $P=0.0001$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (ETO-2.5: $P=0.004$, ETO-5: $P=0.004$, ETO-10: $P=0.004$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.2.5. Cu değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental ile anestezi altına alınan sıçanlara İRH uygulandığında, Cu değerlerinde SK'ya göre bir artış olsa da bu anlamlı değildi (Tablo-II). Sadece 10 mg/kg etomidat verilen

grupta bu değerler İRH grubundakinden anlamlı olarak düşük çıktı; diğer dozlarla olan düşme anlamlı değildi (Tablo-II, Kruskal-Wallis testi ($\chi^2=14.389$, $P=0.006$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (ETO-2.5: $P=0.037$, ETO-5: $P=0.037$, ETO-10: $P=0.016$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.2.6. Fe değerleri üzerindeki etkiler

Fe düzeyleri açısından SK ile İRH arasında bir fark yoktu (Tablo-II). Ayrıca etomidat (2.5 ve 5 mg/kg) verilen gruplarda da bir değişiklik yoktu; ancak en yüksek doz uygulandığında İRH'ye göre anlamlı bir düşüş tespit edildi (Tablo-II, ANOVA ($F=6.049$, $P=0.002$, grup içi değer) + Boferroni testi (ETO-2.5: $P=0.109$, ETO-5: $P=1.0$, ETO-10: $P=0.033$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.2.7. Zn değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg, İP uygulanan İRH gruplarında Zn düzeyinin SK düzeyinin yarısı kadar olduğu tespit edildi (Şekil-12). 2,5, 5 ve 10 mg/kg etomidat uygulandığında Zn değerlerinin İRH grubundakilerle benzer olduğu saptandı (Şekil-12, ANOVA ($F=20.627$, $P=0.0005$, grup içi değer) + Boferroni testi (ETO-2.5: $P=1.0$, ETO-5: $P=1.0$, ETO-10: $P=0.174$, İRH ile karşılaştırma)).

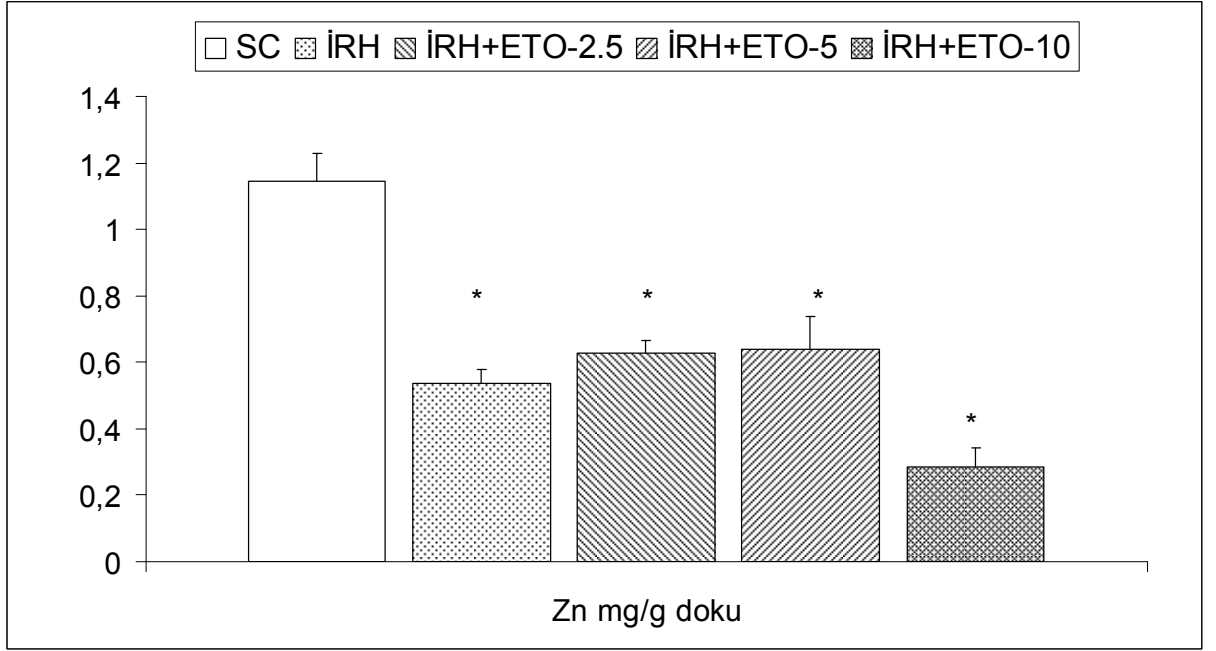
Tablo II. Subanestezik dozda verilen etomidat'ın iskemi-reperfüzyon hasarındaki etkileri

	SK	İRH	İRH + ETO-2.5	İRH + ETO-5	İRH + ETO-10
KAT (Ü/mg prt)	0.104±0.017	0.14±0.016	0.026±0.015 ^{+,++}	0.13±0.05	0.048±0.028
GPO (Ü/g prt)	0.76±0.07	0.49±0.024 ⁺	18.90±6.20 ^{+,++}	3.89±0.73 ^{+,++}	4.02±0.86 ^{+,++}
Cu (µg/g doku)	0.68±0.044	1.037±0.20	0.39±0.053 ⁺	0.46±0.086	0.31±0.064 ^{+,++}
Fe (mg/g doku)	12.13±1.43	11.02±0.92	7.23±1.02*	9.63±0.76	6.55±0.47*

KAT: Katalaz, prt: Protein, GPO: Glutatyon peroksidaz, Cu: Bakır, Fe: Demir, SK: Sham control, İRH: İskemi-reperfüzyon hasarı, ETO-2.5: Etomidat (2.5 mg/kg/İP), ETO-5: Etomidat (10 mg/kg/İP), ETO-10: Etomidat (10 mg/kg/İP).

* SK'ya karşı, ** İRH'a karşı; Tek yönlü varyans analizi+bonferonni düzeltmesi ($P<0.05$).

+ SK'ya karşı, ++ İRH'a karşı; Kruskal-wallis testi+Mann-Whitney U testi ($P<0.016$)



Şekil-12. İskemi-reperfüzyon hasarı (İRH) oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki çinko (Zn) değerlerine subanestezik dozda verilen etomidat (ETO)'ın etkileri. SK (sham-kontrol), * SK'ye göre anlamlı, $P < 0.016$.

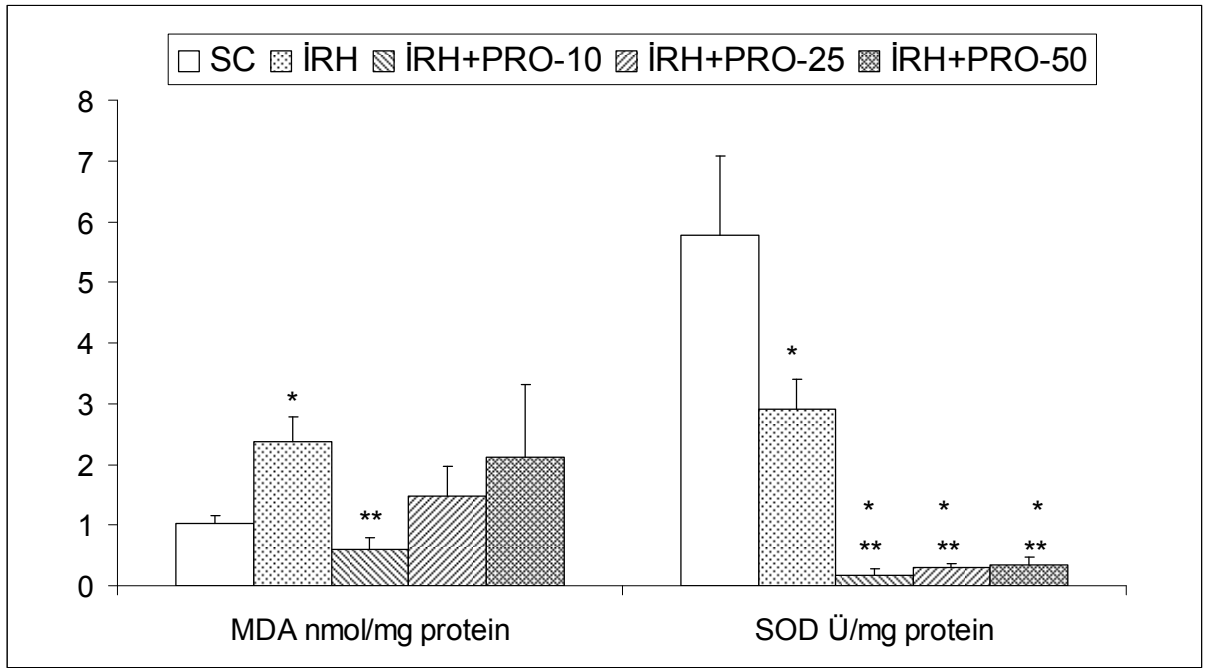
4.2.3. Propofol'ün etkileri

4.2.3.1. MDA değerleri üzerindeki etkiler

İRH grubunda MDA düzeyi SK grubuna göre yaklaşık iki katı kadar daha yüksekti (Şekil-13). Propofol (10 mg/kg, İP) MDA'da ki bu yükselmeyi anlamlı olarak geri çevirip azalttı (Şekil-13). Öte yandan, 25 ve 50 mg/kg propofol bu değerleri biraz azaltsa da bu anlamlı değildi (Şekil-13, Kruskal-Wallis testi ($X^2=9.923$, $P=0.042$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (PRO-10: $P=0.006$, PRO-25: $P=0.15$, PRO-50: $P=0.201$ İRH ile karşılaştırma)).

4.2.3.2. SOD değerleri üzerindeki etkiler

SOD düzeyi SK grubunda İRH grubunun yaklaşık olarak iki katı kadar tespit edildi (Şekil-13). Propofol (10, 25 ve 50 mg/kg, İP) uygulanan gruplarda SOD değerlerinin İRH grubuna göre oldukça düşük bulundu (Şekil-13, Kruskal-Wallis testi ($X^2=22.049$, $P=0.0005$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (PRO-10: $P=0.004$, PRO-25: $P=0.004$, PRO-50: $P=0.006$ İRH ile karşılaştırma)).



Şekil-13. İskemi-reperfüzyon hasarı (İRH) oluşturulan sıçanlardan alınan gastroknemius kasındaki malondialdehid (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) değerlerine subanestezik dozda verilen propofol (PRO)'un etkileri. SK (sham-kontrol), * SK'ye ve ** İRH'ye göre anlamlı, $P < 0.016$.

4.2.3.3. KAT değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan gruplarda KAT düzeyi İRH grubundan farksız bulundu (Tablo-III). Öte yandan, 10 ve 50 mg/kg propofol verilen gruplarda KAT değerleri azalırken, 25 mg/kg dozda herhangi bir farklılık görülmedi (Tablo-III, Kruskal-Wallis testi ($X^2=17.441$, $P=0.002$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (PRO-10: $P=0.004$, PRO-25: $P=0.261$, PRO-50: $P=0.006$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.3.4. GPO değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan gruplarda, GPO düzeyi İRH grubunda bariz bir şekilde azaldı (Tablo-III). Kullanılan tüm propofol dozlarında İRH'da görülen düşme güçlü bir şekilde tersine çevrildi (Tablo-III, Kruskal-Wallis testi ($X^2=23.652$, $P=0.0001$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (PRO-10: $P=0.004$, PRO-25: $P=0.004$, PRO-50: $P=0.006$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.3.5. Cu değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan gruplarda Cu düzeyi İRH grubunda yükselmiş olarak saptandı, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-III). Subanestezik dozda propofol verilenlerde Cu düzeyleri İRH'ye göre oldukça düşük olarak gözlemlendi. Ancak sadece

10 mg/kg dozlarında azalma istatistiksel olarak anlam kazandı (Tablo-III, Kruskal-Wallis testi ($\chi^2=19.775$, $P=0.001$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (PRO-10: $P=0.004$, PRO-25: $P=0.045$, PRO-50: $P=0.028$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.3.6. Fe değerleri üzerindeki etkiler

Tiopental 40 mg/kg ile uyutulan gruplardaki Fe düzeyi İRH grubunda SK'a göre farksızdı (Tablo-III). Subanestezi dozda propofol uygulanan gruplarda İRH'ye göre belli oranda bir azalma olsa da sadece 25 mg/kg propofol verilen grupta istatistiksel azalma bulundu (Tablo-III), ANOVA ($F=7.65$, $P=0.0005$, grup içi değer) + Boferroni testi (PRO-10: $P=0.102$, PRO-25: $P=0.013$, PRO-50: $P=0.144$, İRH ile karşılaştırma)).

4.2.3.7. Zn değerleri üzerindeki etkiler

Zn düzeyi İRH grubunda SK grubundan yaklaşık % 50 oranında azalmış olarak saptandı (Şekil-14). Propofol 10, 25 ve 50 mg/kg dozlarında verildiğinde Zn düzeyleri İRH ile benzer düzeyde bulundu (Şekil-14, Kruskal-Wallis testi ($\chi^2=14.564$, $P=0.006$, grup içi değer) + Mann-Whitney U testi (PRO-10: $P=0.055$, PRO-25: $P=0.107$, PRO-50: $P=0.361$, İRH ile karşılaştırma)).

Tablo III. Subanestezi dozda verilen propofol'ün iskemi-reperfüzyon hasarındaki etkileri

	SK	İRH	İRH + PRO-10	İRH + PRO-25	İRH + PRO-50
KAT (Ü/mg prt)	0.104±0.017	0.14±0.016 ⁺	0.022±0.01 ^{+,++}	0.12±0.034	0.05±0.12 ⁺⁺
GPO (Ü/g prt)	0.76±0.07	0.49±0.024 ⁺	3.36±0.66 ^{+,++}	5.46±1.13 ^{+,++}	7.43±1.36 ^{+,++}
Cu (µg/g doku)	0.68±0.04	1.037±0.19	0.20±0.026 ^{+,++}	0.45±0.08	0.34±0.06 ⁺
Fe (mg/g doku)	12.12±1.42	11.01±0.92	7.35±0.56 [*]	6.22±0.67 ^{*,**}	7.38±0.86 [*]

KAT: Katalaz, prt: Protein, GPO: Glutatyon peroksidaz, Cu: Bakır, Fe: Demir, SK: Sham control, İRH: İskemi-reperfüzyon hasarı, PRO-10: Propofol (10 mg/kg/İP), PRO-25: Propofol (25 mg/kg/İP), PRO-50: Propofol (50 mg/kg/İP).

* SK'ya karşı, ** İRH'a karşı; Tek yönlü varyans analizi+bonferonni düzeltilmesi ($P<0.05$).

+ SK'ya karşı, ++ İRH'a karşı; Kruskal-wallis testi+Mann-Whitney U testi ($P<0.016$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çizgili kas İRH hastaların morbiditesini olumsuz yönde etkileyen klinik bir durumdur. Bundan dolayı bu olayın negatif sonuçlarını azaltmak amacıyla yeni ilaçların geliştirilmesi önem arz etmektedir. Turnike uygulaması, bazı ameliyatlarda, ameliyat bölgesinde mümkün olduğunca kansız bir ortam sağlamak ve böylece cerrahın çalışmasını kolaylaştırmayı amaçlayan bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin İRH'ye yol açabilme gibi bir sakıncası vardır. Bununla ilgili olarak, hem bu hasarı azaltarak hastayı koruyacak hem de turnike süresini uzatarak cerrahın işini kolaylaştıracak ilaçların anesteziist tarafından uygulanması faydalı bir yaklaşım olacaktır. Bu nedenle, bu çalışmada çeşitli anesteziik ilaçların sıçan İRH modelindeki olası yararlı etkilerinin araştırılması planlandı. Bu amaç için çalışmamız iki kısma ayrıldı: Birinci grup deneylerde anesteziik ilaçlar anesteziik dozlarında, ikinci grup çalışmalarda ise sub-anesteziik dozlarında test edildiler.

Anesteziik dozda verilen iv. anesteziiklerin İRH'ye etkileri

Tiopental ile genel anestezi altına alınan sıçanlarda, sham kontrol (SK) grubu ile karşılaştırıldığında, İRH oluşturulan gruptan elde edilen MDA değerleri istatistiksel olarak yüksek bulundu. MDA, SOR'un lipid peroksidasyonu yoluyla hücre membranında yaptıkları hasarın bir göstergesi olduğundan bu bulgu, tatbik edilen İRH modelinin çizgili kasta SOR vasıtasıyla belirli düzeyde bir hasar oluşturduğunu göstermektedir. Ancak, ketamin ile uyutulan sıçanlarda, İRH grubundaki değerlerle SK grubundaki değerler arasında herhangi bir fark tespit edilmedi. MDA değerlerinin ketamin anesteziisi altında İRH grubunda yükselmemesi, ketaminin dokuyu hasara karşı koruduğunu ve bunu da SOR'u azaltarak yapabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, sıçanda ketamin anesteziisi altında yapılan başka bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında İRH grubundaki çizgili kas MDA değerleri yüksek bulunmuştur (74). Buna göre anesteziik dozda verilen ketaminin İRH'ye karşı belirgin bir koruyucu etkisi bulunmamaktadır. Ancak, ketaminin İRH'ye karşı etkisinin araştırılması bu çalışmanın asıl hedefi olmadığından, başka bir anesteziik ajanla uyutulan bir kontrol grubu bulunmamaktadır; bu nedenle ketaminin bu dokuda az da olsa koruyucu bir etkisinin olabileceği tam olarak dışlanamaz. Bizim çalışmamızda turnike yöntemiyle İRH (3+2 saat) oluşturulurken, diğer çalışmada(74) femoral arter klemplemesi ile 2+2 saat iskemi-reperfüzyon uygulanmıştır. Farklı yöntemlerin ve sürelerin, iskelet kasında oluşan hasarın boyutuna etkileri değişik olabilir. Bu da, yararlı olması muhtemel bir ilacın etkisinin olduğundan daha az ya da fazla görünmesine yol açabilir. Ketamine benzer olarak, bu çalışmada, etomidat ve propofol ile anestezi verilen deney hayvanlarında, bahis konusu olan iki grup arasında (SK, İRH) MDA düzeyleri açısından bir fark ortaya çıkmadı; neticede bu iki ilaç da ketamin gibi dokuyu hasara karşı korudu.

Tiopental ile genel anestezi uygulanan sıçanlarda, İRH grubundaki SOD değerleriyle SK grubundaki değerler arasında, bir azalma olsa da, istatistiksel olarak herhangi bir fark tespit edilemedi. Aynı şekilde, ketamin, etomidat ve propofol ile genel anestezi verilen sıçanlarda, SK ile karşılaştırıldığında, İRH grubundaki değerlerde bir farklılık saptanmadı. İlginç olarak, sıçanda oluşturulan bir İRH modelinde, ketamin ile anestezi altına alınan deney hayvanlarından alınan gastroknemius kasında, SOD değerleri İRH grubunda SK'ya göre yüksek bulunmuştur (74). Memeli hücreleri önemli miktarda SOD içermektedir ve bu enzim O_2^- 'nu hızlı bir şekilde H_2O_2 'e çevirir (9, 75, 76). Antioksidan bir enzim olan SOD'un İRH gibi SOR'un çok fazla arttığı durumlarda tüketilmesi ve bu nedenle aktivitesinin azalması beklenir. Bizim çalışmamızda tiopental ile uyutulan sıçanlarda, İRH grubunda MDA yükselirken SOD değerlerinin düşmemesi çeşitli şekillerde açıklanabilir. Enzim-substrat kinetiği dikkate alındığında, başlangıçta açığa çıkan SOR'un enzim aktivitesini arttırması beklenir. İskemi-reperfüzyon sataşması devam ederse, açığa çıkan SOR bertaraf edilemediği için oluşan doku hasarı sonucu enzim miktarları azalmaya başlar ve sonuçta aktivite azalabilir. SOD aktivite ölçümleri, SOD aktivitesinin artması aşamasından azalması aşamasına geçildiği bir döneme denk gelmiş olabilir. Başka bir açıklama, sıçan gastroknemius kasında oluşturulan bu modelde ve bu deney şartlarında, SOD'un antioksidan olarak önemli bir rol oynamama ihtimalidir. Diğer bir ihtimal, SOD rol oynasa bile, oluşturulan hasarın boyutu ve onunla ilişkili açığa çıkan SOR miktarının SOD tükenmesine yol açmamasıdır. Ayrıca, vücuttaki kompensasyon mekanizmaları, aktivitesi azalan SOD'un bu aktivitesini tekrar normalleştirebilirler: Bu, ilgili genin ekspresyonunun artması yoluyla başarılabilir.

SOD'da görülene benzer olarak, İRH grubundaki değerlerle SK grubundaki değerler karşılaştırıldığında, anestezi dozda verilen tiopentalin KAT aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi ortaya çıkmadı. Bu sonuçlar yukarıda SOD için ifade edilen öngörülerin KAT için de geçerli olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, ketamin, etomidat ve propofol ile genel anestezi verilen sıçanlarda, SK ile karşılaştırıldığında, İRH grubundaki değerlerde bir değişiklik saptanmaması sonuçların tutarlılığı açısından önemlidir. Benzer olarak, ketamin ile uyutulan sıçanlarla yapılan bir çalışmada, KAT aktivitesi iskemi-reperfüzyon uygulanan grupta kontrol grubuyla aynı çıkmıştır (74).

Sonuçta SOD ve KAT, SOR detoksifikasyonunda birbirini tamamlayan iki enzimdir: KAT SOD'un etkisi ile oluşan H_2O_2 'yi H_2O ve O_2 'e çevirir (9, 75, 76). Belli ki bu iki ardışık enzim sıçandaki iskemi-reperfüzyon sataşmasından ve verilen ilaçlardan benzer bir şekilde etkilenmektedir.

KAT gibi SOD'un etkisi ile oluşan H_2O_2 'yi H_2O ve O_2 'e çeviren diğer bir enzim GPO'dur; ancak bu enzim bu işlemi yaparken indirgenmiş glutatyonu kullanır. Bu reaksiyon

sonucunda glutasyon disülfide yükseltgenir ve glutasyon redüktaz enzimiyle tekrar glutatyona indirgenir; böylece vücutta glutasyon depoları korunmaya çalışılır (9, 75, 76). Çalışmamızda tiopental ile uyutulan sıçanlarda, GPO değerleri, İRH grubunda SK grubundan istatistiksel olarak düşük bulundu. Bu grupta MDA'nın yükselmesi ile bu son bulgu birlikte değerlendirildiğinde, İRH'nin patogenezinde önemli bir rolü olan SOR'un etkisiz hale getirilmesinde GPO enziminin önemli bir rolü olabileceği sonucu çıkar. Tiopental grubunun aksine, ketamin verilen sıçanlarda SK grubu ile İRH grubu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Aksi olarak, Akbaş ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ketamin anestezisi altında, sıçan gastrocnemius kasında iskemi-reperfüzyon uygulaması neticesinde MDA değerleri yüksek bulunurken GPO aktivitesi düşük bulunmuştur (77). Bu farklılığın sebebi kullanılan sıçan soyu veya farklı deney şartları olabilir: Çalışmamızda wistar-albino kullanılırken, diğer çalışmada sprague-dawley kullanılmıştır. Ketamin anestezisi uygulanan sprague-dawley sıçanlarındaki, çizgili kasta yapılan bir çalışmada, İRH grubunda MDA düzeyleriyle birlikte SOD, GPO ve myeloperoksidaz aktiviteleri de artmıştır (78). Farklı çalışmalarda, özellikle antioksidan sistemleri ilgilendiren ölçümlerdeki tutarsızlık, dokuların iskemi-reperfüzyon maruz kalma süreçlerinde patogenezin değişik fazlarına tekabül eden zamanlarda numune alınması ile ilgili, olabilir. Bazı dokularda antioksidan enzimler substrat sunumu sonucu aktivite artışı gösterirken, diğerleri aşırı SOR yüzünden aktivite kaybı gösterebilir ya da ara bir dönemde olup hiçbir değişiklik göstermeyebilir. Bu nedenle, antioksidan enzimlerin tek başına değil, SOR üretiminin dolaylı bir göstergesi olan MDA ile beraber ölçülüp değerlendirilmesi uygun düşer. Çalışmamızda, etomidat ile anestezi oluşturulan grupta, GPO değerleri, İRH grubunda SK grubundan istatistiksel olarak yüksek bulundu. Öte yandan, propofol uygulanan sıçanlarda, İRH grubundaki değerlerle SK grubundaki değerler arasında herhangi bir fark tespit edilmedi. Ketamin, etomidat ve propofol'ün MDA yükselmesini önleyip GPO düzeyini yükselterek ortaya koydukları yararlı etkiler, SOR miktarını azaltmalarına ve böylece GPO tükenmesini azaltmalarına ya da direkt olarak GPO stimülasyonuna bağlı olabilir.

Sonuç olarak, anestezik dozda verilen ketamin, etomidat ve propofol çizgili kası İRH'ye karşı korumaktadır. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara dayanarak, bu ilaçların etkilerini SOR miktarlarını azaltarak ortaya koydukları söylenebilir. Ancak, SOR miktarını nasıl azalttıkları konusunda kesin bir yargıya varmak zordur. Ancak GPO enziminin bu olayda aktif bir rolünün olması olasıdır.

Her ne kadar anestezik dozda verilen ketaminin çizgili kas İRH'de etkisini araştıran bir çalışma yoksa da, bizim çalışmamızda ketamin koruyucu etki göstermiştir. Sıçanda yapılan bir çalışmada, ketamin ile uyutulan hayvanlardan elde edilen plazma örneklerinde NO

düzeylerinin yüksek bulunduğu tespit edilmiş ve ketaminin NO üretimini tetiklediği sonucuna varılmıştır (79). NO'nun O_2^- ile reaksiyona girerek daha az toksik olan ONOO⁻ açığa çıkardığı ve bununda glutatyon ile birleşerek zararsız bir molekül olan S-nitrozoglutatyona dönüşebileceği hesaba katıldığında (1), ketaminin antioksidan etki mekanizmasının NO üzerinden oluşabileceği söylenebilir. Ayrıca yapısal NO sentaz enzimi (cNOS) aracılığıyla açığa çıkan NO'nun birçok patolojik olayda genelde koruyucu etki gösterdiği gerçeği de bu hipotezi destekler niteliktedir (80). Öte yandan indüklenbilir NO sentaz enzimi (iNOS) aktivitesi sonucu açığa çıkan NO'un ise zararlı etkilerinin olduğu da genel olarak kabul edilmektedir (80). Bununla ilişkili olarak, ketamin anestezisinin, endotoksemiye bağlı mide hasarında iNOS ekspresyonunu baskılayarak koruyucu etki yaptığı tespit edilmiştir (81). Bu mekanizmanın çizgili kasta geçerli olup olmadığı mevcut verilerle ileri sürülemez de, iNOS'un ürettiği yüksek miktardaki NO'un oksidan travmaya yol açabileceği ihtimali de göz ardı edilmemelidir. Üstelik iNOS'un çizgili kas İRH'deki zararlı etkisi deney hayvanlarında gösterilmiştir (82, 83). Dahası anestezik dozda verilen ketaminin nükleer faktör kapp (NF-KB) ve apoprotein1(AP1) gibi transkripsiyon faktörlerinin miktarını azalttığı da bulunmuştur (81). NF-KB, çizgili kas İRH'de önemli bir SOR kaynağı olan nötrofillerin dokuya migrasyonunu sağlayan birçok maddenin ve iNOS ekspresyonunu çekirdek düzeyindeki etkileri ile artıran bir maddedir ve ketamin rahatlıkla bunun üzerinden etki yapabilir (1). Ketaminin olası antioksidan etkisine alternatif bir yaklaşım, bu ilacın antioksidan etkileri olduğu gösterilen hem oksijenaz-1 enziminin miktarını arttırabilmesidir (81). Üstelik bu enzimin inhibisyonunun ketaminin yaptığı mide hasarına karşı koruyucu etkisini ortadan kaldırdığı aynı çalışmada gösterilmiştir (81). Bunların dışında ketaminin inflamasyonla ilgili çeşitli sitokinlerin (Tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-1beta, interlökin-6 gibi) sentezini azalttığı, çeşitli çalışmalarda, gösterilmiştir (81) ve bu sitokinlerin çizgili kas İRH'de rolü vardır (1).

Deney hayvanlarında olmasa da, propofol ile anestezi altına alınan hastalarda yapılan ve çizgili kasi konu alan bazı çalışmalar vardır. Bunlardan birinde, periferik arter operasyonu dolayısıyla turnike uygulanan hastalarda gerek plazma gerekse çizgili kas MDA düzeylerinin propofol ile uyutulan hastalarda izofloran ile uyutulanlara göre daha düşük bulunmuş ve yazarlar propofolün İRH'de koruyucu etkisi olduğunu ifade etmişlerdir (7). Propofolün *in vitro* deneylerde antioksidan etkisinin olduğu ve SOR ile reaksiyona girip fenoksil radikaline dönüştüğü dikkate alındığında, yukarıda işaret edilen MDA üzerindeki etkisini SOR miktarını azaltarak yapabileceği söylenebilir (7). Zira propofolün kimyasal yapısı bir antioksidan olan E vitaminine yakından benzemektedir (8). Hastalarda yapılan benzer bir çalışmada, propofol üç değişik protokolde verilerek İRH'deki etkisi araştırılmıştır (84). Çalışmada; birinci grupta

spinal anestezi yapılan hastalara propofol sedatif dozda verilmiş, ikinci grupta propofol ile sadece indüksiyon yapılmış ve idame halotan ile sağlanmış ve üçüncü grupta ise hem indüksiyon hem de idame propofol ile yapılmıştır (84). Sonuçta anestezi öncesi bazal değerlerle karşılaştırıldığında, turnikeden hemen önce ve 5 ve 20 dakika sonra alınan kan numunelerinde MDA değerleri ikinci grupta yüksek çıkarken, birinci ve üçüncü grupta ise düşük bulunmuştur (84). Ayrıca, SOD ve KAT değerleri ise ikinci grupta düşerken diğer ikisinde bazal değerlerle aynı kalmıştır; öte yandan GPO değerlerinde hiçbir değişiklik görülmemiştir (84).

Bütün bu bulgular dikkat alındığında, bizim çalışmamızda propofolün MDA düzeylerini düşürmesi antioksidan etkisi ile açıklanabilir. Üstelik, propofolün antioksidan kapasiteyi artırıcı etkisinin in vivo şartlarda sıçan eritrositlerinde, akciğerinde, karaciğerinde ve kalbinde spesifik olarak gösterilmiş olması (85), bu yargıyı destekler. Antioksidan kapasitedeki bu artışın ilacın SOR'dan elektron yakalamasına ve daha stabil bir ara ürüne dönüşmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (85). Ek olarak, eritrositlerin propofol etkisiyle, in vivo şartlarda artırılan antioksidan kapasitelerinin in vitro olarak da ortaya çıkması, antioksidan etkinin, belirli bazı aracı maddeler olmaksızın, ilacın direkt etkisine bağlı olduğunu desteklemektedir (85). Daha önce yapılan bazı çalışmalar, propofolün antioksidan enzimleri modifiye etmekten ziyade primer olarak SOR yakalayıcısı olarak hareket ettiğini önermektedir (86). Diğer taraftan propofolün glutasyon ile ilişkili antioksidan sistemleri modifiye ettiği diğer bazı çalışmalarda gösterilmiştir (87). Bizim çalışmamızda propofolün GPO aktivitesini koruması, ki bu enzim antioksidan etkisinde glutasyonu kullanır, bu son çalışmadaki bulguyla uyumludur. Propofolün çeşitli çalışmalarda ve bizim çalışmamızda gösterilen olumlu etkileri taşıyıcısı olan intralipide bağlı olamaz, çünkü bu maddenin antioksidan kapasitesinin olmadığı çeşitli deneylerde teyit edilmiştir (88, 89). Bu madde aynı zamanda etomidatın da taşıyıcısıdır ve aşağıda etomidat için bahsedilen etkilerden de sorumlu tutulamaz. Propofolün benzer yararlı etkilerine başka dokularda da rastlanmıştır: Sıçanda oluşturulan torsiyon/detorsiyon modelinde, propofol ile uyutulan sıçanlarda doku hasarının ve MDA düzeylerinin kontrole göre anlamlı olarak düşük çıktığı bulunmuştur (90). Benzer olarak sıçan bağırsak İRH'de propofolün hasarı, MDA, TNF α ve interlökin-6 düzeylerini karaciğer ve ileumda tiopental ile uyutulan gruba göre azalttığı gösterilmiş ve propofolün inflamasyonda önemli rolü olan bu sitokinler üzerinden etkisini, kısmen de olsa, meydana getirebileceği ifade edilmiştir (91). Çalışmamızda da kontrol grupları tiopental anestezisi altında oluşturulmuştur ve çizgili kas dokusunda SOR'a bağlı hasar oluşmuştur. Tiopentalin antioksidan etkisi olduğu söylene de (92), bizim çalışmamızda böyle bir etki görülmemiştir. Tiopentalin antioksidan etkisi ONOO⁻'e bağlı MDA üretiminden ziyade Fe²⁺'e bağlı MDA

üretiminde ortaya çıktığı göz önüne alındığında (92), çalışmamızda kullanılan çizgili kas dokusunda oluşturulan İRH'de Fe'den çok ONOO⁻'in lipid peroksidasyondan sorumlu olduğu söylenebilir. Nitekim, çalışmamızda İRH grubunda SK ile karşılaştırıldığında Fe ve Cu düzeylerinde bir farklılık ortaya çıkmaması, fenton reaksiyonunun ve buna bağlı zararın bu dokuda rolü olmadığı sonucunu ortaya çıkarır ve tiopentalin etkisiz kalmasını açıklar.

Çalışmamızda, etomidat ile anestezi altına alınan hayvanlardan elde edilen bulgular genel hatlarıyla ketamin ve propofol ile elde edilenlere benzerdi. Bu bulgular ışığında etomidatın antioksidan etkisinin olduğu söylenebilir. Ancak, etomidatın bu etkisini nasıl yapabileceği ile ilgili ipuçları çok kısıtlıdır; çünkü bu ilaçla yapılan çalışmalar neredeyse yok denecek kadar azdır. Aslında bu ilacın anestezi dozda İRH'de etkisini araştıran bir çalışma yoktur ve bizim çalışmamız bu anlamda yapılan ilk çalışmadır denilebilir.

Subanestezi dozda verilen anesteziğin İRH'ye etkileri

Bu ikinci grup deneylerde tiopental ile genel anestezi altına alınan sıçanlarda değişik anesteziğin sub-anestezi dozlarının etkisi incelendi. Bunun yapılmasındaki amaç, anestezi dozda yararlı bulunan bu ilaçların, klinikte tüm ameliyatlarda tercih edilmesinin mümkün olmayabileceği ve bu nedenle başka bir anestezi ajanla uyutulan hastalarda bu ilaçların sub-anestezi dozda verilerek koruyucu bir etkinin elde edilebilme ihtimali ve anesteziyi gerektirmeyen diğer İRH durumlarında kullanılabilme potansiyelidir.

Tiopental ile anestezi altına alınan grupta, SK grubuna kıyasla İRH grubunda yaklaşık iki kat yükselmiş olan MDA düzeyine, ketaminin subanestezi dozlarının etkisi incelendi. Sonuçta 3, 10 ve 30 mg/kg dozda ketamin verilen gruplarda MDA düzeylerinin yaklaşık olarak SK grubundaki düzeylere indiği görüldü. SOD düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, İRH grubunda SK grubunun yaklaşık yarısı kadardı. Ketamin kullanıldığı her üç dozda da SOD değerlerini giderek azalttı. Anestezi dozda benzer şekilde, lipid peroksidasyonu ve dolayısıyla hücre membran hasarı göstergesi olan MDA değerlerinin azalması, bu ilacın SOR düzeylerini azalttığı fikrini destekler. Ancak SOD'un kontrole göre daha da azalması, SOR'un miktarının azaltılmasında bu enzim üzerinden bir etkinin olmayacağı sonucu çıkarır. Benzer sonuçlara KAT ölçümlerinde de rastlandı ve ketaminin bu enzime olumlu yönde bir etki yapmadığı ortaya çıktı. SOD ve KAT'ın aksine, tiopental ile uyutulan farelerde, İRH grubundaki GPO değerleri SK'a göre yaklaşık yarı yarıya azalırken, İRH gruplarına ketamin verildiğinde ise GPO değerlerinde çok fazla artış gözlemlendi. Bu bulgular anestezi dozda verilen ketamin ile uyumludur ve GPO'nun SOR'un ortadan kaldırılmasında ketaminin etkisine aracılık edebileceği fikrini destekler. Sıçanda yapılan başka bir çalışmada, çizgili kas İRH'ye bağlı olarak seviyeleri artan MDA düzeyleri, bizim çalışmamızda olduğu gibi,

ketamin infüzyonu ile normale çevrilmiştir (6). Ancak bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak SOD, KAT ve GPO gibi SOR ile ilgili diğer parametrelere bakılmamıştır. Turnike manevrası altında artroskopik diz ameliyatı yapılan hastalarda yapılan başka bir çalışmada, sedatif dozda verilen ketaminin sinoviyal membran numunelerindeki MDA ve İRH'nin başka bir göstergesi olan hipoksantin düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir (93). Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular ışığında, açıkça görülmektedir ki, sub-anestezik dozda verilen ketamin bir şekilde SOR miktarını düşürmekte ve buna bağlı olarak da lipid peroksidasyonuna bağlı hasar azalmaktadır. Ketamin SOR konsantrasyonunu çeşitli mekanizmalarla etkileyebilir: 1) Direkt olarak SOR'u yakalayıp onları nötralize edebilir, 2) GPO enzimini stimüle ederek SOR miktarını azaltabilir, 3) İRH'de önemli bir SOR kaynağı olan nötrofilleri süprese edebilir. Birinci ihtimal ile ilgili olarak, Weiss ve arkadaşlarına göre, ketaminin sadece bu mekanizmayla etki etmesi, fenol içeren kimyasal yapısından dolayı, mümkün görünmemektedir (94). Öte yandan bizim çalışmamızın bulguları ikinci mekanizmanın, kısmen de olsa, geçerli olabileceğini telkin etmektedir. Nötrofil üzerinden olabilecek etkiye gelince, ketaminin koroner bypass greftlemesinde, in vitro ve in vivo şartlarda, nötrofil inhibisyonu yaptığı ve nötrofil kaynaklı SOR'u azalttığı gösterilmiştir (94, 95, 96). Benzer olarak, ketamin kobay kalbinde eksojen olarak verilen insan nötrofillerinin iskemi-reperfüzyon esnasındaki adhezyonunu azaltmıştır (97). Dahası sıçan mezenterinde ketaminin nötrofil adhezyonunu inhibe ettiği gösterilmiş ve bu etkinin sitokinle aktive edilen adhezyon molekülü olan E-selektin'in süpresyonu yoluyla olduğu iddia edilmiştir (98). Bu bulgulara dayanarak, sıçan çizgili kasında da ketaminin nötrofil süpresyonu yaparak lipid peroksidasyonunu azaltabileceği söylenebilir.

Sub-anestezik dozda verilen propofol, İRH grubundaki MDA değerlerindeki yükselmeyi anlamlı olarak geri çevirip azalttı. Benzer bir etki insanlarda yapılan klinik bir çalışmada da tespit edilmiştir: M.vastus lateralis'ten alınan örneklerde MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (99). Turnikeye maruz kalan hastalarda yapılan benzer bir çalışmada, sedatif dozda verilen propofolün etkileri İV verilen midazolam ile karşılaştırılmış ve propofolün plazmada kemiluminisens kullanılarak ölçülen O_2^- , H_2O_2 , HOCl ve OH^\bullet düzeylerini azalttığı saptanmıştır (100). Bu son çalışmanın öne çıkan özelliği, çok düşük doz propofolün de yeterli etki gösterebildiğinin saptanmasıdır ki bu, bizim çalışmamızda da düşük doz propofolün etkili olmasıyla örtüşür bir bulgudur. Değişik çalışmalarda, propofolün antioksidan etkisini ortaya çıkarabilen dozları büyük farklılık göstermektedir. Ancak, değişik doz düzeylerinde ilacın etkili olabilmesi onun kullanım alanını arttıran bir özellik kazanmasını sağlar. Bu şekilde başka anestezik ilaçlarla anestezi altına alınması gereken hastalarda, İRH söz konusu olduğunda, propofol gibi geniş bir doz

spektrumunda etkili olabilen ilaçların kullanılması mümkün olabilir. MDA değerlerinde ortaya çıkan bu değişikliklerin yanında, bizim çalışmamızda, propofol azalmış olan GPO düzeylerini de fazlasıyla geri çevirdi; öte yandan SOD ve KAT üzerindeki etkiler ketamin ile benzerdi. Her ne kadar GPO aktivitesini düşürse de, propofolün in vitro ortamda beyin, karaciğer gibi organlarda endojen glutatyon düzeylerini destekleyen glutatyon redüktaz ve glutatyon transferaz enzimlerinin aktivitesini arttırmıştır (101). Bu bulgular ve bizim çalışmamızda propofolün GPO aktivitesini düzeltici etkisi birlikte değerlendirildiğinde, bu ilacın antioksidan etkisinin bir kısmının glutatyon sistemi üzerinden olabileceği iddia edilebilir. Ayrıca propofolün lipid peroksidasyonunu azalttığı in vitro yöntemlerle direkt olarak tespit edilen çalışmada, propofolün bu etkiyi, Fe tuzuyla lipid peroksidasyonunun sağlandığı test ortamına, hem önce hem de sonra verilmesi durumlarında da gösterilmiştir (101). Bunun anlamı bu ilacın iki yönlü etkisinin olabileceğidir: 1) Propofol oksidatif ataktan önce verildiğinde koruyucu etki gösterebilir ki bu etkisi daha çok glutatyon sistemini aktive etmesine bağlı olabilir (ortamda henüz SOR yok), 2) ilaç oksidatif ataktan sonra verildiğinde ise ortamda bulunan SOR'u temizleyerek etki edebilir. Propofolün bu olası iki etki mekanizmasının yanında, İRH'de önemli bir yeri olan nötrofil migrasyonu ve bu hücre kaynaklı SOR'un üzerinden de etkisi ortaya çıkabilir. Çalışmamızda propofolün SOR'a bağlı lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA'yı düşürmesi, ilacın nötrofil migrasyonunu önlemesine ve böylece nötrofil kaynaklı SOR miktarını azaltmasına bağlı olabilir. Nitekim, insan umbilikal arter hücrelerde in vitro yapılan bir çalışmada, propofolün nötrofilin endotele adhezyonundan sorumlu olan P-selektin ekspresyonunu azalttığı belirlenmiştir (102). Ancak, SOR'un P-selektin ekspresyonuna yol açabilmesi, propofolün öncelikle SOR miktarını azaltıp daha sonra dolaylı olarak P-selektin ekspresyonunu azaltabileceği ihtimalini önümüze getirir. Literatürde, deney hayvanlarında çizgili kasta sub-anestezik dozda propofolün etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır; sadece hastalarda yapılan kısıtlı çalışmalar bulunmaktadır. Öte yandan, çizgili kas dışındaki bazı dokularda görülen İRH'ye propofolün bu dozlarda etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Sıçan testisinde yapılan bir İRH modelinde (torsiyon/detorsiyon) 50 mg/kg İP verilen propofol MDA düzeylerini düşürmüştü ve ayrıca patolojik hasarı düzeltmiştir (103). Ayrıca İRH'ye bağlı olarak dokudaki KAT aktivitesi artarken, GPO aktivitesi değişmemiştir ve propofol KAT aktivitesini azaltmıştır (103). Bizim çalışmamızda İRH sonrası KAT aktivitesi değişmezken, GPO aktivitesi ise azalmıştır. Belli ki farklı antioksidan sistemlerin bu olaya katkıları dokudan dokuya değişebilmektedir; testiste KAT ön plana çıkarken, bizim dokumuzda GPO daha aktif rol almaktadır. Propofolün sub-anestezik dozlarda, sıçan akciğerinde oluşturulan İRH'de ve çizgili kas İRH'ye bağlı olarak oluşan uzak organ hasarında (akciğerde) yararlı olduğu

gösterilmiş ve son çalışmada ayrıca dokuda nötrofil infiltrasyonun göstergesi olan myeloperoksidaz aktivitesinin propofol ile azaltıldığı da saptanmıştır; bu nedenle propofolü lökosit infiltrasyonunu azaltıp bu hücrelerden kaynaklı SOR miktarını azaltarak etkili olabileceği söylenmiştir (104, 105). Sıçanda intestinal İRH'ye bağlı olarak meydana gelen doku hasarı, artmış MDA, NO ve endotelin-1 düzeyleri ve azalmış SOD aktivitesi propofol tarafından normale çevrilmiştir. Ayrıca, MDA, NO ve endotelin-1 arasındaki pozitif korelasyon lipid peroksidasyonundan bu üç bileşenin sorumlu olduğunu düşündürmüştür (105). İNOS aracılığıyla aşırı miktarda üretilen NO, özellikle oksidan stresin fazla olduğu şartlarda, İRH'de zararlı olabilir; bu nedenle, yukarıdaki bulgu da dikkate alındığında, propofol iNOS inhibisyonu yaparak etki gösterebilir. Ancak propofolün etkisi ile ilgili bu varsayımı çizgili kasta denetleyecek parametrelere bizim çalışmamızda veya başka bir çalışmada bakılmamıştır ve bu nokta ileri çalışmaların gereğine işaret eder. Öte yandan, propofolün iNOS ekspresyonunu lipopolisakkarid ile aktive edilen makrofajlarda inhibe ettiği gösterilmiştir (105, 106, 107). Endotelin-1'in $O_2^{\cdot-}$ 'nu açığa çıkardığı gerçeğinden hareketle, propofolün MDA'yı, endotelin-1 düzeyini azaltarak, düşürebileceği aynı çalışmada iddia edilmiştir (105). Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerle, bu ihtimali yadsımamakla birlikte, benzer bir mekanizmanın olabileceğini söylemek imkansızdır. Görüldüğü gibi propofolün antioksidan etkisinden çeşitli mekanizmalar sorumlu olabilir. Antioksidan yönde çalışan bir enzim olan hem oksijenaz-1'in de propofolün etkisinden kısmen sorumlu olabileceği sıçanda yapılan ve böbrekte oluşturulan bir İRH modelinde mRNA ve protein ekspresyonu üzerinden gösterilmiştir (108). Dahası, kültür astrositlerinde ONOO⁻'e bağlı DNA hasarının ve apoptozisin propofol tarafından hem oksijenaz-1 aracılığıyla azaltıldığı gösterilmiştir (109). Koroner bypass ameliyatı geçiren hastalarda yürütülen bir çalışmada, propofolün infüze edildiği hastalarda, reperfüzyon sonrası ortaya çıkan MDA yükselmesi SF infüze edilen gruba göre düşük bulunmuştur; ayrıca, sistemik inflamasyondan ve nötrofil adhezyon moleküllerinin sentezinin arttırılmasından sorumlu olan interlökin-6 düzeyleri de propofol alan grupta düşük ve anti-inflamatuar gibi çalışan interlökin-10 düzeyleri ise yüksek bulunmuştur; ancak tüm bu bulgular anlamlı bir nötrofil fonksiyonu ile ilişkilendirilememiştir (110).

Değişik dozlarda etomidat uygulanan İRH gruplarında MDA düzeyi SK grubuyla eşdeğer, İRH'ye göre ise azalmış olarak tespit edildi. İRH grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmış olan SOD düzeyi etomidatın her üç dozuyla daha da azaldı. Etomidat KAT değerlerine de bir etki yapmadı; sadece 2.5 mg/kg etomidat uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme saptandı. Öte yandan İRH grubunda azalmış olan GPO değerleri etomidat tarafından tamamıyla normale çevrildi. Sonuç olarak etomidat çizgili

kası İRH'ye karşı korumaktadır. Bunu yukarıda bahsedilen çeşitli yollarla yapabilir. Ne yazık ki etomidat ile çizgili kasta yapılan herhangi bir çalışmaya literatür taranmasında rastlanmadı. Diğer dokularda da çok az çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birinde etomidat, kalpte nötrofil adezyonunu önlemede diğer bazı anesteziğin aksine başarısız olmuştur (97). Etomidat ile in vitro şartlarda karaciğer ve beyinde yapılan bir çalışmada, genelde etkisiz bulunsa da, test ortamına 60 dakika gibi görece erken eklendiğinde, bu ilaç lipid peroksidasyonunu azaltmıştır (101). Bizim çalışmamızda etomidat reperfüzyondan 15 dakika önce verilmiştir; reperfüzyonun 2 saat olduğu ve bu sürenin sonunda alınan numunelerden MDA düzeylerinin ölçüldüğü dikkate alındığında, ilacın yaklaşık 2 saat dokuyla temasta kaldığı ortaya çıkar. Bu son durum, yukarıdaki çalışmada etomidatın etkili olabilmesi için gerekli olan daha uzun inkübasyon süresiyle uyumluluk gösterir. Ön-beyinde oluşturulan bir iskemi modelinde, etomidat perfüzyonu yapılan sıçanlarda iskemiye bağlı hasarın, özellikle hipokampus bölgesinde, anlamlı olarak daha az olduğu sonucuna varılmıştır (111). Diabetes mellitusun SOR üzerinden nörodejeneratif etkiler yaptığı bilgenden yola çıkılarak yapılan başka bir hayvan çalışmasında, diabetes mellitus oluşturulmuş sıçan modelinde, etomidatın ilacın taşıyıcısı olan %10 lipid solüsyonu verilen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, beyindeki yükselmiş olan MDA, ksantin oksidaz ve nitrit düzeylerini azalttığı ve düşen glutatyon miktarlarını ise yükselttiğini bulunmuştur (112). Ancak etomidatın beyinde oluşturduğu bu yararlı etkinin mekanizması, oksidan stres ile ilişkileri olduğu düşünülen glutamat ve GABA gibi bazı nörotransmitterler üzerinden gibi görünmektedir. O nedenle beyindeki bu spesifik etkinin çizgili kas gibi diğer dokulara, özellikle etki mekanizması açısından, uyarlanması çok da olası değildir. Benzer bir çalışmada akut spinal kord travmasına maruz bırakılan sıçanlarda yapılmıştır ve etomidatın artmış olan MDA, NO ve ksantin oksidaz düzeylerini normale indirdiği ve azalmış olan glutatyon düzeylerini yükselttiği tespit edilmiştir (113). NO, O₂⁻ ile reaksiyona girip toksik bir radikal olan ONOO⁻'e dönüşerek oksidatif strese neden olduğundan, etomidat tarafından NO'nun seviyesini azaltılması dokuyu koruyucu etkisine katkıda bulunabilir ve bu etki mekanizması çizgili kasta da geçerli olabilir.

Anesteziğin ilaçların biyo-elementler üzerine etkileri

Yukarıda oksidan ve antioksidan sistemler üzerindeki etkileri tüm detayları ile tartışılan ketamin, propofol ve etomidatın etki mekanizmalarına biraz daha ışık tutmak amacıyla, bu ilaçların çeşitli biyo-elementler üzerindeki etkileri araştırıldı. Bu amaçla İRH'nin fizyopatogenezinde önemli bir yer tutan SOR'a olumlu ya da olumsuz katkılar olabilecek Zn, Fe, Cu ve Se mercek altına alındı.

Zn çeşitli birçok hücre fonksiyonu için gerekli temel bir mineraldir ve yüzlerce enzim ve proteinin yapısına girmektedir (114, 115). Bu elementin eksikliğinde, insanlarda özellikle yaşlı grupta oksidatif stresin arttığı bilinmektedir (116, 117, 118). Öte yandan Zn'nun antioksidan özelliği yanında oksidan özelliği de, vücuttaki konsantrasyonuna bağlı olarak, bulunmaktadır (114). Zn'nun, etyopatogenezinde SOR'un bulunduğu alzheimer, diabetes mellitus, kalp hastalıkları ve ateroskleroz gibi birçok hastalıkta koruyucu etkileri olduğu gözlenmiştir (114, 115, 118, 119). Açıkça görülmektedir ki Zn'nun organizmanın SOR miktarını belli bir dengede tutan sistemlere etkisi vardır. İRH'nin etyopatogenezinde SOR'un önemli bir yer tuttuğu düşünüldüğünde, Zn'nun bu olayda da rolünün olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda, tiopental ile genel anestezi uygulanan sıçanlarda, Zn değerleri İRH grubunda SK grubundan daha düşük bulundu. Antioksidan özellikleri olan Zn'nun iskemi-reperfüzyon hasarında azalması, İRH'de tespit edilen MDA yükselmesinin altında yatan sebeplerden biri olabilir. Zn'nun azalmasıyla çizgili kas dokusunda bulunan SOR miktarı artınca membran hasarı belirginleşebilir. Eksojen olarak verilen Zn'nun da İRH'ye karşı çizgili kasta, testiste ve gözde koruyucu etki sağladığı kayda alındığında, endojen rezervlerin bir şekilde tükenmesi bu sürece olumsuz yönde katkı yapabilir (14, 120, 121). Öte yandan, anestezi ve sub-anestezi dozda ketamin, propofol ve etomidat verilen deney hayvanlarında, İRH grubundan elde edilen değerler SK grubundakilerden istatistiksel olarak düşük bulundu. MDA düzeylerini normale çeviren bu ajanlar Zn düzeylerini de normale çevirirdi, o takdirde bu ilaçların koruyucu etkilerinin antioksidan Zn'yu yükselterek yaptıkları yorumu çıkabilirdi. Ancak Zn'nun yükselmesi bir yana düzeylerinin daha da düşmesi, bu ilaçların yararlı etkilerinin endojen Zn'ya etki etmeden meydana geldiğini göstermektedir. Her ne kadar çalışmamızda kullanılan ilaçlar, antioksidan etkilerini Zn üzerinden meydana getirmeseler de, endojen Zn'nun İRH'nin fizyopatogenezine katkısının lehine elde edilen bulgular dikkate değerdir. Neticede İRH'ye bağlı hasarla birlikte dokudaki Zn düzeyleri azalmaktadır; bu Zn'nun bu olayda antioksidan yönde çalışabileceğinin dolaylı bir kanıtı olarak değerlendirilebilir. Zn bu etkisini değişik mekanizmalarla yapabilir:

- 1) endojen SOR üretiminin kısıtlanması (122, 123),
- 2) SOD gibi antioksidan enzimlerin aktive edilmesi (14, 122),
- 3) proteinlerdeki sülfidril gruplarının korunması (124),
- 4) Fe/Cu gibi geçiş elementlerine bağlı SOR üretiminin azaltılması (H_2O_2 'den OH^{\cdot}) (124),
- 5) antioksidan etkili metalloproteinin ekspresyonunun artırılması (115).

Bu mekanizmaların bizim dokumuzdaki geçerliliği, aşağıda sırasıyla çalışmamızdan elde edilen veriler ve literatür bilgileri ile uyumlu bir şekilde irdelenmiştir.

1) Endojen SOR üretiminin kısıtlanması: Zn'nun eritrosit membranında ksantin/ksantin oksidaz kaynaklı lipid peroksidasyonunu önlediği (123) ve bu enzimin de iskelet kasında SOR üretiminin önemli kaynaklarından biri olduğu (Zn) düşünüldüğünde, bu mekanizmanın bu dokuda geçerli olabileceği söylenebilir.

2) SOD gibi antioksidan enzimlerin aktive edilmesi: SOD memelilerde SOR'a karşı çalışan ilk savunma mekanizmalarından biridir ve sitoplazmada bulunan tipi en fazla bulunanıdır; bu tipi yapısında Cu/Zn bulunan bir prostetik grup içerir ve Zn metali bu enzimin yapısı için vazgeçilmezdir (125). Bu çalışmada gözlenen ve İRH'ye bağlı olarak dokuda meydana gelen hücre zararı, SOD miktarında meydana gelen düşmenin altında yatan sebep olabilir ve enzim aktivitesindeki bu düşme azalmış Zn düzeylerinin nedeni olabilir. Tersinden düşürsek, primer olay Zn azalması olabilir ve bunun neticesinde SOD enziminde bir fonksiyon kaybı olabilir. Çalışmamızda tespit edilen SOD aktivite azalması istatistiksel anlamlılık sınırının altında kaldığı için, bu ilişki ancak kısmen olabilir. Zn eksikliğine maruz bırakılan deney hayvanlarında, şaşırtıcı bir biçimde, bu enzimin aktivitesinin arttığı tespit edilmiş ve bunun Zn eksikliğine bağlı olarak oluşan oksidatif strese cevaben gelişen bir kompensatuar bir mekanizma olduğu ifade edilmiştir (125, 126). Öte yandan, Zn düzeyleri düşük olan obez hastalarda Cu/Zn-SOD aktivitesinin azalmış olduğu tespit edilmiştir (125).

3) Proteinlerdeki sülfidril gruplarının korunması: Protein sülfidril gruplarının korunması daha çok bazı enzimlerin oksidasyona dirençli hale getirilmesi ve aktivitelerinin korunması ile ilgilidir. Ancak, antioksidan enzimlerle Zn arasında bu anlamdaki bir ilişkinin varlığını bildiren bir çalışma yoktur (123).

4) Fe/Cu gibi geçiş elementlerine bağlı SOR üretiminin azaltılması: Bu mekanizmanın sıçan iskelet kası İRH modelinde geçerli olamayacağı, kesin olmamakla birlikte, belirtilebilir; çünkü çalışmamızda İRH grubunda Fe/Cu değerleri Zn değerlerindeki düşmeye paralel bir seyir izlememişlerdir. Bu bulgu da sıçan iskelet kasında bu elementlere bağlı SOR üretiminin olmadığını ve endojen Zn'nun bu mekanizma üzerinden koruyucu etki gösteremeyeceğini telkin eder. Öte yandan Zn'nun geçiş elementlerin bağlı SOR üretimini engellediği birçok dokuda gösterilmiştir (123). Fe ve Cu dışında, nikel ve kobalt da H₂O₂'den OH[•] üretimine yol açmaktadır (123); bu nedenle belkide bizim dokumuzda bu elementler rol almaktadır.

5) Antioksidan etkili metalloproteinin ekspresyonunun artırılması: Metalloproteinin ekspresyonunun artırılması ile endojen Zn arasındaki bir ilişkinin varlığı ileri çalışmaları gerektirmektedir ve çalışmamızdan elde edilen verilerle bu enzimin rolü hakkında bir yargıya varılamaz.

Zn'nun yanında diğer biyo-elementlerin de İRH'de katkısının olabileceği düşüncesiyle farklı moleküllerin de düzeylerine bu çalışmada bakıldı. Bu ölçümlerin yapılmasına temel oluşturan önemli bir etken fenton reaksiyonuydu: İRH gibi patolojik durumlarda açığa çıkan SORlardan biri olan O_2^- SOD tarafından hızlı bir şekilde H_2O_2 'e çevrilir; bu dönüşümün antioksidan ve pro-oksidan olan zıt yönlü iki sonucu vardır (124). Antioksidan bir etki olarak kabul edilmesinin temeli şunlardır: Öncelikle H_2O_2 O_2^- 'e göre membranlardan geçişe daha elverişli bir moleküldür ve hızla distribüsyona uğrayarak hücredeki konsantrasyonu azalır ve ayrıca bu molekül GPO ve/ya da KAT tarafından hızla suya dönüştürülerek etkisiz hale getirilir (125). Eğer GPO ve KAT SOD ile uyumlu çalışmazsa, H_2O_2 fenton reaksiyonu ile daha toksik olan OH^- radikale çevrilir; fenton reaksiyonunda etkili olan iki element Fe ve Cu'dur (127, 128). Çalışmamızda, Zn'nun aksine, tiopental ile uyutulan gruplara İRH uygulandığında, Cu ve Fe değerlerinde SK ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farklılık olduğu gözlemlendi: doğal olarak ketaminin ve diğer ilaçların bu elementlere herhangi bir etkisi oluşmadı. Bu bulgular fenton reaksiyonunun sıçan İRH modelinde aktif olmadığını göstermektedir. GPO aktivitesinin azalması, bu enzimin aktif olarak çalıştığını ve neticede tükendiğini, böylece fenton reaksiyonu için gerekli substratı (H_2O_2) ortadan kaldırdığı fikrini desteklemektedir. Sonuç olarak, bu ilaçların faydalı etkilerinin fenton reaksiyonu ile ilişkili olsun ya da olmasın Cu veya Fe üzerinden olmamaktadır. Bu bulguların aksine, desferoksamin ve apotrasferrin gibi Fe şelatörleri verilen dokularda İRH'nin azaldığı ve dolayısıyla fenton reaksiyonu ile H_2O_2 'den oluşan OH^- 'nin bu olaya katkısının olduğunu düşündüren bulgular çizgili kastaki bazı modellerde tespit edilmiştir (21). Ayrıca, fenton reaksiyonu sonucu oluşan OH^- 'nin lipid peroksidasyon yaparak membran hasarına neden olduğu, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyleri ölçülerek değerlendirilmiş ve desferoksaminin MDA düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir (22).

Son olarak, antioksidan potansiyeli olan ve GPO'nun yapısına giren Se elementi ölçümleri yapıldı. Ne yazık ki bu element dokuda hiç tespit edilemedi. Oysaki GPO düzeylerinde, çalışmamızda ortaya çıkan belirgin değişiklikler, Se miktarlarında da benzeri farklılıkların gözlenmesi beklentisini doğurmaktaydı. Ancak bu elementin ölçülememesinin sebebi, kullanılan atomik absorpsiyon cihazının ölçüm duyarlılığının altındaki bir Se konsantrasyonunun bu dokuda söz konusu olmasına bağlı olabilir. Bundan dolayı Se düzeylerinde, çok düşük bir konsantrasyon aralığında, gruplar arasında bir farklılığın bulunma ihtimali tamamıyla dışlanamaz.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen bulgular çerçevesinde, ketamin, propofol ve etomidatın hem anestezi dozda hem de sub-anestezi dozda verildiklerinde İRH'ye karşı koruyucu etkiler gösterdiği ifade edilebilir. Bu ilaçların geniş bir doz aralığında etkili olması, bunların anestezi altında ya da diğer durumlarda maruz kalınan İRH durumlarında yaygın bir kullanım alanı bulmalarına yol açabilir. Çalışmamızda ölçülen parametreler göz önüne alındığında, bu ilaçların temel olarak SOR üzerinden etkilerini meydana getirdikleri söylenebilir. Ancak, etki mekanizmasının tam olarak saptanması bu verilerle mümkün görünmemektedir. Yine de bu ilaçların etki mekanizmasında Zn, Fe, Cu ve Se gibi elementlerin rol almadığı söylenebilir. Öte yandan Zn'nun İRH fizyopatogenezinde bir şekilde rolü olduğu da ortadadır. Belirli endikasyonlar için ilaç geliştirilirken, insanlarda yapılan klinik ilaç çalışmalarından önce, klinik öncesi hayvan araştırmaları ile aday ilaçların potansiyel etkileri değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, İRH modeli oluşturulan sıçanlarda, araştırma ilaçlarımızın etkisi incelenmiştir. Her ne kadar ilaçların etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamadıysa da, İRH'ye karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Zira ilaç geliştirilmesinde, tedavi edilmesi ön görülen patolojide, araştırma ilaçlarının efikasitelerinin gösterilmesi birinci önceliktir; etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması klinik öncesi dönemde, klinik araştırma döneminde ve hatta ilaç ruhsatlandırılıp pazarlamaya başlandıktan sonraki dönemde yapılabilir. Bu yönüyle çalışmamızda etkili bulunan bu ilaçların, insanlarda da kullanım alanı bulabilmesi için bir dizi klinik ilaç araştırması yapılması gerekmektedir. Unutulmaması gereken bir nokta, bu çalışmaları yaparken, sadece biyokimyasal parametreler değil, ayrıca klinik uç-noktalar da değerlendirilerek ilaçların gerçekten yararlı olduklarının kanıtlanmasına odaklanılmasıdır. Aksi takdirde, bu ilaçların İRH'ye yol açan klinik durumlarda klinik kullanıma girmesi sağlanamayacak ve İRH gibi hastaları olumsuz etkileyen bir süreçten muzdarip hastalara yeni tedavi seçenekleri sunulması gecikebilecektir.

KAYNAKLAR

- 1-Ergün Y: Çizgili kas iskemi-reperfüzyon hasarı ve nitrik oksit ile ilişkisi. Arşiv-2006; 15; 133-157
- 2-Kato R, Foex P: Mocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anesth* _2002; 49: (8): 777-791
- 3-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: 1275-1287
- 4-Chang ML, Yang J, Kem S, ve ark: Nicotinamide ad Ketamine reduce infarct volume and DNA fragmentation in rats after brain ischemia and reperfusion. *Neurosci Let* -2002; 322: 137-140
- 5-Fukuda S, Murakawa T, Takeshita H, ve ark: Direct effects of ketamine on isolated canine cerebral and mesenteric arteries. *Anesth Analg*-1983; 62: 553-558
- 6-Salman AE, Dal D, Salman MA, ve ark: The effect of ketamine on acute muscular ischemia reperfusion injury in rats. *Eur J Anesthesiol*- 2005; 22: 712-716
- 7-Kahraman S, Kılınç K, Dal D, ve ark: Propofol attenuates formation of lipid peroxidases in tourniquet induced ischemia-reperfusion injury. *Br J Anesth*- 1997; 78; 279-281
- 8-Aldemir O, Çelebi H, Çevik C, ve ark: The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischeia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anesthesiol Scan*- 2001; 45: 1221-1225
- 9-Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins-Pathologic Basis of Disease, Fifth edition, W.B. Philadelphia Pennsylvania: Saunders Company-1994; 1:34
- 10-Kouchoukos N, Blackstone E, Doty D, ve ark: Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, Third edition, Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone- 2003; 131-153
- 11-Lindsay T, Romaschin A, Walker PM: Free radical mediated damage in skeletal muscle. *Microcirc Endothelium Lymphatics*- 1989; 5: 157-170
- 12-Hearse DJ, Humphrey RM, Chain EB: Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium arrested rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* -1973; 5: 395-407
- 13- Wright JG, Fox D, Kerr JC, ve ark: Rate of reperfusion blood flow modulates reperfusion injury in skeletal muscle. *J Surg Res*- 1988; 44; 754-763
- 14-Atahan E, Ergün Y, Kurutaş EB, ve ark: Ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle is attenuated by zinc aspartat. *J Surg Res*- 2007; 137:109-116

- 15-Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, ve ark: Inflammatory responses to ischaemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*-1998;179:169-187
- 16-Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* -1994; 81: 637-647
- 17-Lin E, Lowry SF, Calvano SE: Principles of Surgery, 7th Edition, Mc Graw-Hill-1999; Vol I: 13-32
- 18-Semenza GL: Cellular and molecular dissection of reperfusion injury ROS within and without. *Circ Res*-. , 2000; 39:1529-1542
- 19-Rubin BB, Romaschin AD, Walker PM, ve ark: Mechanisms of postischemic injury in skeletal muscle: Intervention strategies. *J Apl Physiol*- 1996; 80: 369-387
- 20-Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, ve ark: The role of oxygen derived free radicals in Ischemia induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ res*- 1985; 57: 599-600
- 21-Smith JK, Carden DL, Grisham MB, ve ark: Role of iron in postischemic microvascular injury. *Am J Physiol*- 1989; 256:,1472-1477
- 22-Fantini GA, Yoshioka T. Desferoxamine prevents lipid peroxidation and attenuates reoxygenation injury in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* -1993;264: 1953-1959
- 23-Beckman JS, Beckman TW, Chen J, ve ark: Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial cell injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* -1990;87: 1620-1624
- 24-Rubin BB, Smith A, Liauw S, ve ark: Complement activation and white cell sequestration in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* -1990; 259:,525-531
- 25-Belkin M, Wright JG, Hobson RW: Iloprost infusion decreases skeletal muscle Ischemia-reperfusion injury. *J Vasc Surg*-1990; 11: 77-83
- 26-Hayes G, Liauw S, Smith A, ve ark: Exogenous magnesium chloride-adenosine triphosphate administration during reperfusion reduces the extent of necrosis in previously ischemic skeletal muscle. *J Vasc Surg*- 1990; 11: 441-448
- 27-Carden DL, Smith JK, Korthuis RJ: Neutrophil mediated microvascular dysfunction in postischemic canine skeletal muscle. *Circ Res*- 1990; 66: 1436-1444
- 28-Korthuis RJ, Grisham MB, Granger DN: Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol*-1988; 254: 823-827
- 29-Rubin BB, Chang G, Liauw S, ve ar: Phospholipid peroxidation depletion and remodeling in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* -1992; 263: 1695-1702
- 30-Rubin BB, Smith A, Tittley J, ve ark: A clinically applicable method for long term salvage of postischemic skeletal muscle. *J Vasc Surg*- 1991; 13; 53-63

31-Bevilacqua MP, Sengel S, Gimbrone MA, ve ark: Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science Wash DC* -1989; 243: 1160-1165

32-McEver RP: Selectins: novel adhesion receptors that mediate leukocyte adhesion during Thromb Haemostasis -1991; 65: 223-228

33-Kishimoto TK: A dynamic model for neutrophil localization to inflammatory sites. *J Natl Inst Health Res* -1991; 3: 75-77

34-Sengelov H, Kjeldsen L, Diamond MS, ve ark: Subcellular localization and dynamics of Mac-1 (alpha m beta 2) in human neutrophils. *J Clin Invest* -1993; 92: 1467-1476

35-Smith CW: Molecular determinants of neutrophil activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* -1990; 2: 487-499

36-Wesselcouch R, Goldman G, Paterson IS, ve ar: Effect of in vivo inhibition of neutrophil adherence on skeletal muscle function during Ischemia in ferrets. *Am J Physiol* -1991; 261: 1178-1183

37-Petresak PF, Liauw S, Romaschin AD, ve ark: Salvage of postischemic skeletal muscle by monoclonal antibody blockade of neutrophil adhesion molecule CD18. *J Surg Res* -1994,;56:512-513

38-Jerome SN, Dore M, Paulson JC, ve ark: P-selectin and ICAM-1-dependent adherence reactions: role in the genesis of postischemic no-reflow. *Am J Physiol*-1994; 266: 1316-1321

39-Seekamp A, Warren JS, Remick DG, ve ark: Requirements for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in limb Ischemia/reperfusion injury and associated lung injury. *Am J Pathol*- 1993; 143: 453-463

40-Engels W, Van Bilsen M, DeGroot MTM: Ischemia and reperfusion-induced formation of eicosanoids in isolated rat hearts. *Am J Physiol*- 1990; 258: 1865-1871

41-Lehr HA, Guhlmann A, Nolte D, ve ark: Leukotriens as mediators in Ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J Clin Invest*- 1991; 87: 2036-2041

42-Goldman G, Welbourn R, Paterson IS, vark: Ischemia-induced neutrophil activation and diapedesis is lipoxygenase dependent. *Surgery St Louis*- 1990; 107: 428-433

43-Carden DL, Korthuis RJ. Role of leukotriene B4 in postischemic skeletal muscle microvascular dysfunction. *FASEB J* -1991; 5: 893

44-Ascer EM, Gennaro M, Cupo S, ve ark: Do cytokines play a role in skeletal muscle Ischemia and reperfusion? *J Cardiovasc Surg*- 1992; 33: 588-592

- 45-Seekamp A, Mulligan MS, Till GO, ve ark: Requirements for neutrophil products and L-arginine in Ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol* -1993; 142: 1217-1226
- 46-Nakazawa H, Genka C, Fujishima M: Pathological aspects of active oxygen free radicals. *Jap J Physiol* -1996; 46: 15-32
- 47-Fleming J, Miguel J, Econimos A: Is cell aging caused by respiration dependent injury to the mitokondrial genome. *Gerontol*- 1982; 28-44
- 48-Jugdutt BI: Nitric oxide and cardioprotection during Ischemia-reperfusion. *Heart Failure Reviews* -2002; 7: 391-405
- 49-Ferdinandy P, Schultz R: Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial Ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol*- 2003; 138: 532-543
- 50-Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, ve ark: Biomarkers of free radikal damage applications in experimental animals and humans. *Free Radic Biol Med* -1996; 26: 202-226
- 51-Ertan T, Soran A, Kılıç M, ve ark: Kan MDA ve total antioksidan seviyesinin (TAS) önemi. *Cerrahi Tıp Bülteni*- 2001; 24:154-167
- 52-Storz G, Imlay JA: Oxidative stres. *Cur Opin Microbiol*-1992:188-194
- 53-Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*-1995; 41: 1819-1828
- 54-Girotti AW: Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* -2000; 3: 1529-1542
- 55-Johnson F, Giulivi C: Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Mol Aspects Med*-2005; 26: 340-352
- 56-Beutler E: Red cell metabolism. A manuel of biocemical methods. New York: In Grune and stratton- 1973;74 ,
- 57-Kurokawa T, Kobayashi H, Nonami T, ve ark: Mitokondrial glutathione redox and energy producing function during liver ischemia and reperfusion. *J Surg*- 1996; 66: 1-5
- 58-Faraji B, Kang HK, Valentine JL: Methods compared for determining glutathione peroxidase activity in blood. *Clin chem* -1987; 33: 539-543
- 59-Anderson ME: Glutathione an overview of biosynthesis and modulation. *Chem Biol Interact*- 1998;111: 1-14
- 60-Stein HJ, Oosthuizen MMJ, Hinder RA, ve ark: Oxygen free radicals and glutatyone in hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Surgery* -1991; 50: 398-402
- 61-Bergmayer J, Grabl M: Methods of enzymatic analysis-1983;190-302

62-Floyd R. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. FASEB J-1990; 4: 2587-2597

63-Mc Cord J: Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. N Eng J Med -1985; 312: 159-163

64-Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengesi etkileyen koşullar. Klinik gelişim-1998;11: 336-341

65-Kayhan Z: Klinik anestezi, 3. baskı, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.-, 2004;3:1-7.

66-Morgan Edward G,Jr: Mikhail S.Maged, Murray J.Michael. Clinical Anesthesiology third edition, Lange Medical Books/ McGraw-Hill Medical Publishing Division,-2004;3: 139-145

67-Katzung Bertram G: Basic Clinical Pharmacology 8.edition, Lange Medical Books/Mc Graw-Hill,Medical Publishing Division. United States of America- 2001;8:419-425.

68-Stoelting R: Pharmacology and physiology in Anesthetic Practice 3. edition Lippincott Williams & Wilkins A Wolters Kluwer Company, Philadelphia, Pennsylvania-1990; 77-113

69-Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10. edition, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, United States of America - 2001;10:355-356.

70-)Yağmurdur H, Cakan T, Bayrak A: The effects of etomidate, thiopental, and propofol in induction on hypoperfusion-reperfusion phenomenon during laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand-2004; 48:772-777

71-Kayaalp Oğuz S: Tıbbi Farmakoloji,10. baskı Hacettepe-Taş kitapçılık Ltd.Şti.Sıhhiye/Ankara-2002; 786-787.

72-Kelvin H, Lim H, Andrew P, ve ark: Propofol is Cardioprotective in a Clinically Relevant Model of Normothermic Blood Cardioplegic Arrest and cardiopulmonary Bypass. Exp Bio Med -2005; 230: 413-420.

73-Younsuk L, Choonkun C, Yong-Seok O: Effectiveness of Propofol Pretreatment on the Extend of Deranged Cerebral Mitochondrial Oxidative Enzyme System after Incomplete Forebrain Ischemia/Reperfusion in Rats. J Korean Med Sci- 2000;15: 627-630

74-Ozyurt H, Ozyurt B, Koca K: Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects rat skeletal muscle against ischemia-reperfusion-induced oxidative stress. Vascular Pharmacology -2007; 47: 108-112

75-Ogawa T, Mimura Y: Antioxidant effect of zinc on acute renal failure induced by ischemia-reperfusion injury in rats. AmJ -1999; 19: 609-614

76-Fridovich I: Superoxide dismutases. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* -1974; 41: 35-97.

77-Akbaş H, Özden M, Kanko M, ve ark: Protective antioxidant effects of carvediol in a rat model of ischemia-reperfusion injury. *J Inter Med Res* -2005; 33: 528-536.

78-Halıcı M, Narin F, Turk CY: The Effect of Melatonin on Plasma Oxidant-Antioxidant skeletal Muscle Reperfusion Injury in Rats. *J Inter Med Res* -2004; 32: 500-506.

79-Alva N, Palomeque J, Carbonell T: Nitric oxide induced by ketamine/xylazine anesthesia maintains hepatic blood flow during hypothermia. *Nitric Oxide* -2006; 15:64-69.

80-Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*-1991; 43: (2): 109-142.

81-Hemler KS, Suliburk JW, Mercer DW: Ketamine Induced gastroprotection During Endotoxemia: Role of Heme-Oxygenase-1. *Dig Dis Sci*- 2006; 51:1571-1581.

82-Barker JE, Knight KR, Romeo R, ve ark: Targeted disruption of the nitric oxide synthase 2 gene protects against ischaemia/reperfusion injury to skeletal muscle. *J Pathol*-2001; 194:109-115.

83-Zhang I, Looney CG, Qi W-N, ve ark: Reperfusion injury is reduced in skeletal muscle by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *J Appl Physiol* -2003; 94: 1473-1478.

84-Turan R, Yağmurdur H, Kavutçu M: Propofol and tourniquet induced ischaemia reperfusion injury in lower extremity operations. *Eur J Anaesthesiol*- 2007; 24: 185-189.

85-Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, ve ark: Tissue Antioxidant Capacity During Anesthesia: Propofol Enhances In Vivo Red Cell and Tissue Antioxidant Capacity in a rat Model. *Anesth Analg*- 2002; 94: 89-93.

86-Mouithys-Mickalad A, Hans P, Deby-Dupont G, ve ark: Propofol reacts with peroxynitrite to form a phenoxyl radical: demonstration by electron spin resonans. *Biochem Biophys Res Commun* -1998; 249: 833-837.

87-De La Cruz JP, Sedeno G, Carmona A, ve ark: The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth Analg* -1998; 87: 1141-1146.

88-Ansley DM, Lee J-U, Godin VD, ve ark: Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth* -1998; 45: 233-239.

89-Mathy-Hartert M, Deby-Dupont G, Hans P, ve ark: Protective activity of propofol, Diprivan, and intralipid against active oxygen species. *Mediators Inflamm*- 1998; 7: 327-333.

90-Yağmurdur H, Ayyıldız A, Karaguzel E: The preventive effects of thiopental and propofol on testicular ischemia- reperfusion injury. *Acta Anaesthesiol Scan*- 2006; 50: 1238-1243.

91-Kaplan N, Yağmurdur N, Kılınc K: The protective Effects of Intravenous Anesthetics and Verapamil in Gut Ischemia/Reperfusion-Induced Liver Injury. *Anesth Analg*-2007; 105:1371-1378 .

92-Almaas R, Saugstad OD, Pleasure D, ve ark: Effects of barbiturates on hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and hypoxic cell death in human NT2-N neurons. *Anesthesiology* -2000; 92: 764-774.

93-Sarıcaoğlu F, Dal D, Salman EA: Ketamine Sedation During Spinal Anesthesia for Arthroscopic Knee Surgery Reduced the Ischemia-Reperfusion Injury Markers. *Anesth Analg*- 2005; 101: 904-909.

94-Weiss M, Birkhahn A, Mettler S: Stereoselective suppression of neutrophil function by ketamine. *Immunopharmacol Immunotoxicol*-1995; 17: (1): 91-107

95-Weigand MA, Schmidt H, Zhao Q, ve ark: Ketamine Modulates the Stimulated Adhesion Molecule Expression on Human Neutrophils In Vitro. *Anesth Analg*-2000; 90: 206-212

96-Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M: Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* -2002; 95,:531-536

97-Szekely A, Heindl B, Zahler S, ve ark: Nonuniform Behavior of Intravenous Anesthetics on Postischemic Adhesion of Neutrophils in the Guinea Pig Heart. *Anesth Analg* -2000; 90: 1293-1300.

98-Miller LS, Morita Y, Rangan U: Supression of cytokine- induced neutrophil accumulation in rat mesenteric venules in vivo by general anesthesia.*Int J Microcirc Clin Exp*- 1996; 16: (3): 147-154.

99-Corbucci GG, Marchi A, Velluti C: Antioxidant property of Propofol in the ischemic and reperfused human skeletal muscle. *Minerva Anesthesiol* -2002;68: 13-16.

100-Cheng Y-JC, Wang Y-P, Chien C-T, ve ark: Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anest Analg*- 2002; 94: 1617-1620.

101-De La Cruz JP, Seden G, Carmona JA, ve ark: The In Vitro Effects of Propofol on Tissular Oxidative Stress in the Rat. *Anesth Analg* -1998; 87: 1141-1146.

102-Corcoran TB, O'Shea A, Engel A, ve ark: The influence of propofol on P-selectin expression and nitric oxide production in re-oxygenated human umbilical vein endothelial cells. *Acta Anaesthesiol Scand* -2006; 50: 348-354.

103-Ünsal A, Devrim E, Güven C: Propofol attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion. *World J Urol* -2004; 2:, 461-465.

104-Balyasnikova I, Visintine DJ, Gunnerson HB, ve ark: Propofol attenuates lung Endothelial Injury Induced by Ischemia- Reperfusion and Oxidative Stress. *Anesth Analg*-2005;100: 929-936.

105-Liu K-X, Rinne T, He W, ve ark: Propofol attenuates intestinal mucosa injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in the rat. *Can J Anesth* -2007: 54(5):366-374

106-Chen R-M, Wu G-J, Tai Y-T, ve ark: Propofol reduces nitric oxide biosynthesis in lipopolysaccharide- activated marophages by downregulating the expression of inducible nitric oxide synthase. *Arch Toxicol*- 2003; 77: 418-423

107-Yu H-P, Lui P-W, Hwang T-L, ve ark: Propofol improves endothelial dysfunction and attenuates vascular superoxide production in septic rats. *Crit Care Med*- 2006; 34: 453-460

108-Wang H-H, Zhou H-Y, Chen C-C, ve ark: Propofol attenuation of renal ischemia-reperfusion injury involves heme oxygenase-1. *Acta Pharmacol Sin*- 2007; 28: (8):1175-1180

109-Acquaviva R, Campisi A, Murabito P, ve ark: Propofol Attenuates Peroxynitrite-mediated DNA Damage and Apoptosis in Cultured Astrocytes. *Anesthesiology*- 2004; 101: 1363-1371

110-Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, ve ark: The effects of propofol on neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass grafting in patients with impaired ventricular function. *Br J Anaesthesia* -2006; 97: 6: 825-836

111-Watson JC, Drummond JC, Patel PM, ve ark: An assessment of the cerebral protective effects of etomidate in a model of incomplete forebrain ischemia in the rat. *Neurosurgery*- 1992;;10:;(4): 540-544

112-Ateş Ö, Yüce N, Caylı SR, ve ark: Neuroprotective Effect of Etomidate in the central Nervous System of Streptozocin-Induced Diabetic Rats. *Neurochem Res*- 2006; 31: 777-783

113-Caylı S.R, Ateş O, Karadag N, ve ark: Neuroprotective effect of etomidate on functional recovery in experimental spinal cord injury. *Int J Dev Neurosci* -2006; 24,:233-239

114-Hao Q, Maret W: mbalance between pro-oxidant and pro-antioxidant fnctions of zinc in disease. *J Alzheimers Dis* -2005; 8:(4): 161-170.

115-Song Y, Wang J, Li XK, ve ark: Zinc and the diabetic heart. *Biometals*- 2005;;8: (4): 325-332

116-Herbein G, Varin A, Fulop T: NF-kappaB,AP-1, Zinc-deficiency and aging. *Biogerontology*- 2006; 7: (5-6):409-419

117-Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH: Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* -2006;50(12): 85-94

118-Hennig B, Toborek M, McClain CJ: Antiatherogenic properties of zinc: implications in endothelial cell metabolism. *Nutrition* -1996;12: (10): 711-717

119-Beattie JH, Kwun IS: Is zinc deficiency a risk factor for atherosclerosis. *Br J Nutr* -2004; 91: (2): 177-181

120- Özkan KU, Boran Ç, Kiliç M: The effect of zinc Aspartate pretreatment On Ischemia- reperfusion Injury and Early Changes of Blood and Tissue Antioxidant Enzyme Activities After Unilateral Testicular Torsion-detorsion. *J Pediatr Surg*-2004; 39: 91-95

121-Ozdemir G, Inanc F: Zinc May Protect Remote Ocular Injury Caused by intestinal ischemia Reperfusion in Rats. *Tohoku J Exp Med* -2005; 206: 247-251

122-DiSilvestro RA: Zinc in Relation to Diabetes and Oxidative Disease. *J Nutr* 2000, 130, 1509-1511

123-Powell SR: The Antioxidant properties of zinc. *J Nutr* -2000; 130:1447-1454

124-Bray TM, Bettger WJ: The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* -1990; 8: (3): 281-291

125-Johnson F, Giulivi C: Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Mol Aspects Med* -2005; 26: 340-352

126-Oteiza PI, Mackenzie GG: Zinc, oxidant-triggered cell signaling, and human health. *Mol Aspects Med*-2005: 26: 245-255

127-Kim SY, Kwak JS, Shin JP, ve ark: The protection of the retina from ischemic injury by the free radical scavenger EGb 761 and zinc in the cat retina. *Ophthalmologica* -1998; 212: 268-274

128-Powell SR: The antioxidant properties of zinc. *J Nutr*- 2000; 130: 1447-1454