

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

DESFLURANIN ANTİOKSİDAN ETKİNLİĞİNİN PROPOFOL İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. FUNDA YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. BERİT GÖKÇE CEYLAN

ISPARTA- 2006

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve tezimin hazırlanma aşamasında gerekli zamanı ayırmamda destek sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Sadık Özmen'e, tezimde büyük emeği olan danışmanım Yrd. Doç. Dr. Berit Gökçe Ceylan'a;

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde büyük katkıları olan Doç. Dr. Füsun Eroğlu ve Yrd. Doç. Dr. Lütfi Yavuz Hocam'a;

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Yrd. Doç. Dr. Tülay Tunçer Peker'e,

Hocalarım Yrd. Doç. Dr. Dilek Karaaslan, Yrd. Doç. Dr. Pakize Kırdemir'e
Zamansız kaybettiğimiz değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Berrin Dilek Aslan'a,

Tezimin labaratuvar aşamasında bana her türlü kolaylığı sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hüseyin Vural'a, Dr. Hilmi Demirin'e, Dr. Burcu Şirin'e,

Asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım ve ameliyathane çalışanlarına,

Ayrıca eğitimim boyunca ve her zaman bana destek olan aileme ve Dr. Ömer Tural'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. FUNDA YILMAZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Serbest Radikaller	2
2.2. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri.....	4
2.3. Singlet (tekil) Oksijen (O).....	6
2.4. Serbest Radikallerin Kaynakları	8
2.5. Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri.....	10
2.6. Vücudun Antioksidan Savunma Mekanizmaları	11
2.6.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	13
2.6.1.1. Süperoksid dismutaz.....	13
2.6.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	14
2.6.1.3. Katalaz	14
2.6.2. Nonenzimatik Antioksidanlar	15
2.6.2.1. Glutasyon (GSH)	15
2.6.2.2. E vitamini.....	17
2.7. Bispektral İndeks Monitorizasyonu	21
2.8. Desfluran.....	27
2.9. Remifentanil.....	43
2.10. Propofol.....	50
3. MATERYAL ve METOD	57
4. BULGULAR	67
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	83
ÖZET.....	92
SUMMARY	93
KAYNAKLAR	94

SİMGELER ve KISALTMALAR

Akut Respiratuar Distress Sendromu	ARDS
Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu	MODS
Malonildialdehid	MDA
Glutasyon	GSH
Süperoksit Dismutaz	SOD
High Performance Liquid Chromatography	HPLC
Hidrojen Peroksit	H ₂ O ₂
Adenosin trifosfat	ATP
Dezoksiribonükleik asid	DNA
Nikotinamid Adenin Dinükleotit (Okside)	NAD
Nikotinamid Adenin Dinükleotid(Redükte)	NADH
Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat(Okside)	NADP
Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat(Redükte)	NADPH
Singlet (tekil) Oksijen	¹ O ₂
Triplet Oksijen	³ O ₂
Süperoksit Radikali	O ₂ ⁻
Hidroksil Radikali	OH [·]
Alkoksi Radikali	RO [·]
Peroksi Radikali	ROO [·]
Reaktif Oksijen Türleri	ROT
3'5' Siklik Adenozin Monofosfat, Siklik AMP	cAMP
Adrenokortikotropik Hormon	ACTH
Sulfidril	SH
Etilendiamin Tetra Asetat	EDTA
Food and Drug Administration	FDA
α-Tokoferol	Vit E
Glutasyon peroksidaz	GSHPx

Askorbat	Vit C
Peroksidaz	PLGPx
Glutasyon-S-transferaz	GST
Glutasyon redüktaz	GSSG-R
γ glutamil transferaz	GGT
Vitamin E Süksinat	VES
Düşük Dansiteli Lipoprotein	LDL
Aporetinol Bağlayıcı Protein	RBP
Cellüler Retinol Bağlayıcı Protein	CRBP
Bispektral İndeks Monitorizasyonu	BİS
İşitsel Uyarılmış Potansiyel	AEP
Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Yanıtlar	MLAER
İşitsel Kararlı Durum Yanıtı	ASSR
Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller	MALEP
Sinyal Kalite İndeksi	SQI
Elektromiyogram	EMG
Elektroensefalografi	EEG
Supresyon Oranı	SR
Density Spectral Array	DSA
Merkezi Sinir Sistemi	MSS
Observer's Assessment of Alertness / Sedation Scale	OAA/S
Minimum Alveolar Konsantrasyon	MAC
Santral Venöz Basınç	CVP
Kalp Hızı	HR

Sistemik Vasküler Direnç	SVR
Stroke Volüm İndeks	SVI
Ortalama Arter Basıncı	OAB
Kardiyak Output	CO
Glomerul Filtrasyon Hızı	GFR
Gamma Aminobütirik Asit	GABA
Vücut Kitle İndeksi	VKİ
Periferik Oksijen Saturasyonu	SpO ₂
End-Tidal (Soluk Sonu) Karbondioksit	ETCO ₂
Ksantin Oksidaz	XOD
Ortalama ± Standard Sapma	Ort±SS
Sistolik Arter Basıncı	SAB
Diyastolik Arteriyel Basıncı	DAB
Kalp Atım Hızı	KAH
Nitrik Oksit	NO
Tavsiye Edilen Diyetle Alım Miktarı	RDA
Diyetle Üst Alım Eşiği	UL
Gıda ve Beslenme Komisyonu	FNB
Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu	SIRS
Trikloroasetik asit	TCA
Tiyobarbitürik asit	TBA
2-(4-iodophenyl)-3-(4-(4-nitrophenol)-5-phenyl tetrazolium chloride	INT

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda antioksidan sistem üzerine pek çok araştırma yapılmış; bu çalışmalarda antioksidan sistemin hasta mortalite ve morbiditesi üzerine major etkileri olduğu saptanmıştır. Özellikle travma, sepsis hastalarında anestezi ile stres artmakta, antioksidan sistemin önemi de artmaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan bakteriyel translokasyonun ARDS, MODS gibi mortalitesi çok yüksek seyreden klinik tablolara neden olduğu bilinmektedir.

Desfluranın antioksidan etkinliği ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu amaçla antioksidan özelliği bilinen iv anesteziklerden propofol ile antioksidan sistem üzerine etkileşimi henüz ayrıntılı olarak araştırılmamış olan inhalasyon anestezikleri içinde kullanıma yeni girmiş olan Desfluran'ın antioksidan sistem üzerine etkisini karşılaştırarak araştırmayı planladık.

Antioksidan etkinliğini lipid peroksidasyonu üzerine inhibitör etkisi ile gösteren E vitamini (alfa-tokoferol)'nin desfluran ile olan etkileşimi araştırılmaya açık bir konudur. Eğer olumlu veya olumsuz bir etki bulunur ve bu etki diğer antioksidanların Malonildialdehid (MDA), Glutasyon (GSH), Süperoksit Dismutaz (SOD) seviyesi ile teyid edilirse desfluranın antioksidan sistem üzerine olan etkisi ortaya çıkarılmış olacaktır. Alfa tokoferol düzeyleri High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi ile daha hassas ve güvenilir tespit edilmektedir. Antioksidan sistem üzerine etkileşimi henüz ayrıntılı olarak araştırılmamış olan desfluranın E vitamini düzeyi üzerine etkisini HPLC yöntemini kullanarak araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERBEST RADİKALLER

Bir atom ya da molekülünün yapısındaki elektronlar çekirdeğin etrafında yer alan ve yörünge denilen yapılarda bulunurlar. Her bir yörünge iki adet elektron içerir ve bu iki elektron eşleşme eğilimindedir. Serbest radikal dış yörüngesinde kısa süre için bile olsa eşlenmemiş yani serbest bir elektron bulunduran atom ya da moleküllere denir (1, 2).

Biyomoleküllerin çoğu atomları birbirlerine kovalent bağlarla bağlı ve nonradikal yapılardır. Atomlar arası kovalent bağlar, elektron çiftlerinin paylaşılmasıyla oluştuğundan serbest radikallerde yarım bağ olduğu düşünülebilir. Bu özellik onları kimyasal olarak reaktif yapar (3, 4).

Radikaller aerobik hücrelerin tüm fonksiyonlarında, metabolizma sırasında veya patolojik durumlarda birer yan ürün olarak meydana gelebilir ve hücrelerde geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler oksidasyon, fragmentasyon, köprüleşme (disülfid bağlantısı, protein-protein bağlantısı, protein-lipit bağlantısı) ve protein sarmalında kesilme şeklinde olur. Bunun sonucunda ciddi hücre, doku ve/veya organ hasarı meydana gelir (4).

Serbest radikalın çiftleşmemiş elektronu, baskın olarak bulunduğu atom veya grubun üzerinde ya da yanında bir nokta ile gösterilebilir (5).

Tablo 1. Serbest radikaller ve benzer şekilde etki eden metabolitleri.

A. Oksijen Merkezli Serbest Radikaller	
Moleküler oksijen Triplet Singlet (tekil)	$^3\text{O}_2$ $^1\text{O}_2$
Süperoksit radikali	O_2^-
Hidroksit radikali	OH^\cdot
Alkoksi radikali	RO^\cdot
Peroksi radikali	ROO^\cdot
B. Oksijen Merkezli Olmayan Serbest Radikaller	
Karbon merkezli olanlar Lipit radikalleri Aloksi radikalleri	L^\cdot R^\cdot
Kükürt merkezli olanlar	R-S^\cdot
Hidrojen merkezli olanlar Hidrojen atomu	H^\cdot
Demir merkezli olanlar Perferril radikal	$\text{Fe}^{+++} \longrightarrow \text{O}_2^- + \text{Fe}^{++}$
C. Radikal Olmayan Toksik Metabolitler	
Ozon	O_3
Hidroperoksitler	
Hidrojen peroksit	H_2O_2
Lipid peroksit	LOOH
Hipokloroz asit	HOCl
Kloraminler	R^1RNCl

2.2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir. Çünkü oksijen, ortamda sürekli bulunan ve elektrofilik ataklara en müsait olan moleküldür (3).

Moleküler oksijen dış orbitallerinde, temel enerji düzeyinde, aynı yönde eşleşmemiş iki adet elektron içerir. Bu elektronlar paylaşılmadığında, ayrı ayrı orbitallerde bulduklarında ve spinleri aynı yönde olduğu zaman en düşük enerji seviyesindedirler. Bu dış orbitallerden her biri birer elektron daha kabul edebilir (5, 6).

Oksijen bu kararsız yapısını giderebilmek için başka bir oksijen atomunun dış yörüngesindeki iki elektronu ortaklaşa kullanarak "Oksijen Radikallerini" oluşturur (5, 7).

Serbest oksijen radikalleri, oksijenin belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli oksijen metabolitleridir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

Süperoksit radikali

Hidroksil radikali

Singlet (tekil) oksijen → a) Delta tekil oksijen b) Sigma tekil oksijen

Hidroperoksi radikali ve H₂O₂

Bu reaktif maddeler bazı biyolojik molekülleri hasara uğratabilirler. Etraflarındaki moleküller ile reaksiyona girerek onlardan elektron alıp kararlı hale gelirler (5, 7).

Serbest oksijen radikalleri sonlarına –i veya –il eki getirilerek isimlendirilirler; Hidroksi / Hidroksil, Peroksi / Peroksil gibi (5, 7).

Süperoksit radikali oksijen molekülünün bir elektron kabul etmesi ile oluşur. Oksijen toksisitesinin temel nedenidir. Aerobik canlılarda süperoksit radikali oluşmasına neden olan faktörler iki grupta incelenir; çevresel faktörler ve enzimatik veya non-enzimatik reaksiyonlar. Çevresel faktörlerden bütün yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar (alfa, beta, gamma) oksijenden süperoksit radikali oluşumuna neden olurlar. Ayrıca organik moleküllerin bulunduğu ortamda süperoksit radikali oluşumu iki kat artar. Katekolaminlerin, tiyollerin, ferrodoksinin ve hemoglobinin otooksidasyonu gibi enzimatik veya non-enzimatik reaksiyonlar ile de süperoksit radikali meydana gelir (8, 9). Sonuç olarak süperoksit radikali en kolay ve en çok oluşan radikaldir ama aktivitesi düşüktür. Ancak diğer radikallerin oluşmasına yol açması bakımından önemlidir. Diğer radikallerin oluşması süperoksit radikalinin birikmesine bağlıdır.

Hidrojen peroksit radikali oksijen molekülüne iki adet elektron eklenmesi ile oluşur. Süperoksit radikali sulu ortamlarda dismutasyona uğrayarak hidrojen peroksit radikalini oluşturur (7). Hidrojen peroksit radikali serbest elektron içermediği için gerçek bir radikal değildir. Ancak çeşitli hücre gruplarına toksik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu toksisite demir ve bakır gibi transisyon metalleri ile ilişkiye girdiği zaman ortaya çıkar (10–12). Hidrojen peroksit radikali hücreye penetre olur, Adenosin trifosfat (ATP) düzeyini azaltır, hücre membranı, Dezoksiribonükleik asid (DNA), kalsiyum depoları ve mitokondri gibi hedef yapıların hasarına neden olur. Bu tür radikaller yüksek konsantrasyonda oldukları zaman hücrenin parçalanmasına yol açarlar (10, 12).

Hidroksil radikali oksijen molekülüne üç elektron eklenmesi ile oluşur. Hidrojen peroksit radikalının süperoksit radikali ile reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturduğu 1934'de Haber ve Weis tarafından gösterilmiştir (5, 10, 12). Hidroksil radikali serbest oksijen radikalleri içinde en aktif ve en toksik olanıdır (12).

2.3. SINGLET (TEKİL) OKSİJEN

Tekil oksijen, çiftleşmemiş elektron içermediği için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Oksijenin yüksek enerjili ve mutajenik formudur (4, 5, 10).

Moleküler oksijenin iki ayrı dış orbitalinde ortaklanmamış iki elektron vardır ve bunların spinleri aynı yöndedir. Tekil oksijende ise ortaklanmamış iki elektron aynı orbitaldedir ve spinleri birbirine zıttır. Tekil oksijen bu özelliğinden dolayı kimyasal maddelerle kolaylıkla çift bağ oluşturarak etkileşir (4).

Tekil oksijen in vivo ortamda sitokrom P450, endoperoksit sentaz ve myeloperoksidaz reaksiyonları ile oluştuğu gibi iyonize radyasyonla da oluşabilir. Serbest radikal reaksiyonları ile oluştuğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olur (4).

Tekil oksijenin delta ve sigma olarak iki ayrı formu bilinmektedir. Delta formunun yarı ömrünün daha fazla olması nedeni ile kimyasal aktivitelerden daha fazla sorumlu olduğu bilinmektedir. Tekil oksijenin her iki formu da aldığı enerjiyi ışık enerjisi olarak vererek eski hallerini alabilirler (10).

Su dışındaki bu radikallere reaktif oksijen türleri (ROT) denir. Son yıllarda serbest oksijen radikalleri yerine ROT terimi kullanılmaktadır, çünkü bu terim yalnız oksijen merkezli serbest radikalleri değil, yeterince enerji yüklenmiş,

oksijenin radikal olmayan fakat organizma için potansiyel tehlike oluşturan türevlerini de kapsamaktadır (10). ROT aerobik canlılar için gerekli birçok reaksiyonda yer alır ve endojen antioksidan sistemler ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Normal koşullarda reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumu ile antioksidan sistemler arasında bir denge bulunmaktadır. Bu denge ROT lehine değişir ve antioksidanlar azalırsa oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres aerobik metabolizmanın kaçınılmaz bir sonucudur ve metabolizma arttıkça reaktif türler artarak oksidatif hasar oluşur (10).

Sonuçta oksidatif stres, oksidan lehine değişen ve potansiyel hasara neden olabilecek oksidan-antioksidan dengesizliğidir. Aerobik organizmalarda ROT'a karşı koruyucu önlem olarak ROT tutucu sistemler vardır. ROT'a bağlı hücre hasarı, radikal tutucu miktarının ROT'u tutmaya yetmediği durumlarda ortaya çıkar.

ROT biyolojik moleküller ile etkileşir, proteinleri hasara uğratar, DNA'yı kırar ve lipid peroksidasyonu başlatır. Poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu lipid membranları ciddi biçimde hasara uğratar, transmembran iyon gradiyentini ve akış-kanlığını azaltır (13).

Lipid peroksidasyonun son ürünleri aldehidler, hidrokarbon gazları ve malondialdehiddir. Yıkım ürünleri zincir reaksiyon bölgesinden uzaklaşarak hücre ödemi, vasküler permeabilite artışı, inflamasyon ve kemotaksise neden olur. Fosfolipaz aktivitesi değişir ve araşidonik asit salınımı olur. Serbest radikallerin reaktiviteleri yayılım mesafeleri ile ilgilidir. Açığa çıktıkları yerden daha uzaklara diffüze olarak yapısal proteinlerin oksidasyonu veya lipid peroksidasyonu gibi duyarlı yüzeylerde istenmeyen reaksiyonlara neden olurlar.

ROT özellikle santral sinir sistemi için toksik oluşumlardır, yani radikaller bir tür nörotoksindir (14).

2.4. SERBEST RADİKALLERİN KAYNAKLARI

Serbest radikal kaynakları endojen veya eksojen kaynaklı olabilir.

Eksojen Kaynaklar

Radyasyon

Al kol ve uyuşturucular

Çevresel ajanlar (ksenobiyotikler, hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anestezi maddeleri, aromatik hidrokarbonlar gibi).

Stres: Stres katekolamin düzeyini artırır, katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır (5).

Endojen Kaynaklar

1. Küçük moleküllerin otooksidasyonu: Çözünbilir özelliği olan ve nötral sıvı ortamında oksido-redüksiyon reaksiyonlarına girebilen küçük moleküller serbest radikal oluşturabilirler. Örneğin; tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler, flavoproteinler, tetrahidropridinler ve antibiyotikler.

2. Enzimler ve Proteinler: Bazı enzim ve proteinler de katalitik döngüleri sırasında serbest oksijen radikalleri oluşturabilirler. Bu enzimlerden biri ksantin oksidaz olup, normalde Nikotinamid Adenin Dinükleotit (NAD) bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder ve herhangi bir radikal oluşumuna neden olmaz. Fakat, *invivo* olarak oluşturulan iskemi, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşümüne ve süperoksit radikalinin oluşumuna neden olur.

Benzer şekilde dihidroorotat dehidrogenaz, flavoprotein dehidrogenaz, aminoasid oksidaz ve triptofan dioksigenaz gibi enzimler de radikal oluşumuna neden olur (4).

3. Mitokondrial elektron transportu.

4. Endoplazmik retikulum ve nüklear membran elektron transport sistemleri: Endoplazmik retikuluma ve nüklear membranda serbest radikal üretimi memb-rana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanır. Stoplazmadaki süperoksit radikalinin başlıca kaynağı endoplazmik retikulumdaki sitokrom P450 sistemidir.

5. Peroksizomlar

6. Plazma membranı: Plazma membranındaki siklooksigenaz ve lipooksigenaz enzim sistemlerinin katalize ettiği araşidonik asit oksidasyonu sonucunda serbest radikaller meydana gelir. Fagositik hücrelerin uyarılması, zar siklooksigenaz, fosfolipaz ve protein kinaz enzimlerinin aktivasyonu plazma membranından araşidonik asit salınımına yol açar. Araşidonik asit metabolizması reaktif oksijen radikallerinin üretildiği önemli bir kavşaktır. Serbest radikallerle prostaglandin metabolizması yakından ilişkilidir. Reaktif oksijen metabolitleri fosfolipaz aktivasyonu yolu ile prostaglandin E2, F2, 6-keto PGI2 ve TxB sentezini sağlarlar. Aynca PGE ve PGI2' nin adenilat siklazı aktive ederek cAMP sentezini artırdığı ve benzer etkinin süperoksit radikali tarafından da gerçekleştirildiği bilinmektedir (15).

7. Oksidatif stres yapıcı durumlar: İskemi, travma, intoksikasyon gibi.

8. Geçiş metal iyonları: Özellikle demir ve bakır radikal oluştururlar.

9. Aktive olmuş fagositler: Fagositoz sırasında hücrede önemli ölçüde serbest radikal meydana getirilir. Aktifleşmiş fagositler bakterileri öldürmek için hidrojen peroksit veya hipoklorik asit meydana getirirler. Bu işlem süperoksit myeloperoksidaz sisteminin bağımlı çalışması ile meydana getirilir. Nötrofillerde süperoksit üretimi NADPH oksidaz yolu ile olur ve burada da oksijen radikalleri meydana gelir (5, 7).

2.5. SERBEST RADİKALLERİN BİYOLOJİK HEDEFLERİ

Proteinler

Serbest radikaller aminoasitler ile reaksiyona girerek sülfidril gruplarının kaybına ve karboksil gruplarının oluşumuna yol açarlar. Bu durum, protein yapısındaki enzimlerin spesifik aktivitesini ortadan kaldırır. Hasar gören proteinler ya proteoliz ile ortadan kaldırılır ya da onarılırlar (5, 16).

Nükleik asitler ve DNA

Nükleotidlerin serbest radikaller ile etkileşimi sonucu DNA zincirinde kırılmalar oluşabilir. Ayrıca ROT, peroksitler ile başlayan DNA hasarı sonucu aktive olan polimeraz enzimi ile reaksiyona girerek DNA' nın onarılması için gerekli NAD ve ATP' nin açığa çıkmasına neden olur. Bu durum hücrenin ATP oluşturma yeteneğini baskılar. Enerji yetersizliği ve kalsiyum dağılımındaki değişiklikler sonucu hücre ölümü meydana gelir (1, 4, 5).

Membran lipidleri

Hücre membranlarındaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatır.

Lipid peroksidasyonu, membranda bulunan (fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısında yer alan) poliansatüre yağ asitlerinin, serbest oksijenradikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehidler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur. Lipid hidroperoksitlerinin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak aktif olan aldehidler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Lipid peroksidasyonu, biyolojik zararların özelliklerinde ciddi hücre hasarlarına yol açan değişiklikler yaparak hastalık patogeneğinde önemli bir rol oynarlar (5, 7).

Malondialdehid (MDA)

Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehid meydana gelir. MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir fakat lipid peroksidasyonunun derecesi ile iyi korelasyon gösterir. Plazma ya da idrardaki miktarı oksidan stresin iyi birer göstergesidirler. MDA ayrıca inflamasyonda yer alan tromboksan sentaz enziminin aktivasyonu sonrasında oluşan son üründür. Tromboksan sentaz enzimi prostoglandin H₂'i tromboksan A₂ ve MDA'ya dönüştürür (15, 17).

2.6. VÜCUDUN ANTIOKSİDAN SAVUNMA MEKANİZMALARI

Antioksidanlar dokulardaki lokalizasyonlarına göre intrasellüler ve ekstrasellüler olarak iki grupta incelenirler. Aynı zamanda fonksiyonlarına göre de radikal oluşumunu önleyen (Metal şelatörler, SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve oluşan radikallerin dokudaki etkilerini önleyen (E vitamini, ubikinon, retinoik asit, β karoten, glutatyon, ürat) antioksidanlar olarak iki

kategoride incelenirler. Antioksidanlar etkilerini 6 değişik mekanizma ile gösterirler (7).

1. Oksijen ile reaksiyona girerek ya da onun yerini alarak lokal oksijen kon-santrasyonunu azaltabilirler.

2. Katalitik metal iyonlarını bağlayarak radikal oluşumunu önleyebilirler.

3. Anahtar rol oynayan süperoksid ve hidrojen peroksid gibi reaktif oksijen türlerini uzaklaştırırlar.

4. Hidroksil, alkoksil, peroksil radikallerini temizleyebilirler. Peroksitleri alkol gibi nonradikal ürünlere dönüştürerek etkilerini gösterebilirler. Örneğin; glutatyon peroksidaz, peroksitleri bu yolla temizleyen bir antioksidandır.

5. Başlamış olan oksidan dönem zincirini kırarlar. Zincir oluşumuna neden olan serbest radikallerle reaksiyona girebilirler ve yağ asidi zincirlerinden sürekli hidrojen iyonu salınımını önleyebilirler.

6. Membran lipitlerine etkileyerek peroksit oluşturabilen tekil oksijeni baskılayabilir ya da temizleyebilirler (7).

Tablo 2. Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma.

Enzimatik	Nonenzimatik	
Mitokondrial sitokrom oksidaz	Glutatyon (GSH)	Albumin
Süperoksid dismutaz (SOD)	α -Tokoferol (Vit E)	Seruloplazmin
Katalaz	Askorbat (Vit C)	Transferrin
Glutatyon peroksidaz (GSHPx)	β -Karoten	Ferritin
Hidroperoksidaz	Flavonoidler	Laktoferrin
Glutatyon-S-transferaz (GST)	Ürat	Melatonin
Glutatyon redüktaz (GSSG-R)	Bilirubin	Sistein

Bu mekanizmalar normal biyokimyasal olaylar sırasında az miktarda oluşan radikalleri nötralize edebilirler. Ancak hiperoksi, iskemi reperfüzyon, dokularda radikal oluşturan ksenobiyotiklere maruz kalma ve dokuda radikal oluşumuna neden olan aktive olmuş nötrofiller ve diğer fagositlerin dokuda toplanması gibi durumlar, oksidan-antioksidan dengesinin bozulmasına ve bu da hücre zedelenmesi ve hatta ölümüne yol açabilir (5).

2.6.1. ENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR

2.6.1.1. Süperoksid Dismutaz

Bu enzim süperoksidin hidrojen peroksid ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Hücresel düzeydeki süperoksidin en önemli düzenleyicisidir. İnsanlarda iki tipi bulunmaktadır ki bunlardan biri sitozolde bulunan dimerik, bakır ve çinko içeren izomer (Cu-Zn SOD), diğeri ise mitokondride bulunan tetramerik yapıdaki mangan ihtiva eden izomerdir (MnSOD). SOD'ler metalloproteinler olup dismutasyon reaksiyonunu katalizleyerek, yani bir süperoksid molekülünü oksijen molekülüne yükseltgeyip, diğeri süperoksid molekülünü H₂O₂'e indirgeyerek çalışmaktadırlar. Dismutasyon olayı normalde pH: 4.8 de en hızlı olacak şekilde gerçekleşmektedir. Fizyolojik şartlar altında bu reaksiyon oldukça yavaş olmasına rağmen SOD varlığında bu tepkime 4 kat daha hızlı çalışmaktadır. SOD tarafından meydana getirilen H₂O₂'in katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) tarafından metabolize edilmesi nedeniyle SOD, katalaz (KAT) ve GSH-Px ile birlikte çalışmaktadır, insanlarda SOD'nin doğuştan yokluğu tesbit edilememiştir. Bunun nedeni bu tarz mutasyonların fetal oluşudur. Romatoid Artrit, Diabetes Mellitus, Behçet

hastalığında süperoksit üretimi ile temizleyici sistem arasında negatif bir ilişki olduğu tesbit edilmiş, bunun yanısıra Down sendromluların eritrositlerinde ZnSOD'nin yüksek olduğu, prematürelere ve psoriasislilerin lökositlerinde ise düşük olduğu gösterilmiştir (5, 9).

2.6.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Her biri selenyum atomu içermekte olan dört alt tipi bildirilmiştir. Hidrojen peroksid ve lipid hidroperoksidlerin yıkımını katalizleyerek membran lipitlerini ve hemoglobini oksidatif strese karşı korumaktadır. Hidroperoksidler enzim aktivitesi ile indirgenmekte iken glutasyon ise yükseltgenmektedir. GSH-Px'in hidrojen peroksid ve hidroperoksidleri indirgemesi glutasyon redüktaz ve NADPH mevcudiyetine bağlıdır. Glutasyon redüktaz glutasyonunu okside formunun redüksiyonundan sorumludur.

GSH-Px aktivitesindeki azalma şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır ve bu durum özellikle selenyum eksikliği durumlarında karşımıza çıkmaktadır. Çünkü selenyum bu enzimin integral bir parçasıdır. E vitaminin yetersizliği durumlarında membranları oksidatif strese karşı GSH-Px korumaktadır (5, 18).

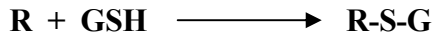
2.6.1.3. Katalaz

Bir hemoproteindir. Dokularda farklı düzeyde bulunur. En fazla karaciğer ve böbrekte, en az ise bağ dokusunda bulunmaktadır. Dokularda başlıca mitokondri ve peroksisomlarda bulunmakla beraber, nadiren sitozolde de bulunabilmektedir. SOD ve katalaz beraber çalışmaktadır; birinin yaptığı hidrojen peroksidi diğeri su ve oksijene dönüştürmektedir, insan eritrositleri katalazdan zengindir ve kandaki katalaz aktivitesi eritrositlerden kaynaklanmaktadır (5).

2.6.2. NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR

2.6.2.1 Glutasyon (GSH)

Glutasyon glutamik asid, sistein ve glisinden oluşan atipik bir tripeptittir. Glutasyon genellikle GSH olarak kısaltılır; SH sisteinin sülfidril grubuna işaret eder ve molekülün alış veriş yapan kısmıdır. Potansiyel olarak zehirli bazı elektrofilik ksenobiyotikler nukleofilik GSH ile konjuge olurlar.



Bu reaksiyondaki R elektrofilik ksenobiyotik olup, bu reaksiyonları katalize eden enzimlere glutasyon S transferazlar denir. Bu enzimler karaciğer sitozolünde yüksek, diğer dokularda daha düşük miktarlarda bulunurlar. İnsan dokusunda glutasyon S transferazların çeşitleri mevcuttur. Farklı substrat özgünlükleri gösterirler ve elktroforetik veya diğer tekniklerle ayrılabilirler. Eğer toksik potansiyeli olan ksenobiyotikler GSH ile konjugasyona uğramasalar; DNA, RNA veya hücre proteini ile kovalan olarak birleşmekte serbest olacaklar ve sonuçta ciddi hücre hasarına yol açabileceklerdi. Bundan dolayı GSH bazı ilaçlar ve karsinojenler gibi toksik bileşiklere karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır. Karaciğer dokularında GSH düzeyi düşürülürse (GSH ile reaksiyona giren bazı bileşiklerin farelere uygulanması ile başarılabileceği gibi), o zaman böyle dokuların normalde GSH ile konjuge olması gereken muhtelif kimyasal maddelerin yol açacağı hasara daha yatkın oldukları gösterilebilir.

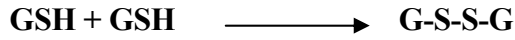
Glutasyon konjugeleri ekskresyon öncesi daha ileri metabolizasyona uğrarlar. GSH'a ait glutamil ve glisinil grupları spesifik enzimler tarafından uzaklaştırılırlar ve geri kalan sisteinil kısmının amino grubuna bir asetil grubu

(asetil-KoA'dan sağlanan) eklenir. Sonuçta meydana gelen bileşik idrarla atılıma uğrayan L-asetil sisteinin konjugesi olan merkapturik asit'tir.

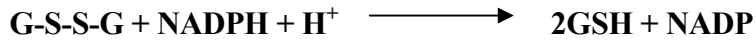
İnsan hücrelerinde GSH'nın ksenobiyotik metabolizmasındaki rolü bir tarafa, diğer bazı önemli fonksiyonları da vardır.

1-Glutatyon peroksidaz tarafından katalizlenen reaksiyonda toksik potansiyeli olan hidrojen peroksidin dekompozisyonuna katılır.

2-Enzimlerin çok önemli grupları olan SH gruplarının redüklenmiş durumda kalmalarına yardım eden önemli bir intrasellüler redüktördür. GSH redükleyici bir ajan olarak etkili olduğundan SH okside olur ve glutatyonun diğer bir molekülüyle bir disülfid köprüsü oluşturur.



G-S-S-G ürünü okside glutatyondur. Gerektiğinde G-S-S-G'de NADPH'ı kullanan bir reaksiyon ile glutatyon redüktaz tarafından GSH'a redüklenir.



Bu reaksiyon bilhassa eritrositlerde önemlidir. Bu hücrelerde G6P dehidrogenaz aktivitesi düşüklüğünde olduğu gibi NADPH düzeyleri düşük ise bu reaksiyon ile redüklenmiş GSH yeterli miktarlarda rejenere olmaz. Peroksidlerin eritrositlerde birikmesine yol açar ve bunların eritrosit hücre membran lipitleri üzerine olan oksidatif etkilerinden dolayı hemoliz meydana gelebilir.

3- Böbreklerde, bazı aminoasitlerin membranlardan naklinde, bir taşıyıcı olarak GSH'yı kapsayan bir metabolik döngü ortaya konmuştur (18).

E vitamini Lipid peroksidasyon zinciri LDL reaksiyonunu böler.

Askorbat organizmada çeşitli hidrosilasyon reaksiyonlarında indirgen olarak rol oynar. Süperoksit ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girerek onları

ortadan kaldırır. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller, tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Sigara içimi ile oluşan LDL oksidasyonunu engeller (45, 46). C vitamini, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya pro-oksidan olarak değerlendirilir (5).

Transferin

Sistein Hidrofilik bölgelerde serbest radikal temizleyicisi

Seruloplazmin

Ferritin

Albumin

Biluribin

Melatonin

Lipid peroksidasyonunu başlatabilen birçok reaktif oksijen molekülünü temizler. En zararlı radikal olan OH- radikalini ortadan kaldıran en güçlü antioksidandır. Melatonin H_2O_2 metabolizmasında hücreleri oksidatif stresten koruyan üç antioksidatif enzimin (GSH-Px, GSH-R, katalaz) aktivitesini arttırarak hücrelerden H_2O_2 'in uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca melatonin, Mn-SOD ve Cu, Zn-SOD sentezinden sorumlu m-RNA seviyelerini de arttırır (10, 19).

2.6.2.2. E Vitamini

E vitamini ilk defa 1922 yılında Evans ve Bishop tarafından bulunmuştur. E vitamininin eksikliği birçok organ ve organ sistemlerinin yapısal ve fonksiyonel anormalliklerini içerir. Bu morfolojik değişiklikleri yağ asiti metabolizmasını ve enzim sistemlerini içeren biyokimyasal defektler izler. Tokoferol alımı kan

seviyesinde E vitamininin artmasına neden olur ve kas gücünü geliştirir. Hastaların klinik tanımlanması 4 noktada gösterilebilir:

1. Safra sistemi hastalıklarında E vitamini eksikliği riski vardır.
2. E vitamini eksikliğinin klinik belirtisi ya da göstergesi öncelikle nörolojiktir ve güç kaybı, zayıflama şeklinde ortaya çıkar.
3. Eğer erken tedavi edilirse, geriye dönülebilir.
4. E vitamininin standart ilaçları kronik safra asitinin eksikliği olan hastalarda oldukça zayıf absorbe edildiği halde, çözünürlüğü daha yüksek olan E vitamini süksinil esteri safra tuzlarının yokluğunda bile rahatlıkla absorbe edilir.

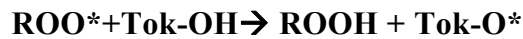
Kimyasal Yapısı

E vitamini 1936 yılında Evans tarafından buğday tohumundan izole edilmiştir. E vitamini aktivitesi gösteren 6 doğal tokoferol bulunmaktadır. Hayvan ve insan dokularında en az etkili olan tokoferol gama-tokoferoldür. α -tokoferol (trimetil tokol) ise hayvan dokularında tokoferollerin yaklaşık % 90'nını içerdiği ve biyolojik aktivite de en fazla rol oynadığı için en önemli tokoferol sayılmaktadır (5, 7, 8). Bu madde doğal olarak d izomeri halinde bulunur ve bu şekli ilaç olarak kullanılır. α -tokoferol için maksimum absorpsiyon 294 nm'dir (20).

Fonksiyonları

E vitamininin bilinen en önemli özelliği doğal bir antioksidan olması, peroksidleri ve serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesidir. Poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturur. Bir molekül α tokoferol 100 molekül doymamış yağ asidinin peroksidasyonunu engelleyebilir.

E vitamini, hücre ve subzellüler yapıların membran lipidleri üzerindeki bu etkisi nedeniyle bu membranları oksidatif zedelenmeye karşı korur. Böylece eritrosit membranının stabilitesini artırır; aynı etkiyi diğer hücrelerde de gösterir. Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir ve bundan dolayı en yüksek oksijen kısmı örneğin, eritrosit membranları ve solunum sistemi membranında yoğunlaşma eğilimi hiç de şaşırtıcı değildir. Ateroskleroz gelişmesinde önemli bir risk faktörü olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) damar çeperindeki hücreler tarafından daha yüksek riskli oksitlenmiş şekline dönüştürülmesini E vitamini inhibe eder. Aynı özellik β -karotende de vardır. Olgu-kontrol incelemelerinde, bir eksiklik söz konusu olmaksızın, plazmada ve yağ dokusunda E vitamini ve β -karoten düzeyinin düşüklüğü ile angina pectoris ve myokard infarktüsü riskinin artması arasında ilişki olduğu saptanmıştır. E vitamini (Tok-OH), peroksidler üzerindeki nötrale edici etkisini, kendinin bir fenolik hidrojen atomunu peroksil radikale (ROO^*) transfer etmek suretiyle aşağıdaki şekilde iki basamakta yapar:



Birinci basamakta oluşan tokoferoksi radikali yeni bir serbest peroksil radikali ile reaksiyona girer. Sonuçta α tokoferol serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü, glukronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yolu ile atılır. İnsan eritrositlerinin hidrojen peroksit ile invitro ortamda hemolizi, E vitamini tarafından önlenir. Eritrositlerin hidrojen peroksit duyarlılığının ölçülmesi esasına dayanan invitro testler, insanda E vitamini eksikliği olup olmadığını ortaya koymak için kullanılırlar.

E vitamini membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunu engelleyen birinci sıra savunma hattını oluşturur. Onu destekleyen gerideki savunma sistemlerinden glutatyon peroksidaz molekülünde fonksiyonel önemi olan bir öge selenyum iyonudur. Selenyum vücutta E vitamini gereksinimini düşürür. Bunun başlıca nedenleri şunlardır:

i) Selenyum, glutatyon peroksidazın fonksiyonel bir ögesi olarak bu enzimi aktif durumda tutar ve peroksidasyona karşı savaşta E vitamininin yükünü azaltır.

ii) Pankreasın ekzokrin fonksiyonunu destekleyerek yağların ve onlarla birlikte E vitamininin sindirimini ve absorpsiyonunu artırır.

iii) Selenyum bilinmeyen bir mekanizma ile E vitamininin plazma lipoproteinleri içinde tutulmasını destekler. Aynı şekilde kükürtlü aminoasitler de antioksidan etkinlik gösterirler ve E vitamini gereksinimini azaltırlar.

E vitamini, A vitamininin barsaktan absorpsiyonunu ve dokulardaki düzeyini artırır. Bu durum büyük bir olasılıkla, A vitamininin oksidasyonla kaybının azaltılmasına bağlıdır. E vitamini hücrelerde mitokondrial lipidlerin bir bileşeni olan ubikinonun da oksidlenmesini önler. İlginç olarak E vitamini A hipervitaminozu belirtilerini hafifletebilir.

Absorpsiyonu, Transportu

E vitamini ince barsaktan ve safra varlığında absorbe olur. Tokoferolün büyük kısmı kan dolaşımına lenf yoluyla girer. E vitamini özellikle adipoz dokularda depolanır. Hepatik sitozolde tokoferol bağlayıcı proteinler vardır. Tokoferolün hızlı değişimi plazma lipoproteinleri ve eritrosit membranları arasında oluşur. İdrarda çok az miktarda bulunur.

Tayin Metodları

Kantitatif tayin için moleküler distilasyon ve iki boyutlu reverse-phase kağıt, thin-layer veya kolon kromatografisi kullanılır. Gaz kromatografisi ve high-performance liquid chromatography (HPLC) metodları farklı tokotrienol ve tokoferollerin hızla ayrılmasında kullanılan metodlardır. Kimyasal metodlar oksidasyon redüksiyon reaksiyonları temeline dayanır (5, 20).

2.7. BİSPEKTRAL İNDEKS MONİTORİZASYONU

Dengeli anestezinin bileşenleri analjezi, hipnoz ve kas gevşeklidir. Anestezi derinliğinin ölçülmesi için, uzun zamandır anestezi bileşenlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi yoluna gidilmiştir. Bu bağlamda, anestezi yeterliliğinin monitorizasyonunda operasyon sırasında farkında olmanın önlenmesi özel önem taşır (21).

Anestezi derinliği monitorizasyonu için, EEG değişkenleri incelenmektedir. Ham EEG'nin ameliyathanede kullanılması pratik değildir. EEG'den türetilen başka monitörler de vardır. Bunlar; işitsel uyarılmış potansiyel indeksi (AEP indeksi), orta latanslı işitsel uyarılmış yanıtlar (MLAER), işitsel kararlı durum yanıtı (ASSR), orta latanslı işitsel uyarılmış potansiyellerdir (MALEP) (22–24). Ancak hiç birisi istenen düzeyde fayda sağlamamıştır.

Rutin anestezi pratiğinde EEG monitorizasyonunun kullanılabileceğini ispatlayan ilk monitor, BİS'dir. Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenleri arasındaki çiftleşme ya da ilişkiyi araştırır. EEG'deki amplitüd ve frekans değişkenleriyle senkronizasyon düzeyini bildirir. Gelişmiş bir algoritmayla, elde edilmiş karışık verilerin beyin duru-mundaki değişiklikleri yansıtan sayısal BİS'i

oluşturması sağlanır. Bispektral indeks, sedatif ve anestezipler verilirken olgunun yanıtını ölçmek amacıyla EEG'den türetilmiş bir değişkendir (Tablo 3). 1996'da FDA'dan onay aldığından bu yana, BIS monitörün kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (25).

Tablo 3. Sedatif ve hipnotik ajanlarla klinik durum, EEG paterni ve buna karşılık gelen BIS arasındaki ilişkisi.

BIS düzeyi	Klinik durum	EEG'deki özellik
100	Uyanık	Senkronize yüksek frekanslı aktivite
60	Sedatize Orta derecede hipnoz	Düşük frekanslı aktivite
40	Derin hipnoz	EEG supresyon derecesi
0	İzoelektrik EEG	Toplam supresyon

Bispektral indeks monitörü, ekran açma-kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör kısmı ile dijital sinyal çevirici içeren olgu ara kablosu, BIS algılayıcısı ve elektrik kablosundan oluşur. Sonuçlar, BIS uyumlu yazıcı ile dökümanite edilebilmektedir. Algılayıcı, olguların alın ve şakak bölgesine uygulanan 3 elektrot bölümü taşır. Kablo bağlantıları yapıp BIS algılayıcısı uygulandıktan sonra monitör açılır. Ameliyathanede kullanılan çeşitli cihazlar nedeniyle elektriksel gürültü fazla olduğundan EEG sinyalinin algılanabilmesi için düşük empedanslı elektrotların kafa derisiyle çok iyi teması gereklidir. Bunun için algılayıcı yerleştirildikten sonra 5–10 saniye elektrot bölgelerine bası

uygulanarak, monitörde 3 elektrodun da empedansının 5000 Ohm'un altında olduğunu gösteren empedans testinden geçtiği izlenmelidir. Bispektral indeks monitörün ekranında, BİS'in rakamsal bölgesi, mesaj bölümü, sinyal kalitesi ve grafik bölümleri mevcuttur. Sinyal kalitesi bölümünde, bar grafik şeklinde sinyal kalite indeksi (SQI), elektromiyogram (EMG), EEG dalga şekli ve rakamsal olarak supresyon oranı (SR), grafik bölümünde ise BİS eğrisi ve 'density spectral array' (DSA) izlenir (26, 27).

Sinyal işleme yazılım algoritmaları, ham EEG sinyalindeki geniş verileri örnekleyip EEG uzmanı olmayanların anlayabileceği şekle çevirir. Bispektral indeks monitörü, EEG'nin tek bir tanımlayıcısı yerine çeşitli tanımlayıcılar kullanılarak ortaya çıkarılmıştır. Daha sonra, farklı anestetiklerle anestezi alan 5000 olgunun anestezi derinliğine göre veriler işlenerek, farklı klinik durumlara eşdeğer bir veri tabanı oluşturulmuştur. Bispektral indeksin çalışma prensibinin anahtar noktası, tek bir tanımlayıcı yerine klinikle en iyi korelasyon gösteren tanımlayıcı kombinasyonlarından oluşmasıdır (27–29). Bispektral indeksin hipnotik etkiyi doğru ölçebilmesi için, klinik çalışmalarda gönüllülere, artan dozlarda propofol, midazolam, izofluran tek başlarına veya bunların alfentanil ya da azot protoksitle kombinasyonları şeklinde verilmiştir. Hedef etkili ilaç konsantrasyonları değişirken devamlı BİS izlenip, her basamakta ilaç konsantrasyonları ölçülüp klinik sedasyon, hipnoz ve hafıza değerlendirilmiştir. Bispektral indeksin fonksiyonu olarak sesli uyarana yanıt ve hatırlama, test edilen tüm ajanlar için lojistik gerileme eğrileri çizilerek gösterilmiştir (30).

Anestezik madde dozu artırıldıkça, ilerleyen bilinç kaybı ve uyarılara karşı somatik ve otonomik yanıtlarda azalma ortaya çıkar. Bu bağlamda, anestezi

derinliği olarak kullanılabilir bir merkezi sinir sistemi (MSS) ölçütü aranması mantıklıdır. Kullanılan EEG türevlerinden hiçbirisiyle bilinç, hareket ya da otonomik yanıtlarla doğru korelasyon kurulamamıştır. Bispektral indeks için, EEG dalgalarında "burst supresyon" oranı göreceli alfa-beta oranı ve EEG bikoheransı analiz edilmiştir. Regresyon ana-liziyle her özellik eklenerek 0 ile 100 arasında doğrusal sayısal bir indeks oluşturulmuştur. Buna göre, % 50 olgunun sözel uyanya yanıt vermesini engelleyen BİS değeri 67–79'dur. Bispektral indeks 50'nin altındayken, olgunun uyanık olma ihtimali oldukça düşüktür; 90 civarında ise bilincin geriye dönmesi beklenir. Altmışın altındaki değerlerde, sözlü uyarana yanıt verme olasılığı çok azalmaktadır. Bispektral indeks 60–90 arası olduğunda, sözcük ve resim hatırlama kaybolur; bu da hafızadaki bozulmanın bilinç kaybından önce ortaya çıktığını gösterir (28, 29).

Bispektral indeks monitörü olgunun insizyona hareket yanıtı için bir belirleyici olabilir. Ancak bu, uygulanan anestezi tekniğine bağlıdır. Propofol ya da izofluran gibi hipnotik ajanlar kullanıldığında, BİS ve cilt insizyonuna yanıt arasında korelasyon gözlenirken, opioid analjezikler eklendiğinde korelasyon azalır ve yüzeysel EEG profiline, yani yüksek BİS değerlerine rağmen, olgularda insizyona yanıt görülmez, insizyona hareket yanıtı spinal kord aracılığıyla gerçekleştiğinden, EEG ya da bilinç ve hafıza gibi daha yüksek kortikal fonksiyonlarda anesteziklerin etkisiyle korelasyon göstermeyebilir (30). Tek başına sevofluran kullanıldığında BİS, cilt insizyonuna yanıtı öngörmemiştir. Tiyopental, propofol, midazolam ya da izofluran kullanıldığında BİS'in iyi bir bilinç kaybı monitörü olduğu gösterilmiştir. Genetik olarak düşük voltajlı EEG'

si veya frontal korteks hasarı olan olgularda, anormal EEG eğrisi ve dolayısıyla anormal düşük BİS izlenir (29).

Bispektral indeksin performansını çevresel ve fizyolojik faktörler etkileyebilir. Serebral iskemi, global EEG yavaşlaması ya da baskılanmasına yol açacak kadar yaygınsa BİS'te düşmeye neden olur. Hipotermi de, beynin daha yavaş çalışması dolayısıyla BİS'i düşürür (31). Guignard ve Chauvin ameliyathanede kullanılan ısıtıcı sistemlerin de BİS değerini etkilediğini bildirmişlerdir (32). Gallagher bir kardiyopulmoner bypass olgusunda paze cihazının devreye girmesiyle BİS'te yükselme kaydetmiştir (31). Bu konularda uyanık olunmalı ve artefaktlar gerçek BİS değişikliklerinden ayrılmalıdır. EEG olmayan bazı elektrik sinyalleri, BİS hesaplamalarıyla etkileşebilir. Elektrokardiyografik ve elektromiyografik artefaktlar yüksek frekans sinyalleri oluşturur (25, 29).

Bispektral indeks genellikle yüksek EMG aktivitesine, yani olgu hareketine bağlı olarak yükselir (29). Bu durumda hipnotik ya da kas gevşetici verilmesiyle BİS düşer. Genellikle uyanma sırasında ortaya çıkan EMG aktivitesi, olgu yanıtızsken yüksek BİS değerleri görülmesinin nedenidir. Olgular tam paralizde olduğunda EMG aktivitesi ortaya çıkmazken, kas gevşetici kullanılmayan olgularda EMG aktivitesiyle BİS'in yükseldiği akılda tutulmalıdır (29, 30).

Bispektral indeks, 15–30 saniye önceki EEG verisinden türetildiği için, anlık değil gösterdiğinden önceki durumun ifadesidir. Operasyon sırasında klinik durum farklıdır; çünkü ileride gelişebilecek yanıtlar analjezi miktarına, değişen uyarı miktarına ve diğer olgu faktörlerine bağlıdır. Hipnoz düzeyi ve bununla beraber BİS güçlü uyarılarla hızla değişebilir.

Operasyon sırasında farkında olmayı önlemek için, göreceli olarak yüksek dozda anestezi ilaçları uygulanmakta ve bu da derlenmenin uzamasına neden olmaktadır. Bispektral indeks monitörüyle, kullanılan ilaç dozu ve operasyon sırasında farkında olma azaltılabilir. Bispektral indeksin, bilincin operasyon sırasında geriye dönmesini belirlemesi, hipnotikleri kişisel gereksinimlere göre titre etmesi, uygun anestezinin seçiminde yardımcı olması (örn. hipnotik, analjezik, vazoaaktif ilaçlar) ve hızlı derlenme sağlanması gibi faydaları gösterilmiştir (29). Ancak BIS monitorizasyonundan tam ve objektif bir verim alabilmek için, volatil ajanların soluk sonu anestezi ajan konsantrasyonları izlenmeli, intravenöz (iv) ajanlar kullanıldığında ise, enjeksiyon bölgesi mümkün olduğu kadar görülecek şekilde ayarlanmalı ve antireflü valvler içeren infüzyon setleri kullanılmalıdır. Bispektral indeksteki artış, ilaç infüzyon dozunun artırılmasıyla azalmıyorsa iv hat kontrol edilmelidir. Bispektral indeks monitör kullanılırken, operasyonun laringoskopi, entübasyon, insizyon, sternotomi gibi farkında olmaya neden olabilecek dönemlerine özellikle dikkat edilmelidir. Bispektral indekste 3 dakikadan fazla 60'ın üzerinde değerler izlenmesi elektromiyografik aktiviteye bağlı değilse, hipnotik ilaç verilmelidir. Yine de BIS düşmezse, ilacın yerine ulaşmamış olabileceği akla gelmeli ve başka bir yolla başka bir hipnotik verilmelidir (33).

Rejyonel anestezi sırasında propofolle sedasyon uygulanan olgularda, Gözlemcinin Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme Skalası (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: OAA/S) ile ölçülen sedasyonun, BIS indeksiyle paralel olduğu bildirilmiştir (34). Sebel ve arkadaşları sabit propofol infüzyonuyla değişik dozlarda remifentanil infüzyonlarını karşılaştırdıkları

çalışmalarında, remifentanil propofol kombinasyonunun sedasyonda BIS değerlerini düşürdüğü sonucuna varmışlardır (30). Genel anestezi altında sezeryan operasyonu geçiren olgularda, anestezi idamesinde propofol ya da izofluranın BIS indeksi ve farkında olmayı önemli düzeyde azalttığı gösterilmiştir (27). Çocuklarda, her yaş grubunda BIS uygulanmış ve standart uygulamaya kıyasla daha az ilaç kullanımı ve hızlı uyanma sağlanmıştır (35, 36).

Özetle BIS, son 30 saniyedeki hipnozun bir ifadesi olduğundan, gelecekte olacak olaylar için kullanılamaz. Bispektral indeks değeriyle, anestezi ve klinik durum her zaman birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle eş zamanlı ilaç konsantrasyonları ölçülemeyen, iv anesteziklerin olgudaki etkilerinin izlenmesinde BIS önemlidir. Olgudan olguya anesteziklerin etkilerinde farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenlik mevcuttur. Anestezi uygulamalarında BIS monitorizasyon, anesteziklerin daha az kullanımı, erken uyanma ve hızlı derlenmeyi sağlar (37-39). Bispektral indeks veri tabanı belirli ilaçlarla oluşturulmuştur; dolayısıyla yeni bir ilaç ya da yeni bir olgu grubunda uygulanacağında mutlaka veri tabanına yeniden geçerlilik kazandırılmalıdır (21, 29).

2.8. DESFLURAN

İsofluran ve diğer halojenli eter anestetikler gibi desfluran da eter türevi inhalasyon ajanlarından. Desfluran (CHF₂-O-CF₃) en yeni inhalasyon ajanıdır. Hızlı ve tolere edilebilir anestezi indüksiyonu ve anestezi uyanma, anestezi derinliğinin hızlı ilerlemesi, uygun kas gevşetici özellik, toksisite oluşturucu doz ile farmakolojik etki oluşturan konsantrasyon arasındaki aralığın geniş olması,

normal dozlarda toksik etkilerin ve diğer yan etkilerinin olmaması gibi özellikleriyle klinik kullanımda giderek yaygınlaşmaya başlamıştır (40).

Fiziksel Özellikleri

Diğer inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında yağ/gaz, kan/gaz veya doku/kan oranı sabitinin de gösterdiği gibi düşük lipid solübilitesine sahiptir. Düşük lipid solübilitesi düşük anestezik potensini gösterir. Bu potens düşüklüğü minimum alveolar konsantrasyon değerinin (MAC) kullanılan uyarının şiddetine göre % 4 ile 7.25 arasında değişmesi ile kendini gösterir (40). Böylece desfluran, isoflurandan 5.2, halotandan ise 8.1 kez daha düşük potense sahiptir. Desfluranın MAC' u artan yaş ile birlikte azaldığı gibi, nitroz oksid, fentanil, klonidin veya midazolam kullanımı ile birlikte azalır (40–43). MAC anestezinin süresinden etkilenmez. Fakat ağırlı uyarının şiddeti ile değişir. Böylece uyarın ne kadar güçlü ise MAC o kadar büyüktür (44, 45).

Desfluran kuru soda lime içinde isoflurana oranla 0°C'de % 54 ve 40°C'de ise % 23 oranında daha az yıkılmaktadır. Desfluran diğer inhalasyon anestezikleri ile karşılaştırıldığında, kauçuk ve plastikten yapılmış solunum devreleri içinde daha az çözölmektedir (46). % 15 oranında su içeren nemli sodalime içinde 60°C ve altında yıkılmaya dayanıklı iken, 80°C her saat % 0.45 oranında olmak üzere yavaş yavaş yıkılır. Bu bakımdan izofluran ve halotandan üstündür (47).

Desfluran ve isofluranın kimyasal olarak yıkımı sonucunda zararsız bir ürün olan triflurometan ortaya çıkar. Desfluran, isofluran ve enfluranın yıkımı aynı zamanda kuru sodalime ve baralime içinde de meydana gelir. Bu durum karbonmonoksit oluşumu ile sonuçlanır. Bununla birlikte, karbonmonoksidin bu

türlü oluşumu % 4.8 veya daha fazla su içeren sodalime kullanımı ile veya % 9.7 veya daha fazla su içeren baralime kullanımı ile önlenabilir (47).

Farmakodinamik Özellikleri

Genel anestezinin ortaya çıkma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Moleküler düzeyde, anestezik aktivitenin hedef noktası lipid membrandan ziyade protein reseptörleridir (48). Desfluran kardiovasküler, nöromuskuler, respiratuar ve santral sinir sistemini de içeren farklı vücut sistemlerini etkiler. Çok büyük bir kısmında desfluran, izofluran ve diğerleri gibi doza bağımlı bir şekilde bu sistemleri deprese eder (49).

Beyin Üzerine Etkileri

İnhalasyon yolu ile kullanılan genel anestezikleri, serebral metabolizma hızı, serebral kan akımı ve intrakranyal basınç üzerine olan etkileri bakımından değerlendirmek gerekir. Desfluranın serebrovasküler etkileri izofluran ve diğer inhalasyon ajanları ile paralellik gösterir (50). İzofluran ve desfluran supratentoryal beyin tümörü çıkarılmasında normokapnik hastalarda intrakranyal basınç artışına neden olmaz (40).

İnsanlarda serebral otonöregülasyon, desfluran ve isofluran anestezisi esnasında doza bağımlı olarak bozulur. %4, %6, %12 desfluran karşılaştırıldığında %6 desfluranın nöroprotektif olduğu, bu değer 1 MAC olduğu belirtilmiştir. 2 MAC sevofluran iskemik nöronal hücrelerde düzelmeye neden olurken, 2 MAC desfluran ve izofluran bu etkiyi göstermez. Sonuç olarak MAC değeri artışı ile nöron koruyuculuğu arasında korelasyon yoktur (51).

BIS monitorizasyonunda 40-49 düzeyindeki BIS değerleri için 1 MAC ve altında desfluran kullanımı yeterlidir (52). EEG ve BIS değerleri ile ölçüldüğünde

aynı konsantrasyonlarda kullanılan sevofluran ve izoflurana göre desfluranda daha derin düzeyde bir anestezi elde edilmiştir (37).

Ting ve arkadaşları skolyoz cerrahisi için yapılan wake-up testi sırasında 90'ın üzerindeki BIS değerlerinin (maksimal BIS değerlerinin) desfluran grubundaki hastaların uyanmış olduklarını gösterdiğini ancak propofol-fentanil grubunda bu yüksek BIS değerlerine rağmen hastaların uyanıp tepki vermeleri için 3.3 ± 1.2 dk kadar bir süre (latent period) geçmesi gerektiğini belirtmişler ve wake-up testi sırasında hatırlamanın propofol-fentanil grubunda % 25 oranında olduğunu, desfluran grubunda ise hiçbir hastanın hatırlamadığını tespit etmişlerdir. Propofol-fentanil grubundaki hastalar operasyon sırasındaki olayları hatırlamalarına rağmen BIS değerleri yüksek (>60) seyretmiştir. Sonuç olarak inhalasyon anestezisinde BIS kullanımı opioid bazlı anestezi ile karşılaştırıldığında daha güvenilir bulunmuştur (53).

Maske ile anestezi indüksiyonu sırasında solutulan yüksek konsantrasyondaki sevofluran ile taşikardi görülürken bu durum aynı zamanda epileptiform EEG'ye neden olur. İndüksiyonda kullanılan yüksek konsantrasyondaki desfluranda da taşikardi görülür fakat epileptiform EEG görülmez (54).

İnhalasyon ajanlarının serebral vazodilatasyona neden oldukları bilinmektedir. Smith ve arkadaşları çocuklarda nöroanestezide izofluran, propofol ve desfluranı karşılaştırmışlar, izoflurandan desflurana geçildiğinde serebral kan akımının değişmediğini fakat propofolden desflurana geçtiklerinde serebral kan akımının (orta cerebral arter kanlanmasını transkranyal dopler ile ölçerek) % 35

oranında arttığını görmüşler ve çocuklarda nöroanesteziye desfluranı potent bir vazodilatör olması nedeni ile önermemişlerdir (55).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

İnsanlarda mekanik ventilasyon esnasında desfluran 0.83–1.66 MAC düzeyinde kardiyovasküler fonksiyonlarda ve myokardiyal kontraktilitede doza bağımlı olarak depresyon yapar. Genellikle santral venöz basınçta ve kalp hızında doza bağımlı artış meydana gelir ve sistemik vasküler direnç, art yük, stroke volüm indeks ve ortalama arteriyel basınçta doza bağımlı olarak azalma gösterir. Sol ventrikül stroke volümünün azalmasına rağmen, sistemik vasküler dirençte azalma ve kalp hızındaki artma sebebiyle kardiyak output korunur. Taşikardi, eşit dozdaki 1 MAC üzerindeki izofluran ile kıyaslandığında daha belirgin olabilir (56).

Desfluranın, ortalama arteriyel basınç, kas kan akımı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikülün sirkümferral liflerindeki kasılmanın sürati, kardiyak indeks ve önyük üzerine olan etkilerinin klinik olarak anlamlı olduğu söylenemez. Oksijen tüketimi ile oksijen transportu arasındaki oran, oksijen transportu, oksijen tüketimi ve mikst venöz kandaki oksihemoglobin saturasyonunun da gösterdiği gibi; perfüzyon basamağındaki azalmaya rağmen, desfluran anestezisi esnasında doku perfüzyonu korunur. Desfluran ile anestezi süresinin uzaması sonucunda (7 saatten uzun süren) anestezinin ilk 90 dakikası ile kıyaslandığında kardiyovasküler sistemi deprese edici etkisi daha azdır; bu durum kardiyovasküler toleransın geliştiğini göstermektedir (57).

Sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda anestezi indüksiyonu esnasında 2–4 saniye süreyle gözlemlenen sempatik sistemin aracılık ettiği kardiyovasküler

stimulasyonun (taşikardi, hipertansiyon ve adrenalin-vazopressin seviyelerinde artma) desfluranın end tidal konsantrasyonunun 1 MAC'ın üzerinde hızlı bir şekilde yükseltilmesi sonucunda ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, başlangıçta görülen uyarıcı etki kendi kendini sınırlamaktadır, bu uyarıcı etki izofluran ile anlamlı ölçüde daha azdır ve sevofloran ile yoktur. Bunu takip eden dönemde desfluranın end tidal konsantrasyonunun 0.55'ten 1.1 MAC'a hızlı bir şekilde yükseltilmesi kardiovasküler stimulasyonun sıklığını ve büyüklüğünü azaltır (56).

Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler, daha önceden de tahmin edildiği gibi sempatoeksitasyon hava yolundaki ve akciğerlerdeki reseptörlere değil, santral reseptörler aracılığı ile gerçekleştiğini göstermektedir. Geçici kardiyovasküler cevap azot protoksit veya opioidler, β adrenerjik agonistler, α -2 adrenerjik agonistler sempatik aktiviteyi azaltan ajanlar kullanılarak önlenabilir (40, 56).

İsofluranda olduğu gibi, desfluran da koroner arter hastalığı olanlar ve sağlıklı gönüllülerde sistemik vasküler dirençde ve arteriyel kan basıncında azalma ile sonuçlanan vazodilatasyona neden olur (40). Sağlıklı insanlarda yapılan bir çalışmada, desfluranın cilt sıcaklığını arttırdığı ve ciltteki damarlarda vazodilatasyon yaptığı görülmüştür (56).

Desfluran portal kan akımında hafif derecede azalma yapmasına rağmen hepatic arteriyel kan akımını değiştirmez. Hem desfluran, hem de izofluran ile renal korteksteki kan akımı azalırken sadece desfluran ile renal kortikal vasküler rezistansta azalma kaydedilmiştir (56).

Desfluranın koroner arter hastalarında uygulanması pulmoner dolaşım üzerindeki hemodinamik etkileri ve sempatik uyarıyı aktive etmesi nedeniyle tartışmalıdır (58). Bu aktivasyon herhangi bir premedikasyon yapılmayan genç, sağlıklı bireylerde hızlı inspiratuar konsantrasyon artışından sonra gözlenen geçici bir fenomendir (58, 59). Bununla birlikte, inhalasyon anesteziği kardiyak cerrahide tercih edilirler ve desfluran farmakokinetik özellikleri nedeniyle bazı avantajlar sunar. Günümüzde kardiyak anestezide intravenöz opioidlerle birlikte propofol uygulanması yaygın şekilde kullanılmaktadır. Miyokardial disfonksiyon olarak adlandırılan post iskemik geri dönüşümlü kontraktıl fonksiyon bozukluğu kardiyak cerrahiden sonra gözlenen önemli bir fenomendir. Kronik olarak enstrümante edilen köpeklerde propofol anestezisiyle karşılaştırıldığında, iskemi anında desfluran kullanılan köpeklerdeki miyokard disfonksiyonunun iyileşme süreci daha hızlı bulunmuştur (58).

İnhalasyon anesteziği QT intervalini uzatarak kardiyak instabiliteye böylelikle ciddi kardiyak aritmilere neden olabilirler. Desfluran da izofluran ve sevoflurana benzer şekilde QT intervalini uzatır, bu etki anestezinin 1. dakikasında görülür (60).

Respiratuar Sisteme Etkileri

Desfluran 1.66 MAC'a kadar olan değerlerde doza bağımlı olarak tidal volümü azaltırken solunum frekansını artırır. Ventilasyon hızındaki artmaya rağmen, alveolar dakika volümü azalır (57). Solunum sisteminde desfluran diğer inhalasyon ajanları gibi solunum depresyonu, hava yolu irritasyonu ve bronkospazm gibi olumsuz etkiler gösterir. Doza bağımlı olarak karbondioksitle solunum merkezinin baskılanması, intrapulmoner shunt miktarında artış ve ölü

boşluk/tidal volüm oranında artış şeklindedir (56). 1 MAC değerindeki izofluran, sevofluran ve desfluran inspiratuar tepe basıncını, havayolu rezistansını azaltıp, dinamik kompliansı artırırken 2 MAC ve üzerindeki konsantrasyonlarda kullanıldığında bronkokonstrüksiyona neden olmaktadır (40).

Apne, aşırı miktarda sekresyon artışı, yüksek oranda nefes tutma, öksürük anestezi indüksiyonu esnasında ortaya çıkmaktadır (56, 61) . İndüksiyon sırasında 2 MAC desfluran ile bu istenmeyen etkiler ortaya çıkarken 0.1 MAC desfluranın 3 dakika solutulması ile ideal bir anestezi indüksiyonu sağlanabilir. Bu indüksiyon şekli diğer inhalasyon ajanları için de geçerlidir (61). Arain ve arkadaşları laringeal maske uygulaması sırasında propofol indüksiyonu sonrası inhalasyon ajanı olarak % 6 desfluran veya % 1.8 sevofluran kullanıldığında herhangi bir havayolu problemi görülmezken, inhalasyon ajanı ile yapılan maske indüksiyonunda aşırı miktarda sekresyon artışı, yüksek oranda nefes tutma, öksürük gibi problemlerin ortaya çıkabileceğini bu nedenle desfluran indüksiyonu ile laringeal maske uygulaması yapılacaksa bir opioidin birlikte kullanılmasını önermişlerdir (62).

Leong ve arkadaşları ise laringeal maske uygulaması sırasında propofol indüksiyonu sonrası uzamış apne, exitatör hareketler, ortalama arteriyel basınçtaki belirgin düşme nedeni ile bu ajanı önermemişlerdir. Bunun yerine desfluranın basamaklı olarak yükseltilmesi ile kardiyak stabilite, hızlı etki başlangıcı, yumuşak bir indüksiyon sağlanacağını ve anestezi derinliğinin hızlı ve rahat kontrol edilebileceğini, bu şekilde havayolu problemlerinin de önlenebileceğini belirtmişlerdir (63).

İnvitro ve invivo olarak hayvanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, inhalasyon ajanları çeşitli mekanizmalarla direkt olarak trakeanın düz kaslarını etkileyen bronkokonstrüksiyonu azaltmaktadır. İnvitro veriler göstermiştir ki; desfluran proksimal ve distal düz kaslarında doza bağlı olarak relaksasyon oluşturur ve distal kaslarda % 30 oranında daha fazla gevşeme sağlar. Ayrıca desfluran ve sevofluran lökotrien C4'e bağlı bronkokonstrüksiyonu da inhibe ederler fakat bu etki halotanda görülmez. Astım hikayesi olan hastalarda desfluran ile anestezi indüksiyonu esnasında bronkospazma ait bulgular tespit edilmemiştir. Sonuç olarak desfluran astım ve allerji hikayesi olan hastalarda güvenle kullanılabilir (64).

Renal Sisteme Etkileri

Bütün inhalasyon ajanları benzer şekilde biyotransformasyona uğrar ve metabolizma sonucunda oluşan non volatil ürünler böbrekler tarafından atılır (40). Bununla birlikte inhalasyon ajanlarının santral sinir sistemi üzerine olan etkilerinin geriye dönmesi pulmoner atılıma bağlıdır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının bozulması bu ajana verilen cevabı etkilemez. Yeni bir inhalasyon ajanı olan desfluran, stabilite ve transformasyon bakımından diğer ajanlardan farklıdır. Desfluran oldukça stabildir ve soda lime ve karaciğer tarafından yıkılmaya oldukça dayanıklıdır (65, 66). Enzim indüksiyonunun yapıldığı hayvan çalışmalarında organik ve inorganik kloridlerin ekskresyonunun minimal olduğu gösterilmiştir. 1 MAC/saatlik bir anestezi uygulamasından sonra ölçülen ortalama inorganik florid konsantrasyonu desfluran için 1 µgmol/L'den küçüktür (66). Yapılan çalışmalarda desfluranın nefrotoksik olduğuna dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (67). Desfluran deflorinizasyona dayanıklıdır ve desfluran

anestezisine maruz kalan cerrahi hastalarında florin konsantrasyonunun başlangıçtaki değerlerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu bulguların ışığında desfluran nefrotoksik bir ajan gibi durmamaktadır (66, 67). Bütün inhalasyon ajanları geçici olarak böbrek fonksiyonlarında geriye dönebilen depresyon yaparlar. Glomerül filtrasyon hızı, renal kan akımı, renal otheregölasyonun kaybı, nörohumoral faktörlerde (örneğin antidiüretik hormon, vazopressin, renin) veya nöroendokrin cevapta değişiklikler olur (67).

Hepatotoksisite ve Malign Hipertermi

Trifluoroasetik asit halotan ile ilgili hepatotoksisiteden sorumlu başlıca metabolittir; diğer halojenli anestezik ajanlarla olan karşılıklı duyarlaşmanın da başlıca nedenidir. Hapten gibi davranır ve hepatosit proteinleri ile birleşir ve konak antikorları tarafından yakalanabilen antijenik özellik taşır. İnhalasyon ajanlarına maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan renal hasar florinli eterlerin metabolizması sonucunda inorganik florid konsantrasyonundaki yükselmeden kaynaklanır (68, 69).

Renal ve hepatic fonksiyon testleri % 7.35 değerinde desflurana maruz kalan sağlıklı gönüllülerde değişmeden kalır. Renal hastalıklı ve kronik karaciğer problemi olan cerrahi hastalarında % 2.8–3 oranında desflurana maruz kaldıktan sonra hepatorenal fonksiyonları gösteren biyokimyasal değişikliklerde anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (66).

Röhm ve ark. desfluran veya propofol kullandıkları hastalarda desfluran grubundaki hastalarda anlamlı düzeyde α -GST (glutatyon S-transferaz) artışı tespit etmişlerdir (70).

Desfluran; halotan, enfluran, izofluran, sevofluran gibi malign hipertermiyi tetikleyen ajanlardandır (68). Malign hipertermi halojenli inhalasyon ajanlarının majör idiyosenkratik cevabıdır. Günümüzde desfluran verildikten sonra insanlarda da bu sendrom ile ilgili bulgulara rastlanmıştır (69, 71). Desfluranda malign hipertermi halotana göre yavaş başlangıçlıdır. Sevofluranla karşılaştırıldığında daha az kalsiyum salınımına neden olur ve klinik seyir ile laktik asidoz arasında korelasyon bulunmayabilir. Malign hipertermi krizinin çok erken, subklinik döneminde arteryal kanda ileri düzeyde laktik asidoza rastlanabilir (69, 71).

Nöromusküler Etkileri

Desfluran trakeal entübasyon için uygun gevşemeyi sağlayarak nöromuskuler bileşkede izofluran ile benzer etki göstermektedir ve nöromuskuler kavşağı bloke eden ajanların aktivitelerini arttırır. Desfluran, izofluran ile eşit konsantrasyonlarda doza bağlı olarak tetanik kasılmaları daha yüksek oranda baskılar (56).

İzofluran, sevofluran ve desfluranın 1.3 MAC olarak kullanıldığında % 90 kas gevşemesi için gereken kas gevşetici kümülatif doz gereksinimini sırasıyla % 42, % 41, % 60 oranında azalttığı tespit edilmiştir (72).

Farmakokinetik Özellikleri

Anestezik ajanın solunum devresinde gaz fazında konsantrasyonu infrared spektroskopi ile ölçülürken; farklı çözücülerde insan dokusunda ve dolaşımında anestetik ajanın farklı komponentlerinin ölçümü genellikle gaz kromatografisi ile gerçekleştirilir. İn hale edilen anestetik ajan konsantrasyonu aynı zamanda refraktometre ile de ölçülebilir. İn vivo olarak desfluranın serebral

konsantrasyonu F 19 nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile ölçülebilir (40, 73).

Vücuda Alınım

Desfluranın kan ve diğer dokularda düşük oranda çözünebilme özelliği hızlı eliminasyon ve uptake ile birlikte inspire edilen gaz ve doku parsiyel basınçlarının hızlı eşitlenmesine işaret eder. Sonuçta farklı cerrahi uyarılarla anestezinin derinliği kolayca ayarlanabilir (40, 73).

Dağılım ve Eliminasyon

Desfluranın atılımı ve dağılımı 5 kompartmanlı memeli modelinde karakterize edilmiştir (Akciğerler, damardan zengin organ grubu, kas, damardan zengin dokuların etrafında bulunan yağ dokusu). Genellikle desfluranın tahmin edilen dokı dağılımı izoflurandan anlamlı olarak farklı değildir. Her iki ajan da kas dokusu tarafından geniş oranda alınır. Uptake olayında olduğu gibi anestetik ajanın atılımında da kandaki solubilitate kritik bir faktördür. Yüksek oranda çözünebilen ajanlar beyin ve diğer dokulardan yavaş olarak atılırlar (40, 73).

Desfluranın pulmoner klirensi (4.11 L/dk)'dır. Bu değer halotan ve izofluran ile benzerdir. Desfluranın total vücut klirensi (4.60 L/dk) ve izoflurandan (4.00 L/dk) ve halotandan (3.94 L/dk) daha büyüktür. Desfluranın ciltten kaybı total anestezik uptake'in % 16'sıdır. Bu halotan için % 0.23, izofluran için % 0.2'dir. Benzer şekilde total olarak desfluranın % 0.2–0.4'ü visseral plevra ve periton yoluyla kaybedilir (56).

Metabolizma

Halojenli eterlerin renal ve hepatik toksisiteleri onların toksik metabolitlerinin biyotransformasyonları sonucunda oluşur. Desfluranın

metabolizması ihmal edilebilir düzeydedir ve izofluranın % 10'u kadardır. Kandaki ve idrardaki floridli metabolitler yani inorganik ve organik floridler, trifloroasetikasit, florinli eter anestetiklerin metabolizmasını gösterir. 7.35 MAC/saate kadar olan değerlerde desflurana maruz kalmış hastalarda ve sağlıklı kişilerde idrarda ve serumda trifloroasetikasit konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte; 7.35'lik bu yükselme izofluran kullandıktan sonra görülen yükselmeden 10 kez daha az orandadır. Ayrıca bu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum ve idrar florür konsantrasyonlarında artış görülmemiştir. Desfluran anestezisini takiben serum ve idrar inorganik florür düzeyleri genellikle değişmez (56).

İndüksiyon Esnasında Tolerasyon

İndüksiyon > % 6 desfluran konsantrasyonu gerçekleştirilen erişkin ve çocuk yaş grubunda geçici hava yolu irritasyonu gözlenir (74). Yetişkinlerde desfluran ile anestezi indüksiyonunda en sıklıkla görülen yan etkiler öksürük (% 26–59), eksitasyon (% 24–43), nefes tutma (% 13–35), sekresyon artışı (% 7–23) ve laringospazm (% 0–17) olarak kaydedilmiştir. Desfluran ile indüksiyon esnasında görülen diğer yan etkiler; apne, farenjit, oksihemoglobinde saturasyon düşüklüğüdür ($SpO_2 < \% 90$) (57).

Desfluran ile gerçekleştirilen ve tek bir nefes alıp tutma şeklindeki indüksiyon esnasında (2–2.5 MAC) anestezi indüksiyonu 1 dakika içinde gerçekleşse bile hemen hemen % 100 oranında öksürük riski vardır. Hava yolu refleksleri ve irritabilite ek olarak kullanılan CO_2 , fentanil ve midazolama rağmen kullanılan desfluran konsantrasyonu ile orantılı olarak artar (57).

Pediyatrik hastaların anestezi indüksiyonu sırasında halotan ile görülenlerle kıyaslanmayacak ciddi boyutlarda hava yolu irritasyonu ve hava yolu reflekslerinde artma gözlenir. Kaydedilen yan etkiler öksürük (% 29 desfluran, % 4 halotan), ekstitasyon (% 51 desfluran, % 11 halotan), nefes tutma (% 18 desfluran, % 2 halotan), sekresyon artışı (% 20 desfluran, % 1 halotan) ve laringospazm (% 22 desfluran, % 2 halotan) olarak kaydedilmiştir. Desfluran bu yaş grubunda zayıf tolere edilmesi nedeniyle anestezi indüksiyonu bu yaş gruplarında yapılmamaktadır (57). Sevofluran indüksiyonu sonrası idamede desfluran kullanılması ile postoperatif ajitasyonun ve yan etkilerin azaldığı görülmüştür (74).

Anestezi İdamesinde Tolerasyon

Genellikle hemodinamik stabilite desfluran ile daha uygun bir biçimde sağlanabilir. Anestezinin idamesi sırasında desfluran, izofluran gibi vazodilatasyon yaparak ve kalp hızını arttırarak kan basıncında doza bağlı azalma oluşturur. Desfluran ile intraoperatif dönemde görülen bradikardi, hipertansiyon, hipotansiyon ve nodal aritmilerin yanı sıra taşikardi de kaydedilmiştir (57, 40).

Dozaj ve Uygulama

Desfluranın 20°C'de 664 mmHg olan vaporizatör basıncı diğer inhalasyon ajanları ile kıyaslandığında elektrik ile ısıtılan vaporizatörlerin özel olarak düzenlenmesini gerekli kılar (Ohmeda Tec 6 TM vaporizatörler). 1869 Tee 6 TM vaporizatörler eğer taşıyıcı gaz % 100 oksijen ile % 70 azot protoksit arasında değişiyorsa gaz çıkışını % 20'ye kadar azaltabilir (56). Opioidler ile premedikasyon yapılsın ya da yapılmazın yetişkin hastalarda anestezi indüksiyonu için % 4–11 konsantrasyonunda kullanılan desfluran ile sıklıkla 2

dakika içerisinde cerrahi için gerekli olan anestezi derinliği oluşmuş olur. Orta ve yüksek oranda hava yolu komplikasyonları nedeniyle 12 yaşın altındaki çocuklarda desfluran ile anestezi indüksiyonu tavsiye edilmemektedir (öksürük, nefes tutma, laringospazm, artan sekresyonlar vb) (56).

Yetişkin hastalarda cerrahi anestezi azot protoksit ile birlikte kullanıldığında % 2–6, oksijen ile birlikte kullanıldığında % 2.5–8.5 konsantrasyonundaki desfluran ile sağlanabilir. Pediatrik yaş grubunda azot protoksit kullanılsın ya da kullanılsın % 5.2–10 konsantrasyonundaki desfluran ile cerrahi için gerekli olan anestezi sağlanmış olur (56).

Kronik renal ve hepatik hastalığı olanlarda ve renal transplantasyon cerrahisi esnasında azot protoksit ile birlikte % 1–4 konsantrasyonunda desfluran anestezisinin idamesi için önerilmektedir. Sonuç olarak azot protoksit, opioidler, benzodiazepinler ve diğer sedatif ajanlar desfluranın MAC değerini azaltır. Nöromusküler kavşağı bloke eden ajanların farmakolojik aktivitesini desfluran polansiyalize eder (40, 56).

Desfluranın Anestezi İdamesindeki Yeri

Yeni inhalasyon ajanları kardiyorespiratuar stabilite, anesteziden hızlı uyanma ve hızlı etki, kognitif ve fizikomotor fonksiyonlarda minimal bozulma yapar. Yeni inhalasyon ajanlarının bu özellikleri düşünüldüğünde hastadan hastaya farklılıklar ortaya çıktığı görülmektedir (40).

Desfluranın farmakodinamik özellikleri kendinden önceki inhalasyon ajanları özellikle izofluran ile benzerdir. Ancak bunun aksine desfluranın fiziksel ve farmakokinetik özellikleri diğer inhalasyon ajanlarından anlamlı olarak farklıdır. Yüksek vaporizatör basıncı, kimyasal yıkılmaya karşı daha fazla

duyarlılık, düşük potens, vücut dokularında ve kanda düşük çözünürlük, daha hızlı atılım, ihmal edilebilir metabolizma gibi bulgular görülebilir (40, 56).

Desfluran; düşük kan ve doku solüblitesine sahiptir ki, bu onu yüksek solübilitesi olan ajanlardan farklı kılar. Anestezinin idamesi sırasında anestezi konsantrasyonu daha hassas bir biçimde kontrol edilebilir. Kan-gaz ve aynı zamanda kan-doku konsantrasyonu daha kolay dengelenir ve anesteziden uyanma esnasında alveolar konsantrasyon hızlı bir şekilde azalır (40).

Diğer Etkileri ve Özel Durumlar

Morbid obez hastalarda desfluran kardiyorespiratuar stabilite, anesteziden hızlı uyanma ve hızlı etki, kognitif, fizikomotor fonksiyonlarda minimal bozulma yapması ve kolay titre edilebilmesi nedeni ile tercih edilebilir (75, 76).

İnhalasyon anesteziplerinin genotoksik etkileri bilinmektedir. Tüm bu ajanların DNA hasarını indüklediği gösterilmiştir (40, 77, 78).Desfluranın bu etkisi anestezi uygulanmasından 60 dakika sonra başlar ve 120. dakikada pik seviyesine ulaşır. Genotoksik etkinin anesteziden 12 gün sonra gözden kaybolduğu tespit edilmiştir (77). Desflurana maruz kalan hastaların lenfositlerinde kardeş kromatid alışverişi arttığından bu ajanın genetik hasar yaratma yeteneğinde olabileceği sonucuna varılmıştır (77, 78).

Desfluranın maliyeti propofolle karşılaştırıldığında daha ekonomik görünmektedir (79, 80). Anestezi idamesinde sevofluran ve desfluran arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (79). Anestezi indüksiyonunda sevofluran ve desfluran karşılaştırıldığında desfluranın maliyeti belirgin olarak düşük bulunmuştur (63).

2.9. REMİFENTANİL

Opioid ve non opioid analjezikler, endotrakeal entübasyona otonomik yanıtı baskılamak amacıyla indüksiyondan hemen önceki dönemde ve ağırlı uyarana otonomik yanıtı baskılamak amacıyla genel anestezinin idamesi sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. Opioidler, uyanma periyodunu kısaltarak sedatif ve hipnotik ajanlara olan gereksinimi azaltırlar. Opioidler, aynı zamanda propofol, metohexital, etomidat ile birlikte görülen istemsiz motor hareketleri ve injeksiyon sırasında ortaya çıkacak ağrı problemini azaltır. Çok kısa etkili opioid analjezik olan remifentanilin analjezik gücü, fentanile benzerdir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilir. Bu durum remifentanilin sistemik eliminasyonunun hızlı olmasına izin verir (81).

Fizikokimyasal Özellikleri

Remifentanil, bir piperidin türevi (3-4-metoksikarbonil-4-L,-oksopropil-fenilamino-L-piperidin), propionik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz halinde satılmaktadır. Piyasadaki formülünde glisin de bulunmaktadır. Hazırlandıktan sonra $pH \pm 3.0$ ve $pKa 7.07$ 'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, 4'ün altındaki pH'larda 24 saat süreyle kararlı kalır, lipidde çözünür. Remifentanil proteine % 92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin μ -opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, delta ve kappa reseptörlerine bağlanma afinitesinin ise az olduğunu göstermiştir (82). Remifentanil opioid reseptörü olmayan yapılara önemli düzeyde bağlanmamaktadır. Naloksan remifentanilin etkilerini kompetatif olarak antagonize eder (83). Remifentanilin majör metaboliti remifentanil asittir (82).

Remifentanil asit de aynı şekilde μ , kappa, gamma reseptörlerine bağlanır, afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800–2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan ve remifentanil ya da remifentanil asitle elektroensefalogram baskılamasını araştıran bir çalışmada, metabolit ana bileşikten 4600 kat daha zayıf bulunmuştur (84).

Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin konfrigürasyonu diğer piperidin türevlerinininkine çok benzemekle birlikte, bunu kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Kanda yapılan invitro, köpeklerde yapılan invivo çalışmalarda, bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın bir şekilde metabolize edildiği; terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8–8.3 dakika olduğu gösterilmiştir. İnvitro testlerde, yıkılma sürecinin, plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde, remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmemektedir (84).

Remifentanilin esteraza dayalı metabolizması, özelliklerini organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ve böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir (85, 86). Karaciğer yetersizliği olan hastaların opioidlere daha duyarlı olduğu, dakika ventilasyonunun % 50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gerektiği saptanmıştır. Buna göre; karaciğer hastalığı

bulunanlarda, belli bir etki için, verilmesi gereken dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin ortadan kaybolması aynı derecede hızlı olacaktır (85).

Remifentanildeki ester bağı remifentanilin kan ve diğer dokulardaki esterazlar tarafından hızlı bir şekilde metabolize edilmesine neden olur. Böylece remifentanilin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri böbrekle ilgili hastalıklarda değişmez. Aynı zamanda remifentanilin ana metabolitinin eliminasyonunun azalması da klinik olarak bir anlam taşımaz. Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bir duyarlılık artışı gözlemlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda remifentanil doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması da yine aynı derecede hızlıdır. Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli olmadığı düşünülmektedir. Buna göre, remifentanilin intravenöz uygulamadan sonra beyinde etki yaptığı yere iletilmesi, akciğerlerde ilk geçiş metabolizmasına uğramadığını gösterir (86).

Remifentanilin birincil metaboliti böbreklerden atıldığından, böbrek yetersizliği bulunan hastalarda birikme görülür. Ancak bu metabolit çok güçsüzdür ve 24 saatlik infüzyondan sonra bile klinik açıdan önemli konsantrasyonlara erişmeyeceğini göstermiştir (84). Pediatrik hastalarda remifentanilin farmakokinetik özellikleri, erişkinler için bildirilene çok benzerdir (87).

Yeni veriler yaşlılarda ilacın etkisinin daha yavaş başladığını göstermektedir. Yaşlılarda daha küçük bir dağılım hacmi ve hafifçe daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıkların açık sonucu; yaş ilerledikçe dozun azaltılması gerektiğidir (88).

Piperidin sınıfından diğer opioidler gibi remifentanil de plasentadan kolayca geçer. Ancak diğer opioidlerin aksine, fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. İlk olarak intravenöz yolla verilen 0.1 µg/kg/dk remifentanilde APGAR puanının, epidural yolla verilen 100 µg fentanilden farklı olmadığını göstermiştir. Günümüzde kullanılan remifentanil, formülünde glisin bulunduğundan epidural yolla uygulanamamaktadır (89).

Farmakodinamik Özellikleri

Hemodinamik Etkileri

Remifentanil kalp atım hızını düşürerek sistemik kan basıncı ve kardiyak indekste azalmaya neden olur. Bu etkisi çocuklarda 0.25 µg/kg/dk olan başlangıç infüzyon dozunda bile görülebilir. Diğer tüm opioidler gibi bradikardiye neden olmaktadır fakat daha derin bir bradikardi bulunur. Pediatrik hastalarda atropin ile premedikasyon önerilmektedir. Atropin uygulanması ile kalp hızında düzelme olmasına rağmen, kan basıncı ve kardiyak indeksteki düzelme yeterli olmayabilir. Remifentanil erişkinlerde daha güvenlidir (90). Kontrollü hipotansiyon amacı ile çocuklarda ve erişkinlerde kullanılabilecek iyi bir kombinasyon ajanıdır (91).

İlacın farmakokinetik profiline bağlı olarak ve üretici firmanın İngiltere’de kullandığı veri sayfasında yayınlanan remifentanil dozu ve uygulama metoduyla ilgili tavsiyeleri içerisinde indüksiyon amacıyla 1 µg/kg bolus remifentanilin “30 saniyeden daha kısa sürede” (<2.0 µg/kg/dakika) verilebileceği yer almaktadır; ancak bu dozun kardiyovasküler etkisi Eliot ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır.

Düşük doz propofolle anesteziye alınan koroner arter by-pass grefti hastalarında 1,3 ve 5 dakika süreyle uygulanan bolus 1 µg/kg remifentanilin (1,

0.33 ve 0.2 µg/kg/dakika) hemodinamik etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışma bir hastada şiddetli bradikardi ve diğer üç hastada sistemik vasküler dirençteki azalmayla birliktelik gösteren şiddetli hipotansiyondan oluşan ve özellikle bu dört hastada ön plana çıkan şiddetli hemodinamik stabilite bozukluğu nedeniyle sadece sekiz hastada uygulandıktan sonra sonlandırılmıştır. Bir hasta miyokard iskemisi kanıtı sergilemiştir. Elde edilen sonuçlar bu tip hastalara remifentanilin sadece yavaş infüzyonla verilmesi gerektiğini göstermektedir (92).

Solunum Sistemine Etkileri

Diğer µ opioidleri gibi remifentanil de doza bağlı olarak solunum depresyonu yapar. Dış uyarılar olmadığında, gönüllülerde inspiryum havasındaki CO₂ varlığında 0.05–0.1 µg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları dakika ventilasyonunun % 50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesinin yalnızca doza değil, yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması ve başka uyarılar gibi çok sayıda etkene bağlı olduğu açıktır. Remifentanilin diğer µ opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin derecede solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Aynı şekilde, remifentanil sırasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu fark edilirse, infüzyonun yavaşlatılması ya da kesilmesi, yeterli ventilasyon dürtüsünün hızla (genellikle 3 dakika içerisinde) geri gelmesini sağlayacaktır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapıcı etkisi naloksan ile geriye döndürülebilir (83).

Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Remifenfentanil EKG’de doza bağı bir baskılanmaya neden olur. Beyin kan akımı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ opioidlerindeki benzer (84). Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rigiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağı artışa neden olmaktadır. Remifentanil ile oluşan tonik klonik nöbet bildirilmiştir (93).

Monitorize anestezi gözlemi sırasındaki gibi, yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılması düşünüldüğünde, remifentanili infüzyonla vermek daha uygun olur. Sıfır derece kinetiğiyle uygulanan bir infüzyonla, kararlı durum konsantrasyonuna çok çabuk (yaklaşık olarak 5 dakikada nihai konsantrasyonun % 70’ine ya da 10 dakikada kararlı durumun % 95’ine) erişilmektedir; bu nedenle genellikle yalnızca analjezi amaçlı kullanımda bolus dozu verilmesine gerek yoktur. Bunun istisnası, kısa süreli ve ağırlı girişimlerdir; bu amaçla 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ’lık bir bolus yavaş şekilde verilmesi ile yoğun analjezi sağlar ve etki 1–3 dakika sürer. Kısa bir apne dönemi oluşabileceğinden, önceden oksijen verilmesiyle olası bir oksijen desaturasyonu önlenir (94).

Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

Remifentanil, etkisi çok hızlı başlayıp çok da hızlı kaybolduğundan, anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED 50, 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ’dır. Ancak; 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ’da bile bazı hastalarda bilinç kaybı olmamış, ayrıca yüksek oranda belirgin rigidite gelişmiştir. Birçok hastada da, gerçek sonlanım noktası olan bilinç kaybını belirlemek güç olmuştur. Sonuçta, opioid duyarlılığında büyük farklılıklar olduğundan ve bu ilaçlarla ilgili yan etkilerden ötürü, yalnızca opioid ile anestezi indüksiyonu, kısıtlı kalmaktadır. Remifentanil

dozunun arttırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu azaltmıştır. 3–5 µg/kg remifentanil dozu, tiyopental indüksiyon dozunu yaklaşık olarak 200 mg azaltmıştır. Yükleme dozu olarak 1 µg/kg remifentanil ve propofol indüksiyon dozundan (0.5–1 mg/kg) sonra, 0.4 µg/kg/dk'lık remifentanil infüzyonu % 30 oranında laringoskopi ve entübasyona yanıtlarında ortadan kaldıracak kadar uzun sürmektedir (94). Ancak bu remifentanil dozunun etkisi, hastaların % 80'inde deri insizyonuna yanıtı engellemiştir. İndüksiyon için en iyi doz düzenlemesi, bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30 saniyede 0.5 µg/kg/dk dozunda remifentanil indüksiyonuna başlanmasıdır. Daha sonra endotrakeal entübasyona kadar remifentanil infüzyonu bu hızda sürdürülür. Remifentanil azot protoksit, propofol veya bir inhalasyon ajanı ile desteklenmektedir. Girişimin sonunda, remifentanil ile analjezinin sürdürülmesi, ancak infüzyonun devam ettirilmesiyle mümkündür. En iyisi, infüzyon hızını 0.1 µg/kg/dk'ya eşit veya altında tutmak, daha sonra da analjezi ile yeterli solunum arasında denge sağlayacak şekilde 0.025 µg/kg/dk'lık ayarlamalar yapmak olabilir (94).

Solunum depresyonu ya da göğüs duvarında rigidite potansiyeli nedeniyle, remifentanil bolusları postpartum analjezi için kullanılmamalıdır (89).

Remifentanil eliminasyon yarılanma ömrü çok kısa olduğundan klinik titrasyon için yeterince hızlı etki değişikliği sağlamak amacıyla boluslar vermektense infüzyon hızında küçük değişiklikler yapılması yeterli olmaktadır. Yükleme dozu uygulanmadan remifentanil infüzyonu yapıldığında etkinin % 70'i infüzyona başladıktan 5 dakika sonra görülmekle birlikte, konsantrasyon bunu izleyen 30 dakikada yavaşça artmaya devam edecektir. Dolayısıyla spontan

solunumdaki bir hastaya remifentanil uygulandığı esnada, etki ortaya çıkana kadar dozun titre edilmesi ve yakından gözlem kritik önemdedir (94).

2.10. PROPOFOL

Propofol klinik pratikte kullanılmaya başlanan en yeni intravenöz anestezi ajandır. Propofole hipnotik özelliğini kazandıran fenol derivativesi eklenerek 2.6-di-iso propofol elde edilmiştir. Propofol suda çözünmeyen bir ajandır. Suda çözünmeyen bir ajan olması nedeniyle Cremofor EL (BASF A.G.) ile ilk olarak hazırlanmıştır. Cremofor EL ile oluşturulan bu erken formülle anaflaktik reaksiyonların ortaya çıkması nedeniyle ilaç daha sonra emülsiyon olarak yeniden formüle edilmiştir. Propofol sedasyon amacıyla kullanıldığı gibi anestezi idamesi ve indüksiyonunda da kullanılmaktadır (95).

Fizikokimyasal Özellikleri

Propofol, hayvanlarda hipnotik özelliklerin ortaya çıkmasına neden olan bir alkil fenol grubuna sahiptir (95). Alkil fenol oda sıcaklığında sıvı haldedir ve aköz solüsyonlarda çözünmez fakat yüksek oranda lipide çözünebilir. Varolan formüllerinde % 1 veya % 2 oranında propofol, % 10 oranında soya yağı, % 2.25 oranında gliserol ve % 1.2 oranında pürifiye yumurta fosfatidleri içermektedir. pH'sı 7'dir ve belirgin olarak visköz, süt beyazı bir maddedir. Propofol % 1 veya % 2'lik solüsyonlar halinde 20 mL'lik ampuller halinde ve 50 mL'lik vialler halinde satılmaktadır. Oda ısısında stabildir ve ışığa duyarlı değildir. Eğer propofolün dilüe solüsyonlarına ihtiyaç olursa % 5 dekstroz ile sulandırılabilir. Propofol bakteri ve mantar hücreleri için besin ortamı oluşturabildiğinden, uygulanması sırasında asepsi kurallarına çok dikkat edilmesi gereklidir (96, 97).

Metabolizması

Propofol karaciğerde glukronid ve sülfat ile konjugasyona uğrayarak böbrekler tarafından atılabilen suda çözünebilir bileşiklere dönüştürülür. Propofolün % 1'i idrarla değişmeden ve % 2'si feçesle atılır. Propofolün metabolizmasının aktif olmadığı düşünülmektedir. Çünkü propofolün klirensi hepatic metabolizmayı aştığında, ekstrahepatik metabolizma veya ekstrarenal eliminasyon tartışılmaktadır. Akciğerlerin propofolün ekstrahepatik metabolizmasında bir rolü olduğu düşünülmemektedir (95).

Farmakokinetik Etkileri

Propofolün farmakokinetik özellikleri iki ve üç kompartmanlı modellere ayrılmıştır. Tek bir bolus enjeksiyonu takiben tüm kandaki propofol düzeyi redistribüsyon ve eliminasyonun sonucunda oldukça hızlı bir şekilde azalır. Propofolün başlangıçtaki yarılanma ömrü 2 ile 8 dakika arasında değişir (95, 97). İki kompartmanlı modeller kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda, induksiyon dozundaki propofolün eliminasyonu 2 yaşın altında en yüksek iken artan yaşla birlikte azalır. Propofol primer olarak hipnotiktir. Etki mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. Eldeki veriler Gamma Aminobütirik Asit (GABA) ile aktive olan klor kanallarının fonksiyonlarını değiştirerek etki ettiğini göstermektedir. Barbitüratlardan farklı olarak propofol antianaljezik etki göstermez. Propofolün ED50'i 1-15 mg/kg bolus dozudur. Hipnozün süresi doza bağımlıdır, 2-2.5 mg/kg propofölü takiben 5-10 dakika hipnoz devam eder (95, 97).

Subhipnotik dozdaki propofol sedasyon ve amnezi sağlar. Cerrahi sırasında farkında olma, yüksek infüzyon hızlarına rağmen bildirilmiştir. Halüsinasyonlar,

seksüel fantaziler ve opistotonus propofol uygulamasından sonra görülebilir (97). Propofolün farmakokinetik özellikleri çok çeşitli faktörlerle değişebilir (yaş, ağırlık, allta yatan hastalıklar ve eşlik eden tedavi gibi). Kadınlar daha yüksek dağılım volümlerine ve klirens hızlarına sahiptir; fakat eliminasyon yarılanma ömürleri kadın ve erkeklerde aynıdır. Eliminasyon yarılanma ömürleri total vücut yağ dokusu ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda klirens hızları azalmıştır ve daha küçük santral kompartman volümüne sahiptir (95, 97, 98). Vuyk ve arkadaşları 65-91 yaş arası hastalarda yaptıkları çalışmada cinsiyetin propofol farmakokinetiğini etkilediğini ve erkekler ile aynı kan propofol düzeyine ulaşılabilmesi için kadınlara % 10 daha fazla propofol verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (99). Çocuklar daha geniş santral kompartman volümüne sahiptir ve çok daha hızlı bir klirensleri vardır (95, 97). Karaciğer hastalıklarında klirens değişmez; fakat eliminasyon yarılanma ömrü belirgin olarak uzar. Propofolün kinetiği renal hastalıklardan etkilenmez (95, 97).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol solunum sistemini kalitatif olarak barbitürlara benzer şekilde etkiler, indüksiyon dozundaki propofolden sonra apne ortaya çıkar ve apnenin insidansı ve süresi kullanılan ilacın dozuna, indüksiyon hızına ve beraberinde premedikasyon amacıyla kullanılan ajana bağlıdır. Propofol ile meydana gelen apne 30 saniyeden daha uzun sürebilir. 30 saniyeden daha uzun süren apnenin insidansı beraberinde kullanılan opioidlerin toplam miktarına, ayrıca premedikasyon amacıyla kullanılan diğer ilaçlara bağlıdır ve indüksiyon amacıyla kullanılan diğer intravenöz ajanlardan daha sık oranda görülmektedir (97).

Apne başlamadan önce sıklıkla tidal volümde azalma ve taşipne ortaya çıkar. 2.5 mg/kg indüksiyon dozundaki propofol solunum hızını 2 dakika boyunca anlamlı olarak azaltır. Bütün bunlar göstermektedir ki propofolün uzayan etkisi solunum hızından çok tidal volüm üzerindedir. Aynı zamanda CO₂'e verilen solunum cevabı da propofol infüzyonu esnasında azalır. 50-120 µg/kg/dk dozundaki propofol infüzyonu, aynı zamanda hipoksiye verilen solunum cevabını da deprese eder (99, 100). Propofol, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olanlarda bronkodilatasyonu indükler (101).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Propofolün en belirgin etkisi anestezi indüksiyonu esnasında arteryel kan basıncında yaptığı düşmedir. Varolan kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak, 2-2.5 µg/kg dozunda propofol ile gerçekleştirilen indüksiyondan sonra sistolik kan basıncı % 25-40 oranında düşmektedir. Benzer değişiklikler ortalama ve diyastolik arter basınçlarında da görülmektedir. Arteryel kan basıncındaki düşme kardiyak output/kardiyak indeks oranında % 15, stroke volüm indeksinde % 20 ve SVR'de % 15-25 düşme ile birlikte dir. Aynı zamanda sol ventrikül stroke work indeks'te % 30 azalır. Sağ ventrikül fonksiyonlarına spesifik olarak bakıldığı zaman propofol sağ ventrikül end-diyastolik basıncı ile volümü arasındaki eğrinin belirgin olarak azalmasına neden olur (102).

İndüksiyon dozundaki propofölü takiben sistemik basınçta ortaya çıkan azalma, vazodilatasyon ve myokard depresyonunun sonucudur, myokardiyal deprezan etki hem de vazodilatasyon yapıcı özellik doza ve plazma konsantrasyonuna bağlı görünmektedir. Propofolün vazodilatasyon etkisi hem sempatik aktivitede azalma, hem de düz kaslardaki kalsiyum mobilizasyonu ile

ilgili görünmektedir. İndüksiyon dozundaki propofolden sonra kalp hızı anlamlı olarak değişmez. Bu propofolün hipotansif cevaba taşikardi cevabını azalttığına veya ortadan kaldırdığına işaret eder. Propofolün sinoatriyal-nod fonksiyonlarına veya normal atriyo-ventriküler ve aksesuar yolların iletimi üzerine direk etkisi yoktur. Anestezi propofol ile idame ettirildiğinde kalp hızı artabilir, azalabilir veya değişmeden kalabilir. Propofol infüzyonu myokardiyal kan akımında ve myokardiyal oksijen tüketiminde anlamlı olarak azalma yapar (102, 103).

Diğer Etkileri

Propofol, tiyopental gibi depolarizan ve non depolarizan ajanların ortaya çıkardığı nöromusküler bloğu potansiyalize etmez. Propofolün uyarılmış kas cevabı üzerine hiçbir etkisi yoktur. Bununla birlikte sadece propofol kullanıldıktan sonra iyi entübasyon koşullarının sağlandığı gösterilmiştir. Propofol malign hipertermiyi tetiklemez ve bu gibi durumlarda muhtemelen tercih edilmesi gereken anestetik ajandır (97). Tek doz yapılan veya infüzyon halinde verilen propofol kortikosteroid sentezini ve ACTH'nin normal koşullarda salınımını etkilemez (104). Emülsiyon halinde hazırlanmış olan formu hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonları değiştirmez. Bununla birlikte lipid emülsiyonu invitro koşullarda trombosit agregasyonu azaltır. Kullanılan formülüyle propofole bağlı anaflaksi vakaları bildirilmiştir. Birden fazla ilaca karşı allerji tarif eden hastalarda, propofol dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (96, 97).

Propofol aynı zamanda düşük hipnotik dozlarda anlamlı oranda antiemetik aktivite göstermektedir. Bulantı ve kusma genel anesteziden sonra sıklıkla görülen yan etkilerdir ve hastanın hastaneden ayrılmasını geciktirir. Erişkinlerde

ve çocuklarda postoperatif bulantı propofol ile % 5–13 arasında görülmektedir. Postoperatif dönemde kusma, bulantıya oranla daha düşük oranda gerçekleşir. Propofol ile karşılaştırıldığında desfluran ile daha fazla görülmektedir. Propofolün antiemetik etkisinin olduğu düşünülmektedir. Postoperatif dönemdeki bulantı ve kusmayı etkileyen cinsiyet, yaş ve anestezinin süresi yanında azot protoksit ve/veya perioperatif opioid kullanımının da postoperatif dönemdeki bulantı ve kusma ile ilgili olduğu gösterilmiştir (105, 106).

Serebral kan akımını, serebral metabolik oksijen tüketimini ve kafa içi basıncını azaltır, potent antikonvülzan etkileri vardır. Serebral otonöregülasyon anestezisi süresince korunur (107, 108). Potent bir antioksidan, antiinflamatuvar ve bronkodilatördür. Bu nedenlerden ötürü travmatik kafa yaralanmalarında, status epileptikusta, deliryum tremens, status astmatikusda ve septik hastalarda kullanımı hızla artmaktadır (108).

Yapılan çalışmalarda karaciğer mikrozomlarında, mitokondrilerde ve beyin sinaptozomlarında ayrıca anoksi-reoksijenasyona maruz kalan sıçan beyin dokusunda propofolün antioksidan etkisi gösterilmiştir (107, 109).

Yan Etkileri

Propofol ile anestezisi indüksiyonu pek çok yan etki ile birlikte gelir. Bunlar enjeksiyon esnasında ağrı, myoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme ve nadiren de olsa propofolün enjekte edildiği yerde tromboflebit şeklindedir.

Enjeksiyon esnasında ortaya çıkan ağrı, büyük venler seçilerek, el sırtındaki venlerin kullanılmasından kaçınılarak ve kullanılacak olan propofolün içine lidokain eklenerek önlenir (103, 110).

Propofol enjeksiyonunu takiben apne görülmektedir. Propofol ile ortaya çıkan apnenin süresinin 30 saniyeden uzun sürmesi daha sıktır. İndüksiyon sırasında en sık görülen yan etkileri; sistemik kan basıncında meydana gelen düşmedir. Anestezinin hemen başlangıcında indüksiyona eklenecek olan opioidler, ortaya çıkan hipotansiyonu arttırmırlar. Yavaş uygulama ve daha düşük dozlarda ve uygun olarak hidrate edilmiş olan hastalara uygulama, kan basıncındaki düşmeyi belirgin olarak azaltmaktadır (97, 98, 103).

Pediyatrik hastalarda propofolün 48 saatten uzun süre kullanımında ve yüksek dozlarında ($> 66 \mu\text{g}/\text{k}/\text{dk}$) laktik asidoz, bradikardi, lipidemi görülebilir. Ayrıca seyrek görülen bir komplikasyon olan propofol infüzyon sendromu hem erişkinlerde hem de çocuklarda görülebilen myokard yetmezliği, metabolik asidoz ve rabdomyolizle karakterize bir durumdur. Hiperkalemi ve böbrek yetmezliği de bu sendromda yer alır. Hipertrigliseridemi ve pankreatit sık olmayan komplikasyonlardır (108).

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, elektif cerrahi planlanan, ASA I-II risk grubuna giren, 19–55 yaş arasındaki 30 erişkin hasta üzerinde gerçekleştirildi. Nörolojik, psikiyatrik, kardiyak veya metabolik hastalığı olanlar, son 7 gün içerisinde anestezi almış olanlar, kullanılacak ilaçlara alerjisi olanlar, antikonvülzan ve kardiyovasküler ilaç kullananlar, preoperatif 12 saatten önce opioid almış olanlar, hızlı entübasyon gerektirenler, OAB 60 mmHg'nın, KAH 55 atım/dk'nın altında olanlar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya alınmadı.

Hastalar operasyondan 8–12 saat önce aç bırakıldı. Cerrahi girişimden önceki akşam hastalara 10 mg diazepam (Diazem tb, Deva Türkiye) ile 40 mg famotidin (Famodin tb, İlsan Türkiye) ve cerrahi girişimin yapılacağı sabah operasyondan 1 saat önce 10 mg diazepam oral, 0.5 mg atropin im verilerek premedikasyon uygulandı.

Hastalara, ameliyathaneye alındıktan sonra 20 G kanül ile sol el sırtından periferik damar yolu açılarak 5–10 ml/kg kristaloid solüsyonu verildi. Preoperatif elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonları (SpO₂), non invaziv kan basınçları, end-tidal karbondioksit basınçları (ETCO₂), 'Datex–Ohmeda Cardiocap/5 Louisville CO80027-9650 (USA)', bispektral indeks (BİS) değerleri 'Aspect Medikal Systems A-2000 Bispectral Index (Netherlands)' monitörüyle izlendi.

Üç özel bölge içeren BİS algılayıcısı, BİS monitörüne bağlandı. Algılayıcının iyi temasını sağlamak için hastanın frontal ve temporal bölgesi

alkolle silinip kurulandıktan sonra hafifçe bastırılarak uygulandı. Monitör açıldığında, algılayıcının 3 elektrodunun uygunluğu cihaz tarafından empedans testiyle kontrol edildi.

KAH, sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama (OAB) arteryel basınçlar, SpO₂, ETCO₂ ve BİS'in aşağıdaki zaman dilimlerindeki değerleri kaydedildi

- İndüksiyondan önce (kontrol değeri)
- İndüksiyonun 1. dakikasında
- Entübasyondan 1 dakika sonra
- Her 5 dakikada bir
- Ekstübasyondan sonra 5, 10, 20. dakikada

Tüm hastalardan preoperatif, intraoperatif 1. saatte ve postoperatif 24. saatte venöz kan örnekleri alındı. Antioksidan etkinin değerlendirilmesi amacı ile eritrosit GSH, MDA, SOD ve serum E vitamini düzeyleri çalışıldı.

Anestezi indüksiyonuna başlamadan önce, çalışmaya dahil edilen bütün hastalara 3 dakika boyunca % 100 O₂ verildi. Her iki gruba 60 saniyede 0.5–1 µg/kg remifentanil sonrası, 2–3 mg/kg propofol ile indüksiyon uygulandıktan sonra 0.2 mg/kg cisatracurium besylate (Nimbex amp, Glaxo Smith Kline Laboratories, Pharma Italy) ile entübasyon gerçekleştirildi. % 50 O₂ , % 50 N₂O karışımı ile normoksi ve normokarbi sağlanacak şekilde Datex-Ohmeda 40159386 (Bromma-Sweden) anestezi cihazı ile mekanik olarak ventile edildi. Yapay solunum parametreleri tidal volüm 8 ml/kg, İ/E:1/2 ve PEEP: 0 olarak uygulandı. Olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Grup D (n=15) anestezi idamesinde % 2–6 desfluran uyguladığımız, Grup P (n=15) idamede 50–150 µg/kg/dk propofol infüzyonu uyguladığımız grup olarak belirledik. Analjezik olarak her iki

grupta da 0.05–0.2 µg/kg/dk dozu ile remifentanil infüzyonu (Abbott Lifecare infusion system 5000) infüzyon sistemi ile uygulandı. Desfluran ve propofol ortalama kan basıncı 60 mmHg altında olmayacak şekilde ve BİS değerlerine göre titre edildi. Kalp atım hızı 45 atım /dk'nın altına indiğinde iv 0.5 mg atropin uygulandı. Ortalama arteriyel basınç 60 mmHg'nın altına düştüğünde ya da bazal değerlerin % 20'sinin altına düştüğünde iv kristaloid sıvı infüzyonu verildi, gerektiğinde desfluran, propofol, remifentanil dozları azaltıldı.

Tablo 4. Anestezi idamesinde Bispektral indeks değerlerine göre doz ayarlama şeması.

Hemodinamik değişkenler	BİS	Uygulama
OAB ve KAH yükseliyorsa	>65	Hipnotik ve analjezik artırıldı, sebep araştırıldı
Stabil ise	>65	Hipnotik artırıldı, artefakt araştırıldı
OAB azalıyor / stabil değilse	>65	OAB artırıldı, analjezik azaltıldı, amnestik verildi
OAB ve KAH yükseliyorsa	50-65	Remifentanil, gerekiyorsa cisatracurium verildi
Stabil ise	50-65	Değişiklik yapılmadı
OAB düşüyor /stabil değilse	50-65	OAB sıvı ve efedrinle yükseltildi, remifentanil dozu azaltıldı
OAB ve KAH yükseliyorsa	<45	Propofol dozu azaltıldı, remifentanil dozu artırıldı
Stabil ise	<45	Propofol dozu azaltıldı, remifentanil dozu azaltıldı
OAB düşüyor/ stabil değilse	<45	OAB sıvı ve efedrinle yükseltildi, propofol ve remifentanil dozu azaltıldı

Kullanılan Malzeme ve Aletler

- Soğutmalı santrifüj : Eppendorf MR 5415 (Almanya)
- Santrifüj : Nüve-NF 815 (Türkiye)
- Derin dondurucu : Scientific Snijders (Hollanda)
- Hassas terazi : Scaltec (İsviçre)
- Vorteks : Nüve NM 100 (Türkiye)
- Otomatik pipetler : Eppendorf (Almanya), Gilson (Fransa)
- Spektrofotometre : Shimadzu UV 1201V 1600 (Japonya)

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Süperoksid Dismutaz tayini için kullanılanlar

- Potasyum dihidrojen fosfat Merck (Almanya)
- Disodyum hidrojen fosfat dihidrat Merck (Almanya)
- CAPS Sigma (Almanya)
- INT Sigma (Almanya)
- Ksantin Merck (Almanya)
- Ksantin oksidaz Sigma (Almanya)

Lipid Peroksidasyonu İçin Kullanılanlar

- Trikloroasetik asit (TCA) Merck (Almanya)
- Tiyobarbitürik asit (TBA) Merck (Almanya)
- Malondialdehyd bis(diacetyacetal) Merck (Almanya)
- Etanol, Sigma (Almanya)

GSH için kullanılanlar:

- Metafosforik asit, Merck (Almanya)
- EDTA, Merck (Almanya)

- NaCl, Merck (Almanya)
- DTNB, Sigma (Almanya)
- Sodyum sitrat, Merck (Almanya)

Kullanılan Çözeltiler

SOD tayini için kullanılan çözeltiler

*CAPS tamponu (pH=10.2), 50mM: 5.5g CAPS tartılıp 400 ml distile suda çözülüp pH'sı 10.2'ye ayarlandıktan sonra hacmi 500 ml ye tamamlandı. 0.94 mM EDTA (0.35 g) tartıldı ve tamponun son hacmi 1000 ml ye distile suyla tamamlandı.

*Ksantin çözeltisi (0,05 mM): 3,80 mg ksantin tartılır ve hacmi 40 mM CAPS tamponu (0,94 mM EDTA içeren; pH= 10,2) ile 500 ml'ye tamamlanır. Çözelti, 0,025 mM 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klorür (INT) içermektedir ve +2- +8 oC'da muhafaza edildiğinde 10 gün süreyle kararlıdır.

*Ksantin oksidaz çözeltisi (80 U/L): 32 µL ksantin oksidaz standardından alınır, 10 ml bidistile su ile seyreltilir. Çözelti, günlük hazırlanır.

Lipid Peroksidasyonu tayini için kullanılan çözeltiler

*TCA çözeltisi (% 10): 10 g TCA tartılıp, bir miktar distile suda eritilir ve son hacim 100 mililitreye tamamlanır.

*TBA çözeltisi (% 0.67): 0.67 g TBA tartılıp, bir miktar distile suda eritilir ve son hacim 100 ml tamamlanır.

*Malondialdehyd bis(diacetyacetal): Etanol içerisinde 41,8 nmol/ml olacak şekilde MDA standart çözeltisi hazırlandı.

GSH tayini için kullanılan çözeltiler

Reaktif 1:

- 1.67 g metafosforik asit
- 0.2 g EDTA
- 30 g NaCl

Son hacim 100 ml ye distile su ile tamamlanacak şekilde hazırlandı.

Reaktif 2:

- 0.3 mol/lit $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 5,34 g/dl olacak şekilde 100 ml hazırlandı.

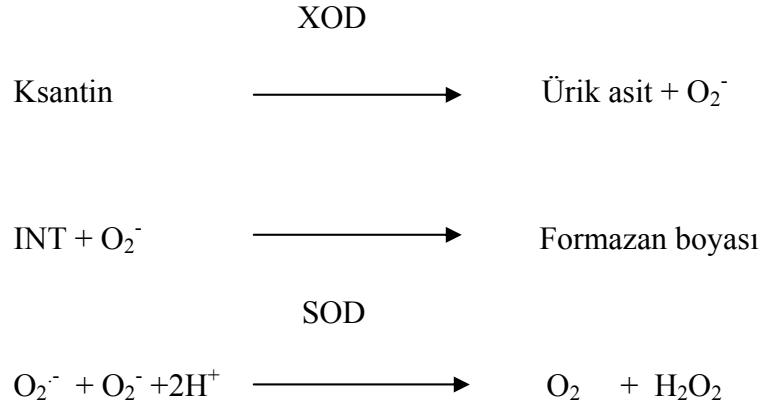
Reaktif 3:

- 40 mg DTNB
- 1g /dl sodyum sitrat olacak şekilde 100 mililitreye tamamlandı.

Yöntem

Süperoksid dismutaz aktivitesi ölçümü

Deneyin prensibi Sun ve ark. metoduna dayanmaktadır. Süperoksit dismutaz çeşitli yollarla ortaya çıkan süperoksit (O_2^-) radikalinin H_2O_2 'ye dismutasyonu reaksiyonunu katalizler. Ksantin oksidaz (XOD) sistemi tarafından üretilen O_2^- radikallerinin (reaksiyon 1) 2-(4-iodophenyl)-3-4-(4-nitrophenol)-5-phenyl tetrazolium chloride (INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının (reaksiyon 2) 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin spektrofotometrik olarak okunması esasına dayanmaktadır. Bu reaksiyona dayanan optik dansitedeki azalmadan yararlanarak SOD tarafından reaksiyonun % inhibisyonu belirlendi.



Deneyin Yapılışı: 0.5 ml hemolizattan alınıp, % inhibisyonun % 30–60 arasında olması için 0.1 mM fosfat tamponu ile 20 kat dilüe edildi. 0.025 ml hemolizata 0.850 ml 0.05 mM ksantin çözeltisi (0.025 mM INT içeren) ilave edildi. 0.125 ml ksantin oksidaz (80 U/L) ilave edildikten hemen sonra 505 nm’de 37°C’de 30 saniyelik gecikme fazının ardından havaya karşı başlangıç absorbansı (A1) ve 3 dakika sonra da son absorbans (A2) okundu. Aynı işlemler kör denemeyle de tekrarlandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = 100 - \frac{\Delta A(\text{numune})/\text{dk}}{\Delta A(\text{kör})/\text{dk}} \times 100$$

Standart çalışılarak hazırlanan % inhibisyon-konsantrasyon grafiğinden yararlanılarak konsantrasyonlar saptandı. Enzim aktivitesi U/ml olarak bulundu. Bu değerler dilüsyon katsayısı ile çarpılıp hemoglobine bölünerek U/gHb birimi şeklinde sonuçlar verildi.

Lipid peroksidasyon tayini:

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA; Draper ve Hadley'in tiyobarbitürik asit reaktivitesi metodu kullanarak ölçüldü.

Deneyin prensibi: yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehid (MDA), TBA ile reaksiyona girerek, 532 nm de maksimum absorbans veren renkli bir kompleks oluşturur.

Deneyin yapılışı: 0.5 ml örnek üzerine 2.5 ml % 10 luk TCA eklenerek karıştırıldı. 15 dakika kaynatılıp soğutuldu. 5000 devir/dk da 10 dk santrifüj edildi. 2 ml süpernatant alınıp, üzerine 1 ml % 0.67 lik TBA eklendi. Tüpler karıştırıldıktan sonra 15 dk kaynatıldı ve hemen soğutuldu. 532 nm de absorbansları, numune yerine distile konularak hazırlanan köre karşı okundu.

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan MDA standartlarının ölçümleri sonucunda, çizilen konsantrasyon-abzorbans grafiğinden nanomol/ml cinsinden MDA değerleri bulundu. Sonuçlar Hb değerlerine bölünerek sonuçlar nanomol/grHb cinsinden ifade edildi.

Glutatyon tayini:

Beutler'den alınarak uygulanmıştır.

Deneyin prensibi:

2 ml hemolizata 3 ml çöktürme reaktifi eklenerek 5 dakika oda ısısında bekletildi ve filtre edildi. Kör tüpüne 2 ml dilüe (Üç kısım çöktürme reaktifi + 2 kısım distile su) çöktürücü, analiz tüpüne 2 ml filtrat konuldu, her iki tüpe 8 ml fosfat reaktifi ve 1 ml DTNB reaktifi eklenerek alt üst edildi. Örnek tüpünde elde edilen rengin absorbansı 5 dakika içinde 412 nm'de köre karşı okundu.

Absorbans değerleri standartlara göre çizilen kalibrasyon grafiğinden değerlendirildi. Sonuçlar mg/g Hb olarak ifade edildi.

Eritrosit Hemolizatının Hazırlanması:

EDTA'lı tüpe alınmış kandan 0.5 ml, 3000 devir/dk'da 10 dk. santrifüj edildi ve plazması aspire edildi. Eritrositler 3 ml % 0.9 NaCl ile 3000 devir/dk/10 dk santrifüj edilerek 3 defa yıkandı. Yıkandış eritrositler 2 ml soğuk distile suyla hemoliz edildi.

Vitamin E Analizi

Hasta kanları biyokimya tüplerine alınıp 30 dk kadar bekletildikten sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve bu numuneler (en fazla 2 hafta boyunca) -30°C'de saklanmıştır. Serumdan vitamin E analizi HPLC metoduyla yapılmıştır (Immundiagnostik, Almanya). Metod aynı çalışma zamanında (15 dakika) her iki vitaminin de konsantrasyonunu verebilen izokratik bir yöntemdir.

Numune hazırlama

250 L serum 50 L internal standard ve 500 L presipitasyon solüsyonu 1.5 ml'lik reaksiyon tüpüne konduktan sonra vorteks ile homojen karışımı sağlanıp 2-8°C'de 30 dk inkübasyona konur. İnkübasyondan sonra 10.000 g'de 10 dk boyunca santrifüj edilerek süpernatanı alınır ve bundan 100 L HPLC sistemine enjekte edilir.

Kromatografik Koşullar:

Kolon materyali: Nucleosil C₁₈; 10µm; 150 x 4 mm

Akış Hızı: 0.8 ml/dk

Dedeksiyon: UV

Vitamin E: 300 nm.

Geri Kazanım: % 101.

Analiz Cihazları: Thermo Finnigan HPLC (DAD).

Çalışma metodu: İmmunDiagnostik Vitamin A&E LC kiti.

Tüm değerler mg/l olarak verilmiştir.

Vitamin E Normal Aralığı: 3-14 mg/l.

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Hemodinamik verilerin grup içi kontrol değerleriyle karşılaştırılmasında paired samples t-testi kullanıldı. Üç farklı dönemde alınan biyokimyasal sonuçların analizinde Oneway ANOVA testi uygulandı. Bu üç farklı periyotta alınan numunelerin kendi aralarında karşılaştırılmasında ise Post Hoc Testlerden LSD (Least Significant Differences), Tukey HSD, Bonferroni, Dunnett T3 testleri uygulandı. Demografik verilerden kadın erkek oranı değerlendirmesinde Chi-square testi kullanıldı. Tüm veriler ortalama±standard sapma (Ort±SS) cinsinden verildi ve p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, p<0.0001 değerleri çok anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

I. OLGULARIN DEMOGRAFİK ve ANESTEZİ ÖZELLİKLERİ

Hastaların tümü ASA I-II risk grubundan olup; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, anestezi süresi açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların demografik ve anestezi ile ilgili klinik verileri Tablo 5’de görülmektedir.

Tablo 5. Demografik ve anestezi ile ilgili veriler (Ortalama \pm Standart Sapma).

	Grup D (n=15)	Grup P (n=15)	<i>p</i> değerleri
Kadın /Erkek oranı	9/6	8/7	0.7 [†]
Yaş (yıl \pm SS)	32.4 \pm 8.5	32.4 \pm 12.7	0.9 [*]
Ağırlık (kg \pm SS)	70.2 \pm 12.7	69.2 \pm 7.7	0.8 [*]
Boy (cm \pm SS)	168.4 \pm 10.3	169.5 \pm 9.3	0.7 [*]
Operasyon Süresi (dk \pm SS)	96 \pm 22.2	108 \pm 30.5	0.2 [*]

* Independent samples *t*-testi *p* değerleri

† Mann-Whitney U testi sonucu

II. HEMODİNAMİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tüm olgularda SAB, DAB, OAB, KAH, SpO₂, BIS, ETCO₂ değer ortalamaları ile kontrol değerine oranla grup içi istatistiksel değişimleri hesaplandı ve gruplararası karşılaştırmaları yapıldı; Grup D olguların değer ortalamaları ile kontrol değerine oranla grup içi istatistiksel değişimleri Tablo 6 ve Grafik 1, Grup P olguların sonuçları Tablo 7 ve Grafik 2 de gösterildi.

Tablo 6. Grup D olgularda SAB, DAB, OAB, KAH, SaO₂ ve ETCO₂ değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	SAB	p^a	DAB	p^b	OAB	p^c	KAH	p^d	SaO ₂	p^e	ETCO ₂	p^f
Kontrol	135.80 ±17.7	-	88.06 ±12.88	-	98.40 ±14.06	-	89.46 ±20.79	-	96.40 ± 1.59	-	30.20 ± 2.59	-
İnd. Sonr.	109.66 ±14.27	<0.0001	68.33 ±12.66	0.002	82.40 ±11.30	<0.0001	81.53 ±22.15	0.024	98.53 ± 1.55	<0.001	31.06 ± 4.07	0.229
Ent. Sonr.	137.26 ±19.43	0.764	92.20 ±13.99	0.280	105.13 ±13.35	0.080	94.40 ±16.47	0.226	98.80 ± 1.01	<0.0001	30.00 ± 2.72	0.815
10.dk	121.80 ±17.01	0.038	81.33 ±13.37	0.730	94.53 ±15.35	0.442	78.93 ±14.06	0.011	98.80 ± 0.77	<0.0001	29.86 ± 3.04	0.628
20. dk	132.73 ±22.53	0.610	83.40 ±14.58	0.947	100.13 ±17.37	0.750	76.73 ±12.78	0.007	98.46 ± 0.83	<0.0001	30.60 ± 4.03	0.657
30. dk	136.13 ±23.62	0.953	86.40 ± 9.17	0.287	102.53 ±13.95	0.238	79.00 ±16.01	0.040	98.66 ± 0.81	<0.0001	31.20 ± 3.00	0.241
40. dk	136.33 ±22.29	0.928	87.53 ±12.07	0.228	97.13 ±28.86	0.852	79.33 ±12.17	0.049	98.66 ± 0.72	<0.0001	32.00 ± 3.54	0.052
50. dk	135.20 ±21.49	0.920	86.20 ±14.12	0.428	96.00 ±29.37	0.758	78.33 ±11.03	0.032	99.00 ± 0.84	<0.0001	32.66 ± 4.11	0.027
60. dk	126.20 ±15.96	0.036	81.20 ±10.92	0.635	98.00 ±11.78	0.909	72.86 ±10.46	0.000	98.86 ± 1.06	<0.0001	32.53 ± 3.77	0.034
70.dk	130.21 ±14.90	0.199	82.28 ±10.26	0.964	97.85 ±10.84	0.868	77.50 ±13.11	0.018	98.92 ± 0.91	<0.0001	32.57 ± 3.54	0.055
80.dk	130.85 ±18.49	0.367	81.71 ±10.38	0.910	97.85 ±11.93	0.885	80.28 ± 9.32	0.060	98.78 ± 0.89	<0.0001	32.50 ± 3.29	0.031
90.dk	120.12 ±8.55	0.082	76.37 ±12.02	0.427	91.12 ±13.53	0.437	79.75 ± 9.01	0.168	98.75 ± 1.03	0.001	30.77 ± 2.92	1.000
100.dk	128.16 ±16.09	0.407	84.00 ±17.58	0.652	100.66 ±14.22	0.905	83.00 ±14.89	0.429	98.50 ± 1.04	0.005	30.50 ± 2.07	1.000
120.dk	121.00 ±20.89	0.719	74.25 ±13.04	0.454	93.25 ±15.98	0.848	80.25 ±10.96	0.762	98.50 ± 1.00	0.005	30.25 ± 1.50	0.744
Ekst. Sonr.	140.53 ±18.75	0.323	91.66 ±12.68	0.033	107.46 ±14.77	0.043	94.40 ±15.53	0.174	98.13 ± 1.40	0.013	33.80 ± 5.00	0.009
Ekst. Sonr. 10. dk	139.13 ±20.24	0.500	87.46 ±20.11	0.276	105.80 ±18.08	0.071	94.86 ±14.75	0.129	97.80 ± 1.08	0.015	32.26 ± 3.17	0.037
Ekst. Sonr. 20. dk	137.20 ±14.56	0.760	83.60 ±11.98	0.856	100.33 ± 9.80	0.602	90.40 ±16.94	0.712	96.73 ± 1.27	0.442	32.53 ± 3.02	0.012

^a SAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

^b DAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

^c OAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

^d KAH değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

^e SaO₂ değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

^f ETCO₂ değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 7. Grup P olgularda SAB, DAB, OAB, KAH, SaO₂ ve ETCO₂ değer ortalamaları ve kontrol değerine oranla değişimlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	SAB	p ^a	DAB	p ^b	OAB	p ^c	KAH	p ^d	SaO ₂	p ^e	ETCO ₂	p ^f
Kontrol	130.86 ±14.44	-	81.93 ±10.26	-	97.53 ±11.55	-	78.46 ±15.25	-	97.86 ± 0.91	-	31.93 ± 4.18	-
İnd. Sonr.	106.80 ±11.77	<0.0001	63.93 ±10.74	<0.0001	77.80 ±10.73	<0.0001	69.33 ±12.02	0.003	99.26 ± 0.88	0.001	31.93 ± 4.21	1.000
Ent. Sonr.	122.40 ±10.86	0.024	78.73 ±11.34	0.129	92.73 ±12.07	0.080	83.26 ±14.43	0.165	94.40 ± 0.63	<0.0001	32.13 ± 3.87	0.777
10.dk	103.26 ±18.59	<0.0001	62.13 ±18.15	0.001	77.60 ±18.16	<0.0001	67.33 ±13.04	0.001	99.13 ± 0.74	<0.0001	31.06 ± 3.82	0.278
20. dk	98.73 ±22.48	<0.0001	58.53 ±19.07	<0.0001	72.60 ±19.84	<0.0001	67.60 ±14.81	0.011	99.00 ± 0.75	<0.0001	30.66 ± 3.82	0.112
30. dk	96.06 ±14.56	<0.0001	55.66 ±13.47	<0.0001	68.80 ±13.00	<0.0001	62.26 ±12.20	0.003	98.93 ± 0.70	<0.0001	30.53 ± 4.96	0.167
40. dk	96.20 ±13.06	<0.0001	56.46 ±13.64	<0.0001	68.40 ±13.51	<0.0001	61.66 ±13.69	0.004	98.66 ± 0.89	0.003	31.46 ± 4.48	0.610
50. dk	99.73 ±18.96	<0.0001	60.00 ±16.28	<0.0001	74.33 ±16.71	<0.0001	62.73 ±15.76	0.003	98.86 ± 0.83	0.002	31.80 ± 4.81	0.894
60. dk	92.00 ±30.52	<0.0001	61.26 ±16.28	<0.0001	74.53 ±15.66	<0.0001	60.53 ±11.01	0.002	98.80 ± 0.67	0.001	32.00 ± 4.61	0.950
70.dk	98.50 ±16.38	<0.0001	58.92 ±14.11	<0.0001	71.85 ±13.94	<0.0001	68.78 ±15.24	0.029	98.78 ± 0.57	0.003	31.85 ± 4.50	0.452
80.dk	96.61 ±13.13	<0.0001	58.84 ±11.27	<0.0001	71.30 ±11.67	<0.0001	60.07 ± 9.08	0.001	98.84 ± 0.80	0.006	31.46 ± 4.61	0.269
90.dk	89.15 ±28.11	<0.0001	58.84 ±12.80	<0.0001	72.07 ±12.73	<0.0001	59.92 ± 9.56	0.001	98.76 ± 0.72	0.001	32.15 ± 4.87	0.734
100.dk	96.30 ±10.59	0.001	57.50 ±10.31	0.002	70.50 ± 8.31	0.001	58.20 ± 6.59	<0.0001	98.90 ± 0.56	0.003	32.20 ± 4.80	0.259
120.dk	95.80 ±10.84	<0.0001	55.20 ± 7.75	<0.0001	71.20 ± 9.67	0.002	59.50 ± 8.30	<0.0001	99.00 ± 0.47	0.004	33.00 ± 4.98	0.771
Ekst. Sonr.	128.13 ±17.84	0.351	78.73 ±11.60	0.230	96.66 ±11.55	0.755	81.60 ±12.68	0.396	98.0 ± 1.47	0.388	33.93 ± 3.93	0.046
Ekst. Sonr. 10. dk	127.26 ±17.74	0.295	79.86 ± 9.76	0.336	99.53 ±10.99	0.440	79.40 ±10.64	0.791	97.93 ± 1.57	0.860	32.93 ± 3.45	0.256
Ekst. Sonr. 20. dk	124.40 ±16.04	0.057	77.86 ± 8.73	0.043	96.20 ± 5.88	0.576	78.86 ± 9.02	0.902	97.93 ± 1.53	0.843	32.53 ± 3.54	0.477

^a SAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

^b DAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

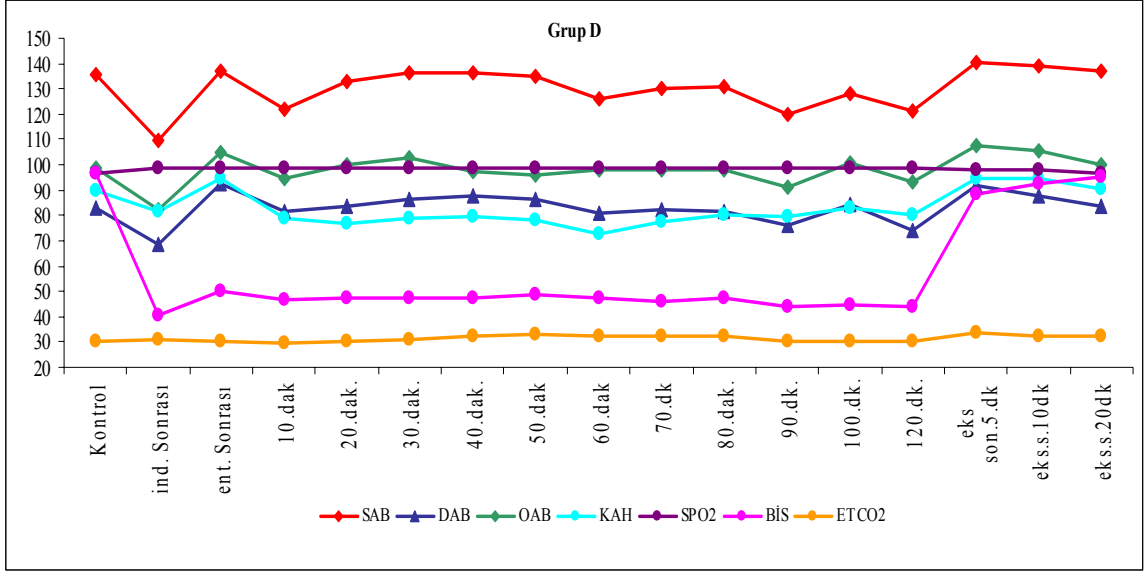
^c OAB değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

^d KAH değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması.

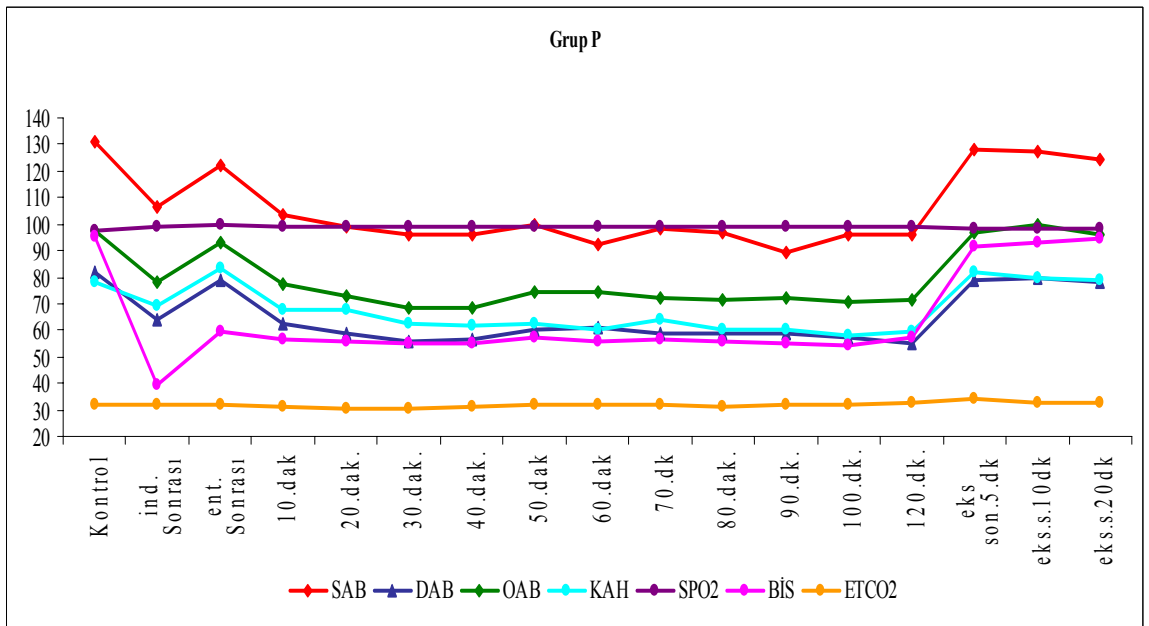
^e SaO₂ değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması

^fETCO₂ değerlerinin kontrol değerine göre değişiminin istatistiksel karşılaştırılması

Grafik 1. Grup D olguların hemodinamik verilerinin dağılımı.



Grafik 2. Grup P olguların hemodinamik verilerinin dağılımı.



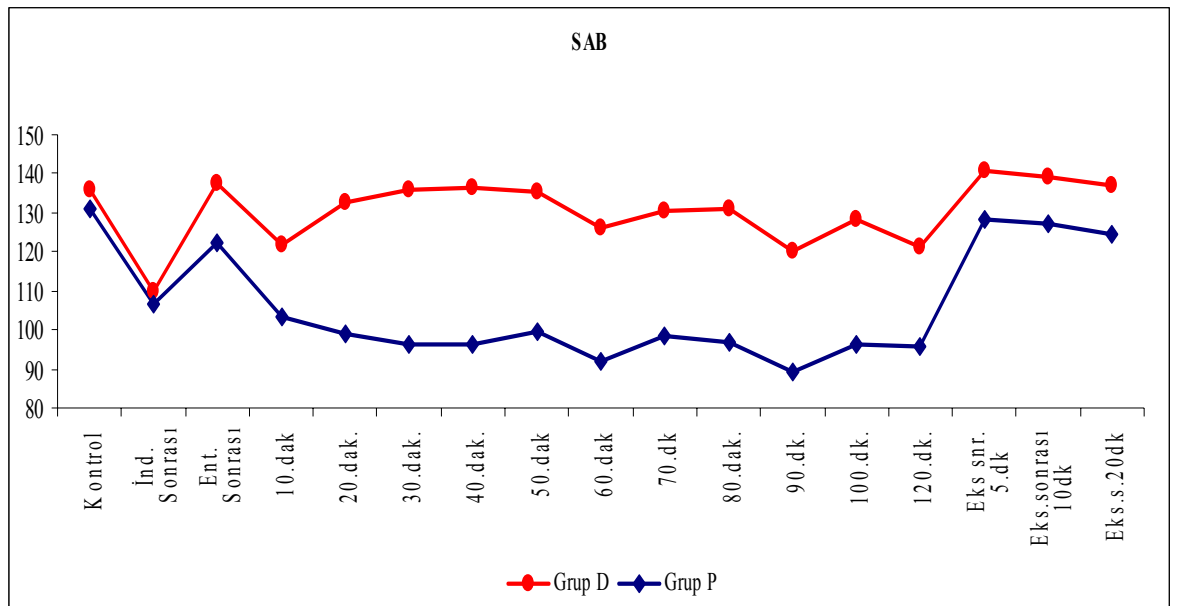
Gruplar arası SAB değişimleri Grafik 3’de, DAB değişimleri Grafik 4’de, OAB değişimleri Grafik 5’de, KAH değişimleri Grafik 6’da, SPO₂ değişimleri Grafik 7’de, BİS değişimleri Grafik 8’de, ETCO₂ değişimleri Grafik 9’da gösterildi.

1. SİSTOLİK ARTERYEL BASINÇ (SAB) DEğİŞİMLERİ

Grup D’de SAB değerleri kontrol değerine oranla indüksiyon sonrası (n=15), 10. dk (n=9), 60.dk (n=8) istatistiksel olarak anlamlı fakat normal klinik sınırlarda düşük bulundu.

Grup P’de SAB değerleri indüksiyon sonrası (n=15) kontrol değerine oranla istatistiksel olarak anlamlı fakat normal klinik sınırlarda, ekstübasyon zamanına kadar ölçülen tüm dönemlerde (n=15) anlamlı fakat normal klinik sınırlarda düşük bulundu.

Grafik 3. Sistolik Arter Basıncı (SAB) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.

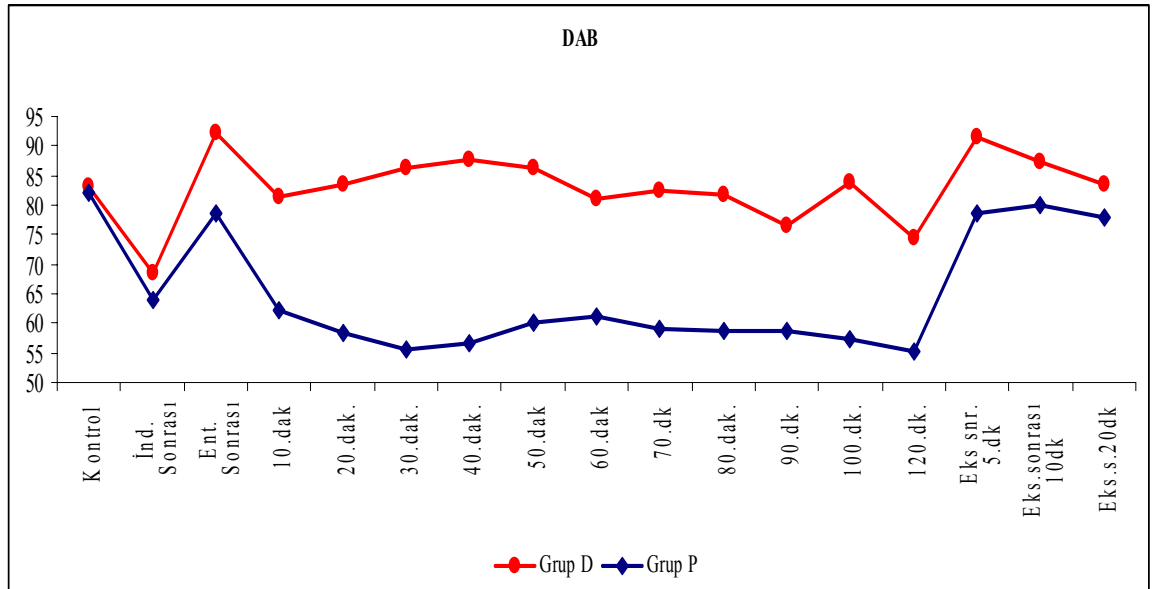


2. DİYASTOLİK ARTERYEL BASINÇ (DAB) DEĞİŞİMLERİ

Grup D olgularda DAB değerlerinde kontrol değerine oranla induksiyon sonrası (n=13) istatistiksel olarak anlamlı fakat normal klinik sınırlarda azalma saptandı. Ekstübasyon sonrası (n=5) istatistiksel olarak anlamlı fakat normal klinik sınırlarda artış saptandı.

Grup P'de entübasyon sonrası DAB değerlerinde kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmadı ($p < 0.05$). İndüksiyon sonrası ve ekstübasyon zamanına kadar olan tüm değerlerde anlamlı fakat normal klinik sınırlarda azalma saptandı.

Grafik 4. Diyastolik Arter Basıncı (DAB) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.

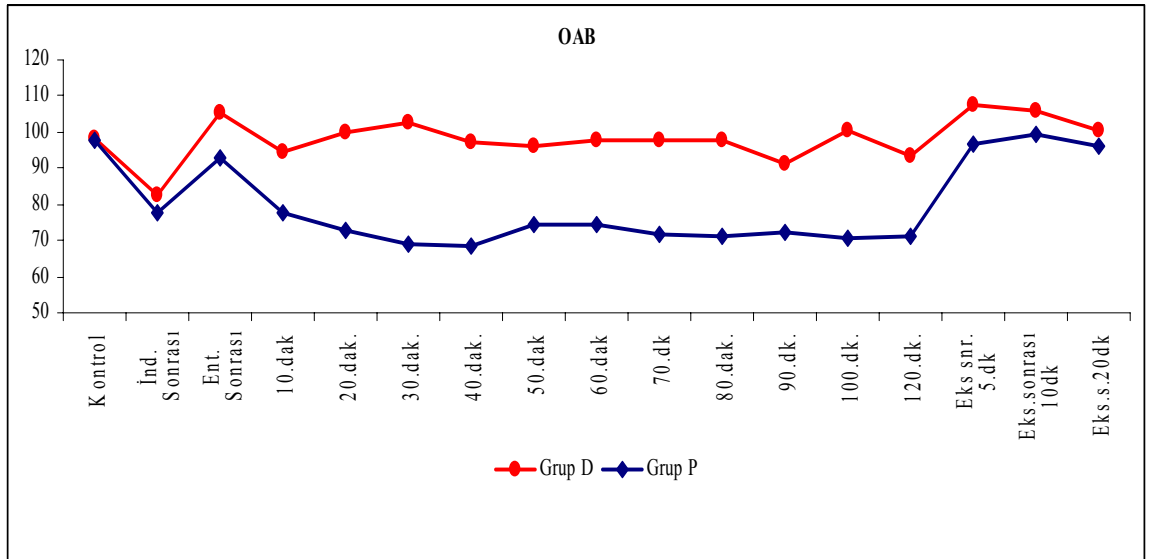


3. ORTALAMA ARTERYEL BASINÇ (OAB) DEĞİŞİMLERİ

Grup D olgularda induksiyon sonrası (n=15) değerlerde kontrol değerine oranla istatistiksel olarak anlamlı fakat normal klinik sınırlarda azalma ve ekstübasyon sonrası (n=9) değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fakat normal klinik sınırlarda artma görüldü.

Grup P olgularda entübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 10. dk ve 20. dk değerlerinde kontrol değerlerine göre anlamlı fark olmadı, induksiyon sonrası ve perioperatif dönemde OAB değerlerinde anlamlı fakat normal klinik sınırlarda azalma saptandı.

Grafik 5. Ortalama Arter Basıncı (OAB) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.

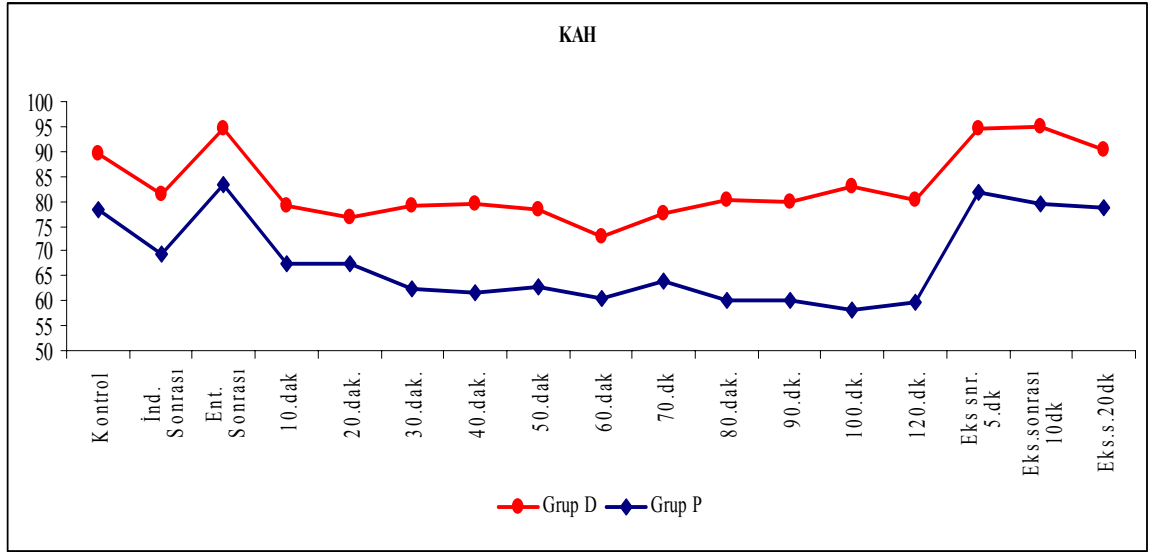


4. KALP ATIM HIZI (KAH) DEĞİŞİMLERİ

Grup D’de KAH değerleri indüksiyon sonrası ve 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70. dakikalarda anlamlı fakat normal klinik sınırlarda düşük bulundu.

Grup P’de KAH değerlerinde entübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 10. ve 20. dakikalarda kontrol değerlerine göre anlamlı fark olmadı, indüksiyon sonrası ve perioperatif dönemdeki KAH değerlerinde anlamlı fakat normal klinik sınırlarda azalma görüldü.

Grafik 6. Kalp atım hızı (KAH) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



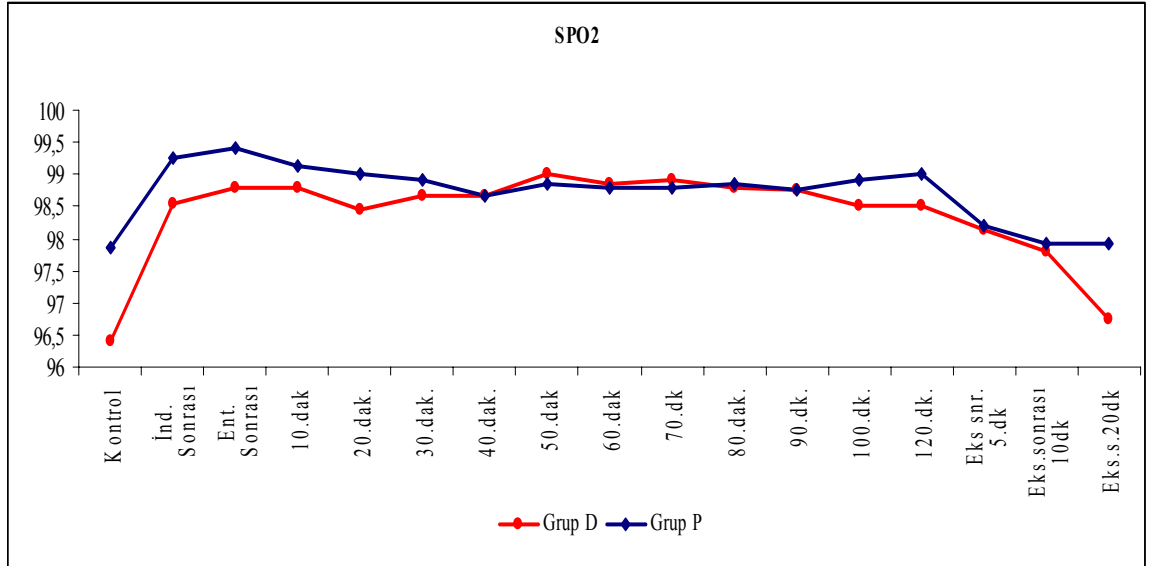
5. PERİFERİK OKSİJEN SATÜRASYONU (SpO₂) DEĞİŞİMLERİ

Her iki grup SpO₂ değerlerinde operasyon süresince grup içi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Her iki grupta SpO₂ değerleri operasyon süresince kontrol değerlerine göre yüksek bulundu.

Grup D ve Grup P'de ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 10. ve 20. dakikalardaki SpO₂ değerleri ile kontrol değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

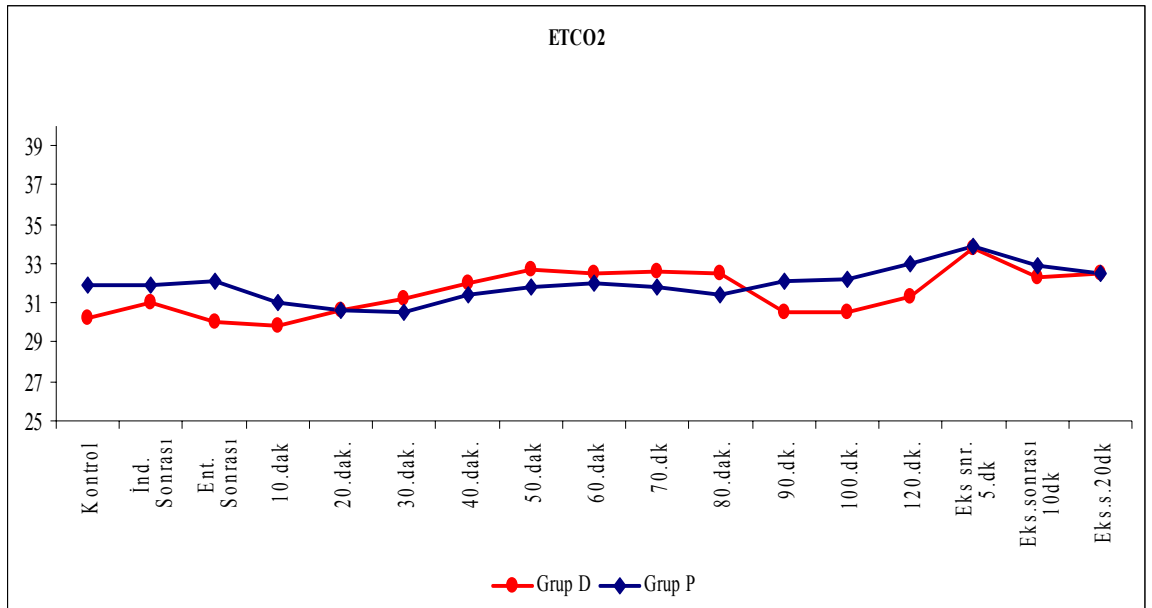
Grafik 7. Periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



6. ENDTİDAL KARBONDİOKSİT (ETCO₂) DEĞİŞİMLERİ

Her iki grup ETCO₂ değerlerinde grup içi ve gruplar arasında kontrol değerlerine göre anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

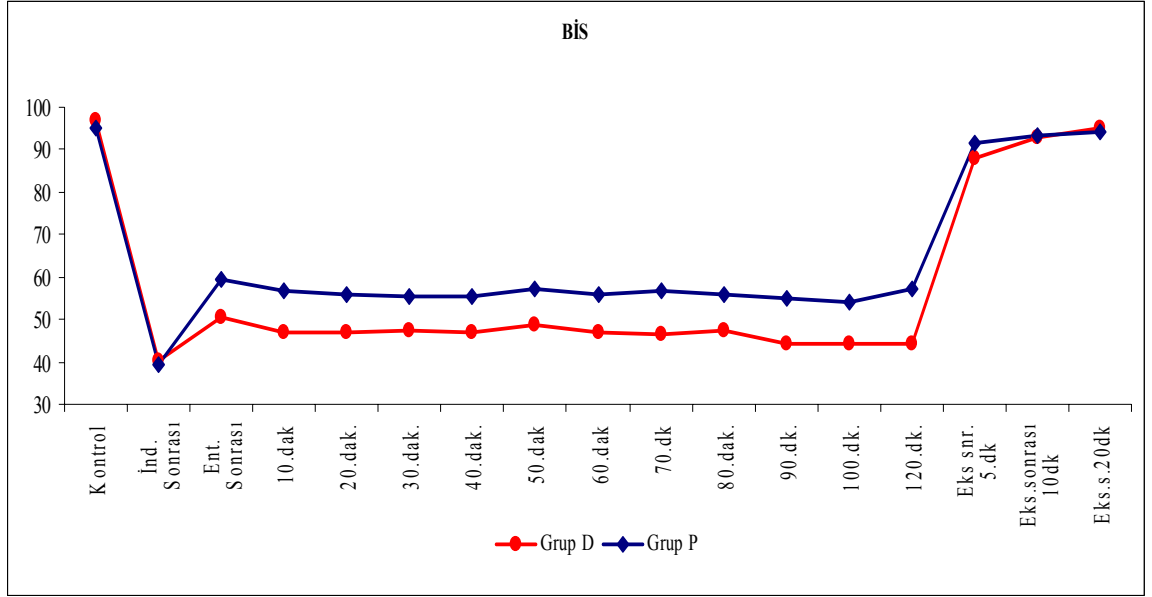
Grafik 8. Endtidal karbondioksit (ETCO₂) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



7. BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS) DEĞİŞİMLERİ

BİS değerleri karşılaştırıldığında perioperatif 30. dakika değerlerinde grup D’de anlamlı fakat normal klinik sınırlarda azalma saptandı ($p>0.05$).

Grafik 9. Bispektral indeks (BİS) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



III. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tüm olgularda eritrosit MDA, SOD, GSH ve serum E vitamini düzeyleri çalışıldı. İntraoperatif ve postoperatif eritrosit MDA, SOD, GSH ve E vitamini değerlerinin preop değerlere göre değişimi Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Perioperatif ve postoperatif MDA, SOD, GSH ve E vitamini değerlerinin değerlerinin preoperatif değerlere göre değişimi (Ortalama±SS).

	Grup D	p^a	Grup P	p^b
Preoperatif MDA (nmol/g Hb)	107.92±19.89	-	108.89±21.63	-
İntraoperatif MDA (nmol/g Hb)	116.81±21.40	0.579	102.69±12.81	0.630
Postoperatif MDA (nmol/g Hb)	115.01±30.20	0.705	107.06±19.57	0.959
Preoperatif SOD (U/g Hb)	465.39±47.16	-	473.40±50.91	-
İntraoperatif SOD (U/g Hb)	477.17±34.60	0.731	487.99±66.76	0.745
Postoperatif SOD (U/g Hb)	493.65±44.78	0.176	482.32±43.01	0.895
Preoperatif GSH (mg/g Hb)	1.68±0.27	-	1.50±0.61	-
İntraoperatif GSH (mg/g Hb)	1.62±0.44	0.948	1.47±0.61	0.987
Postoperatif GSH (mg/g Hb)	1.78±0.78	0.865	1.35±0.38	0.726
Preoperatif Vit E (mg/L)	13.20±3.02	-	9.69±2.21	-
İntraoperatif Vit E (mg/L)	9.79±1.89	0.001	9.05±1.93	0.687
Postoperatif Vit E (mg/L)	11.11±2.43	0.074	9.35±2.16	0.903

p^a : Grup D olgularda preoperatif değere göre perioperatif ve postoperatif değişiminin TUKEY HSD testi altında karşılaştırılması.

p^b : Grup P olgularda preoperatif değere göre perioperatif ve postoperatif değişiminin TUKEY HSD testi altında karşılaştırılması

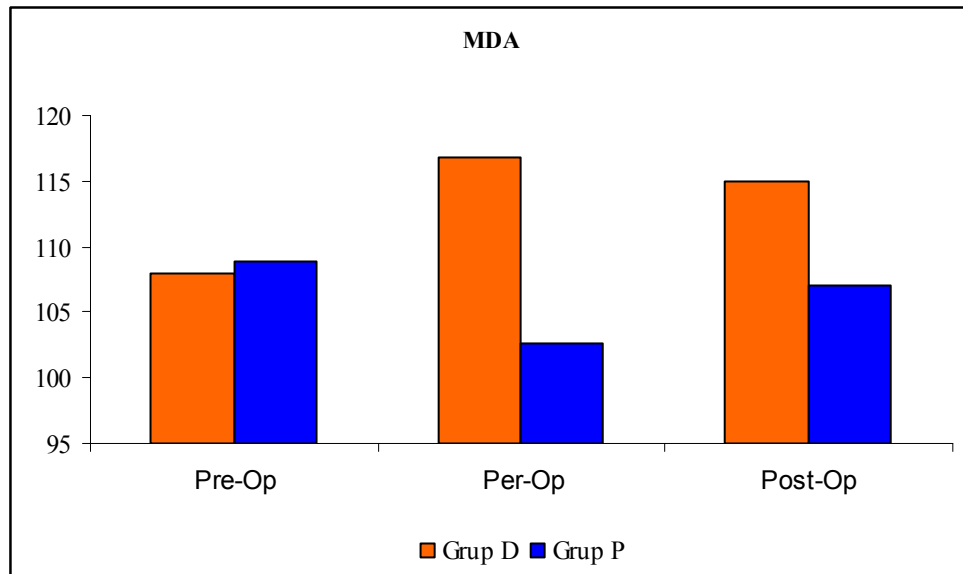
Gruplararası eritrosit MDA düzeylerinin Grafik 10'da, SOD düzeyleri Grafik 11'de, GSH düzeyleri Grafik 12'de ve serum E vitamini düzeylerinin karşılaştırılması Grafik 13'de gösterildi.

1. ERİTROSİT MDA DÜZEYLERİ

Grup D'de MDA düzeylerinde kontrol değerine göre intraoperatif ve postoperatif dönemde artış saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Grup P'de eritrosit MDA düzeylerinde intraoperatif dönemde kontrol değeri ile karşılaştırıldığında azalma saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Postoperatif dönemdeki eritrosit MDA düzeyleri ile kontrol değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grupların kontrol MDA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu. Bu nedenle gruplararası karşılaştırma yapıldı ve intraoperatif dönemde Grup P MDA düzeylerinde Grup D'ye oranla anlamlı azalma görüldü ($p<0.05$). Postoperatif MDA düzeyleri Grup D'de yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

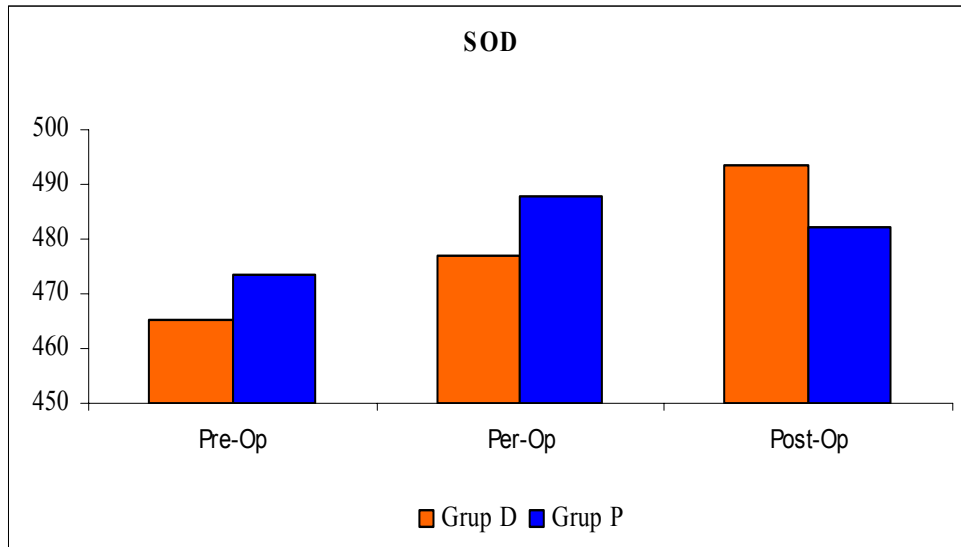
Grafik 10. Eritrosit MDA düzeylerinin gruplararası karşılaştırılması.



2. ERİTROSİT SOD DÜZEYLERİ

Grup D ve Grup P'de intraoperatif ve postoperatif dönemdeki eritrosit SOD düzeyleri kontrol değerleri (preoperatif) ile karşılaştırıldığında artış saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Grup D'de intraoperatif ve postoperatif dönemdeki eritrosit SOD artışı daha belirgindi fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Aynı şekilde gruplararası karşılaştırma da yapıldı ve aradaki fark anlamsız bulundu.

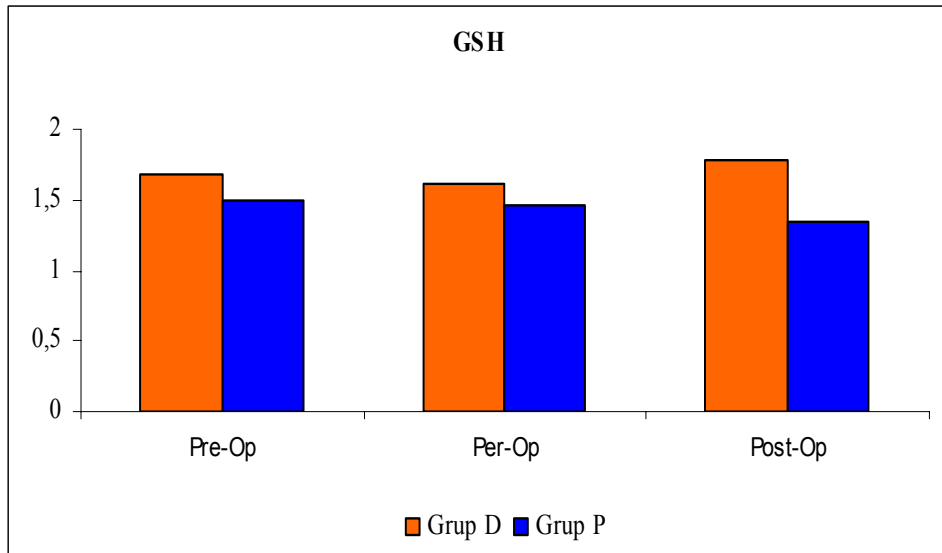
Grafik 11. Eritrosit SOD düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



3. ERİTROSİT GSH DÜZEYLERİ

Grup D ve Grup P'de intraoperatif ve postoperatif dönemdeki eritrosit GSH düzeyleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Her iki grup GSH düzeyleri kontrol değerlerine benzer değerlerde bulundu. Gruplararası eritrosit GSH düzeyleri karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Grafik 12. Eritrosit GSH düzeylerinin gruplararası karşılaştırılması.

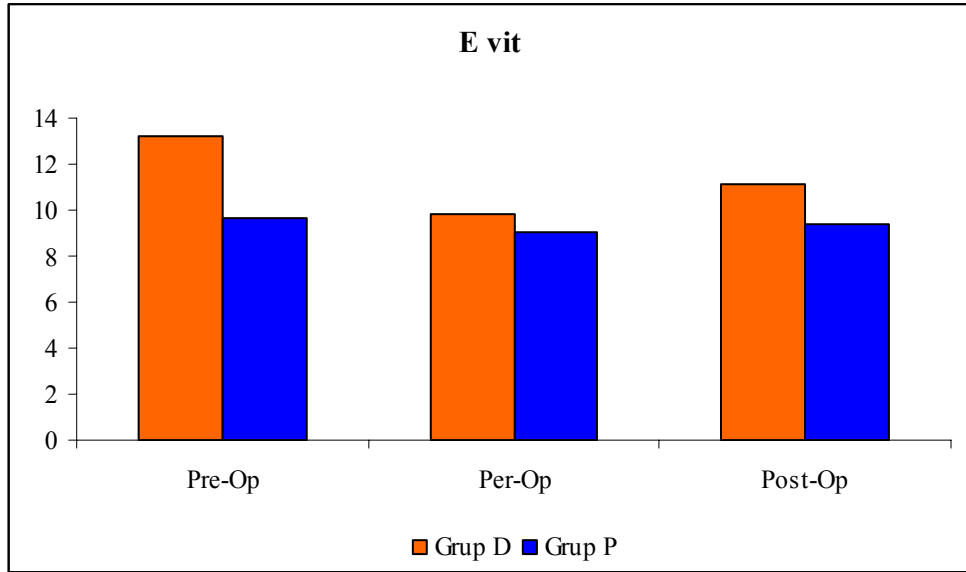


4. SERUM E VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

Grup D’de serum E vitamini düzeylerinde kontrol değerine göre intraoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0.001$). Postoperatif dönemdeki serum E vitamini düzeyleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında azalma saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Grup P’de serum E vitamini düzeylerinde kontrol değerine göre intraoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Üç farklı zamanda alınan serum E vitamini düzeyleri benzer değerlerde bulundu.

Grafik 13. Serum E vitamini düzeylerinin gruplararası karşılaştırılması.



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Oksidatif stres artan oksijen serbest radikal üretimine bağlı olarak farklı organlarda toksik etkileri indükleyen çeşitli mekanizmalardan biri olarak suçlanmıştır. Doğal savunma mekanizmalarının zayıfladığı durumlarda aşırı serbest oksijen radikal üretimi endotel hücre hasarı ile birden fazla organ yetmezliği oluşturmaktadır. MDA, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerini barındıran serbest oksijen radikalleri “oksidatif strese” neden olurlar. SOD, katalaz, GSH ve vitaminler gibi antioksidatif savunmalardaki azalmalar da oksidatif strese katkıda bulunurlar. Serbest radikaller lipitlerin, nükleik asitlerin, proteinlerin peroksidasyonuna, apopitoza, immünitinin baskılanmasına ve mikro organizma karşısındaki savunma zincirinin başlatılmasına yol açarlar (7).

Genel anestezi immünolojik savunma mekanizmalarını bozarken alveolar makrofajlarda da inflamatuvar reaksiyonu indükler. Lökosit üretimini kapsayan jeneralize inflamatuvar reaksiyonlar inflamasyon mediatörleri ile serbest oksijen radikallerini ortama salarlar. Serbest radikallerin neden olduğu membran hasarı genel anestezi esnasında lipit peroksidasyon ürünlerinin örn; malondialdehit görülmesiyle belirlenir. Süperoksit dismutaz bu tip bir oksidasyonun karşısındaki önemli bir savunmadır (111).

Amnezi, analjezi ve kas gevşemesi genel anestezinin vazgeçilmez komponentleridir. İdeal bir anesteziye bunlar sağlanırken, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar vermek; bunun yanısıra optimal cerrahi koşulları sağlamakla birlikte kısa sürede güvenli ve kaliteli bir uyanma dönemi gerçekleştirmek gerekmektedir (112). Anesteziye kullanılan çeşitli ilaçların da oksidan-antioksidan sisteme etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır. Ama

inhalasyon anesteziklerinden desfluranın antioksidan sistem üzerine etkileri henüz yeterince çalışılmamıştır. Oksidatif stres içerisinde olan hastalarda kullanılacak inhalasyon ajanı ile etkileşimlerinin bilinmesi klinik önem taşır (113).

Son yıllarda antioksidan sistem üzerine pek çok araştırma yapılmış; bu çalışmalarda antioksidan sistemin hasta mortalite ve morbiditesi üzerine major etkileri olduğu saptanmıştır. Lipid peroksidasyonu üzerine inhibitör etkili E vitamini bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır (114). Propofolün antioksidan etkinliği ve E vitaminine olan benzerliği gösterilmiştir (115-119). Bu nedenle kullanıma yeni giren bir inhalasyon ajanı olan desfluranın serum E vitamini ile olan etkileşimi araştırılmaya açık bir konudur. Çalışmamızda desfluranın serum E vitamini ile olan etkileşimini ve antioksidan etkinliğini araştırmayı amaçladık ve bu konudaki etkinliği ispatlanmış bir ajan olan propofolle karşılaştırmanın daha anlamlı olacağını düşündük.

Allaouchiche ve ark. propofol, sevofluran veya desfluranla anestezide alınan domuzlarda genel anestezi süresince plazma ve alveolar MDA, SOD ve GPX konsantrasyonlarını ölçmüşler desfluranda plazma ve alveolar MDA'da belirgin bir artış bulmuşlar; ancak herhangi bir ajanda plazma SOD konsantrasyonlarında hiçbir belirgin değişiklik gözlememişlerdir. Desfluranda plazma ve alveolar GPX konsantrasyonlarında azalma tespit etmişler, bu azalmanın alveolar GPX konsantrasyonlarında çok anlamlı olduğunu vurgulamışlardır (120).

Sıvacı ve ark. laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalarda sevofluran veya desfluran kullanmışlar ve bu iki ajanın serbest radikal oluşturmak yoluyla yaptığı sitotoksik etkiyi gözlemişlerdir. Bu etkiyi plazma MDA düzeyi, protein karbonil ve SH grubu düzeyleri ile değerlendirmişlerdir. Desfluran plazma MDA ve protein

karbonil grubu düzeylerini artırmış, SH grubu düzeylerini ise azaltmıştır. Desfluranın oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları olumsuz yönde değiştirdiğini, desfluran-azot karışımı kullanıldığında bu etkinin daha da arttığını belirtmişlerdir (121).

Koksal ve ark. laparoskopik kolesistektomi yapılan hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarından elde edilen hücreler ile plazmalarındaki malondialdehit ve süperoksit dismutaz konsantrasyonlarını tanımlamışlar sevofluran ve desfluran anestezisinin oksidatif stres ile antioksidatif cevap üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada her iki ajan da lipit peroksidasyonuna neden olmuş; indüksiyondan sonra ve çalışmanın sonunda sevofluranla karşılaştırıldığında desfluranda plazma ve alveolar hücre malondialdehit konsantrasyonları daha yüksek tespit edilmiştir. Desfluranın sevoflurandan daha fazla lipit peroksidasyonuna neden olduğunu belirtmişlerdir. Plazma SOD konsantrasyonları ise desfluranda belirgin olarak yüksek bulunurken sevofluranda belirgin olarak azalma gözlenmiştir. Sevofluranla karşılaştırıldığında bu değer anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (111).

Çalışmamızda desfluran uygulanan grupta eritrosit MDA düzeylerinde kontrol değerine göre intra ve postoperatif dönemde artış saptandı. İntraoperatif dönemdeki artış, postoperatif döneme göre daha belirgindi. Propofol uygulanan grupta ise MDA düzeylerinde intraoperatif dönemde kontrol değeri ile karşılaştırıldığında azalma saptandı. Postoperatif dönemdeki MDA düzeyleri ile kontrol değerleri arasında anlamlı fark yoktu. İntraoperatif dönemde Grup P olgularda Grup D'ye göre eritrosit MDA düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Postoperatif MDA düzeyleri ise desfluran grubunda yüksek bulundu. İndüksiyondan sonra ve postoperatif dönemde desfluran propofol ile karşılaştırıldığında; eritrosit MDA konsantrasyonlarındaki

artışı, desfluranın neden olduğu lipid peroksidasyonu şeklinde yorumladık. Propofol ile lipid peroksidasyonunu belirgin olarak azaldığını saptadık.

Süperoksid dismutaz, oksijen toksisitesine karşı organizmadaki ilk savunma sistemidir. Organizmada oksidatif stresin arttığı durumlarda SOD enzim aktivitesini arttırarak koruyucu rol oynar (9). Her iki grupta da intra ve postoperatif dönemdeki eritrosit SOD düzeyleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında artış saptandı. Desfluran uygulanan grupta intraoperatif ve postoperatif dönemdeki eritrosit SOD artışı daha belirgindi. Koksall ve ark. da çalışmalarında plazma SOD konsantrasyonlarını desfluran grubunda belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (111). SOD artışının herhangi bir klinik anlamı bulunmamasına rağmen plazma MDA konsantrasyonlarındaki artışa yani oksidatif strese verilen sağlıklı bir cevap olarak görülebileceğini ileri sürmektedir. Allaouchiche ve ark. ise herhangi bir ajanda plazma SOD konsantrasyonlarında belirgin değişiklik gözlememişlerdir. Bu sonuçtan yola çıkarak desfluranın SOD düzeylerine olan etkisi tartışmaya açık bir konudur (120). İncelenen çalışmalarda normal sınırlar içerisinde malondialdehit ve süperoksid dismutaz değerleri elde edemedik. Bizim çalışmamız sağlıklı bireylerle yürütüldüğünden başlangıç değerlerini kontrol değerleri olarak kabul ettik. Başlangıç MDA, SOD, GSH değerleri son derece benzerdi.

Glutasyon, süperoksid anyonlarına karşı doğal bir temizleyicilik görevi üstlenir ve oksidasyona karşı hücre bütünlüğünü sağlamaya çalışır. Endojen ve ekzojen kaynaklı toksik ürünlere karşı hücre içerisinde önemli bir defans mekanizmasından sorumludur (5, 18). Sonuçta aşırı miktarda reaktif oksijen türlerinin oluşması jeneralize (örneğin sepsis, transplantasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, yanıklar) veya lokal (örneğin astım, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, kronik hepatit, nefrotik

sendrom) inflamatuvar reaksiyonların patogenezinde suçlanan mekanizmalardan birisidir (120).

Bu çalışmada iki grupta da intraoperatif ve postoperatif dönemdeki eritrosit GSH düzeyleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Her iki grup GSH düzeyleri kontrol değerlerine yakın değerlerde bulundu. Sıvacı ve ark. desfluranın serum GSH düzeylerini azalttığını belirtmişlerdir ancak biz ne desfluranın ne de propofolün serum GSH düzeylerine herhangi bir etkisini saptamadık (121).

Normal metabolizmanın oksidan yan ürünleri DNA, protein ve lipitte yoğun hasara neden olur. Bu hasarın (radyasyonla üretilene benzer şekilde) yaşlanmaya ve kanser, kardiyovasküler hastalık, immün sistemdeki düşüşler, beyin fonksiyon bozukluğu ve katarakt benzeri dejeneratif yaşlılık hastalıklarına temel katkı sağlayan faktör olduğu bilinmektedir. Bu hasarın karşısında yer alan antioksidan savunma mekanizmaları içinde askorbat, tokoferol ve karotenoitler yer alır. Diyetle düşük miktarda sebze ve meyve alınması yüksek miktarda alınması ile karşılaştırıldığında birçok kanser tipi riskini iki katına çıkarır ve kalp hastalığı ile katarakt risklerini belirgin şekilde artırır (4). Diyet dışı E vitamini desteği gerekli midir, gerekli ise dozu ne kadar olmalıdır? Hathcock ve arkadaşları E vitamini desteği konusunda yapılan 24 çalışmayı ele almışlar ve geniş bir doz aralığında güvenli olduğunu belirtmişlerdir. ATBC kanser önleme çalışmasında (n=29133, 5–8 yıl) E vitamini grubunda daha yüksek oranda hemorajik inme fakat daha az oranda iskemik inme tespit etmişlerdir. Bu çalışmada hastalara günlük 50 mg E vitamini verilmiştir. AREDS araştırma grubunun yaptığı çalışmada (n=3640, 6.3 yıl) hastalara günlük 400 IU E vitamini verilmiş, yan etki olarak cilt sararması gözlenmiş ve bu etkinin diğer

antioksidanlara (β karoten) bağılı olduğu vurgulanmıştır. Diğer tüm çalışmalarda laboratuvar ve klinik olarak yan etki gözlenmemiştir. Hathcock ve ark. günlük E vitamini dozunun 1073 mg (1600IU)'a kadar güvenli olduğunu bildirmişlerdir. E vitaminin Gıda ve Beslenme Komisyonu, Tıp Enstitüsü, tarafından yayınlanan erişkinlerdeki güvenilir, tolere edilebilir üst diyet eşiğinin 1000 mg (1500IU) olduğunu belirtmişlerdir. Tavsiye edilen RDA (tavsiye edilen diyetle alım miktarı) ve UL (diyetle üst alım eşiği) değerlerine ilişkin tanımlayıcı FNB (Gıda ve Beslenme Komisyonu) raporunda üst sınırların “genel popülasyondaki en hassas bireyleri korumak üzere” tasarlandığı ifade edilmiştir (122).

Desfluranın serum E vitamini ile olan etkileşimini ve antioksidan etkinliğini propofolle karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık tespit ettik. Desfluran grubunda serum E vitamini düzeylerinde kontrol değerine göre intraoperatif dönemde çok anlamlı azalma saptandı. Postoperatif dönemdeki serum E vitamini düzeyleri intraoperatif döneme göre yüksekti fakat kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında azalma saptandı.

De La Cruz ve ark. trombosit membranında lipit peroksidaz üretiminin inhibisyonu ve glutatyon antioksidan sistemindeki değişikliklerle propofolün antioksidan etkilere sahip olduğunu göstermişlerdir. Propofolün antioksidan etkisini üç önemli özelliğine; etkisinin hızlı olmasına, lipid çözücüsüne (solvent) bağımlı olmamasına ve intravenöz infüzyondan sonra devam etmesine bağlamışlardır. Tek bir bolus dozdan beş dakika sonra propofolün neredeyse tüm etkisi tespit edilebilir. Sürekli iv. infüzyonundan sonra propofolün antioksidan etkisi tek dozdan hemen sonra gözlenen etkiyle neredeyse aynıdır. Propofol biyolojik membranlardan kolaylıkla geçebilmektedir. Bu nedenlerden ötürü, organlarda plateletlerde tespit

edilene benzer bir etkinin bulunması muhtemel olabilir. Propofolün antioksidan etkileri bütihidroksitolüen ve alfa-tokoferol benzeri diğer bilinen antioksidanlarla gösterdiği kimyasal benzerliğe atfedilebilir (113).

Aarts ve ark. vitamin E'den yoksun ratların mitokondrisinde (bu durumda GSH lipid peroksidlerinin üretimini engelleyemez) propofol varlığındaki GSH'un lipid peroksid oluşumunu etkili şekilde inhibe ettiğini buldular. Ayrıca çeşitli hayvan dokularında ve rat beynindeki anoksi-hiperoksi modelinde propofolün sadece lipid peroksid oluşumunu inhibe etmekle kalmayıp aynı zamanda glutatyon antioksidan sisteminin faaliyetini de artırdığını bildirdiler (123).

Hans ve ark. propofolün invitro ortamda üç serbest radikal sistemi (hidroksi, ferik, oxoferrik) ile indüklenen lipid peroksidasyonuna olan etkisini incelemişler, sonuçları vitamin E'nin etkisi ile karşılaştırmışlardır. Her iki ajanın da lipid peroksidasyonunu benzer oranda engellediğini ve her ikisinin de hidroksi radikallerine karşı daha etkin antioksidan aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir (124). İzofluran ve propofolün ne total lipid miktarını ne de plazma vitamin E düzeyini değiştirmediklerini görmüşlerdir. Her iki grupta da görülen myeloperoksidaz yüksekliğinin anesteziden bağımsız olarak gelişen postoperatif nötrofil aktivasyonuna bağlı olduğunu belirtilmiştir (125).

Propofol; E vitaminine benzer şekilde eritrosit membran akışkanlığını artırarak hemolizi önlediği ve antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır. Propofol eritrositleri oksidatif ve fiziksel stresten korumaktadır. Askorbik asit ile bu etkinin belirginleştiği görülmüştür. Ters olarak volatil anestezikler eritrosit membran akışkanlığını azaltarak hemolizi indüklemişlerdir (126). Propofol endotoksinlerin indüklediği serbest radikal bağımlı ve oksijenazların katalizlediği lipid

peroksidasyonunu belirgin olarak azaltmış bu şekilde periferik arteriyel oksijen saturasyonundaki bozulmayı engellemiştir (127).

Propofol fenol bazlı antioksidanların serbest radikal yakalama özelliklerini taklit eden kimyasal benzerliklere sahiptir. Endojen antioksidan olan α -tokoferolü andırır (120). Hans ve ark. propofol ve izofluranı karşılaştırmak amacıyla spinal cerrahi uygulanan hastaların bazal (indüksiyon sonrası), 1. saat ve cerrahi sonrası serum vitamin E, total lipid, myeloperoksidaz, total lipid-vitamin E oranına bakmışlardır. İzofluran ve propofolün ne total lipid miktarını ne de serum vitamin E düzeyini değiştirmedğini görmüşlerdir (125). Hans ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer sonuçları biz de propofol grubunda tespit ettik.

Bu çalışmada Propofol grubunda serum E vitamini düzeylerinde kontrol değerine göre intraoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Üç farklı zamanda alınan serum E vitamini düzeyleri benzer değerlerde olduğunu saptadık.

Bu çalışma sonucunda; propofole maruz kalmanın lipid peroksidasyonunu azalttığını ve antioksidan savunmaları geliştirdiğini düşünmekteyiz. Anesteziye kullanılan çeşitli ilaçların da oksidan antioksidan sisteme etkili olduğu görülmektedir. Oksidatif stres içerisinde olan hastalarda kullanılacak inhalasyon ajanı ile etkileşimlerinin bilinmesi klinik olarak önem taşımaktadır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile bir inhalasyon ajanı olan desfluranın lipid peroksidasyonuna neden olduğunu; iv. anesteziklerden propofolün lipid peroksidasyonunu belirgin olarak azalttığını gösterdik. Fenol bazlı antioksidanların serbest radikal yakalama özelliklerini taklit eden ve endojen antioksidan olan E vitamini ile kimyasal benzerliğe sahip olan propofolün bazal serum vitamin E düzeyini değiştirmedğini

gördük. Desfluran grubunda serum E vitamini düzeylerinde kontrol değerine göre intraoperatif dönemde çok anlamlı azalma saptadık. Desfluranın kullanılmakta olan diğer anesteziikler karşısındaki temel avantajı kan–gaz çözünlük katsayısının diğer tüm anesteziiklerden daha düşük olmasıdır. Bu özellik genel anesteziiden daha hızlı derlenmeye neden olmaktadır. Bununla birlikte elde ettiğimiz sonuçlar propofolle karşılaştırıldığında; desfluran inhalasyonunun oksidatif stres ürettiğini göstermektedir. Ayrıca desfluran önemli bir antioksidan savunma olan E vitamini düzeylerini düşürerek de oksidan stres zincirinin kırılmasını güçleştirmektedir.

Yaptığımız çalışma bize çeşitli nedenlerle genel anestezi alması gereken, oksidatif stres altındaki olgularda humoral savunma sisteminin önemli bir kaskadı olan antioksidan sistemin en az zarar göreceği ajanın tercih edilmesi açısından fikir vermektedir. Desfluranın bu tip hastalarda güvenli kullanımınıyla ilgili destekleyici çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

ÖZET

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD'da, Fakülte Etik Kurul izni alınarak, elektif cerrahi planlanan, ASA I-II sınıfına giren, 19–55 yaşları arasındaki 30 erişkin hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışmada desfluranın antioksidan etkisini propofolle karşılaştırmayı amaçladık.

Hastalar randomize olarak iki eşit gruba ayrıldı. Grup D (n:15) olgulara desfluran uygulanırken, Grup P (n:15) olgulara propofol infüzyonu uygulandı. Antioksidan etkinin değerlendirilmesi amacıyla eritrosit GSH, MDA, SOD ve serum E vitamini düzeyleri çalışıldı.

Desfluran uygulanan grupta perioperatif eritrosit MDA düzeylerinde kontrol değerine göre perioperatif ve postoperatif dönemde artış, propofol grubunda ise perioperatif dönemde kontrol değeri ile karşılaştırıldığında azalma saptandı. Her iki grupta da perioperatif ve postoperatif dönemdeki eritrosit SOD düzeyleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında artış saptandı. Eritrosit GSH düzeyleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grupta perioperatif ve postoperatif dönemde anlamlı fark bulunmadı.

Desfluranın serum E vitamini ile olan etkileşimini propofolle karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık tespit ettik. Desfluran grubunda serum E vitamini düzeylerinde kontrol değerine göre perioperatif dönemde anlamlı azalma saptandı ($p<0.001$). Grup P'de serum E vitamini düzeylerinde kontrol değerine göre perioperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Üç farklı zamanda alınan serum E vitamini düzeyleri benzer değerlerde idi.

Desfluran ile elde ettiğimiz sonuçlar propofol ile karşılaştırıldığında desfluran inhalasyonunun oksidatif stres ürettiğini göstermektedir. Ayrıca desfluran önemli bir antioksidan savunma olan E vitamini düzeylerini düşürerek de oksidan stres zincirinin kırılmasını güçleştirmektedir. Son olarak bizim verilerimiz propofole maruz kalmanın lipit peroksidasyonunu azalttığına ve antioksidan savunmaları geliştirdiğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Desfluran, Propofol, Antioksidan, ve E vitamini.

SUMMARY

This study had been performed in Suleyman Demirel University Medical Faculty Anesthesiology and Reanimation Department with 30 adult patients scheduled for elective surgery with ages ranging from 19 years to 55 years, ASA I or II Physical Status., In this study we aimed to compare the antioxidant activity of desflurane with propofol.

After the approval of Ethics Board of Faculty patients randomised into two groups. While desfluran had been administered to cases in Group D (n=15), Group P (n=15) patients had received propofol by infusion method. In order to evaluate the antioxidant activity, erythrocyte GSH, MDA, SOD and serum Vitamin E concentrations had been studied.

In Desfluran group both peri and postoperative erythrocyte MDA levels increased compared to control values; In propofol group, a perioperative decrease in MDA levels had been seen according to controls. When compared with control values, each of two groups had showed a decrease in erythrocyte SOD levels during both post and perioperative period. In comparison with control values of erythrocyte GSH levels, there had been no significant difference between two groups during peri and postoperative period.

When the interaction of serum Vitamin E levels and desfluran had been compared with propofol, significant difference had been found. In desfluran group, there had been a significant decrease in serum Vitamin E levels during perioperative period in comparison with controls ($p < 0.001$). In Group P, no statistically significant serum Vitamin E level difference had been detected during peri and postoperative period in comparison with controls. Serum Vitamin E levels evaluated at all 3 time intervals were similar. As a result; we concluded that desfluran inhalation had produced oxidative stress. Moreover, by decreasing Vitamin E levels which provide a crucial antioxidant defence, desfluran had caused difficulties against breakthrough of the oxidant stress chain. Finally, our results indicate that exposing to propofol decreases lipid peroxidation and improves antioxidant defence.

Key Words: Desflurane, Propofol, Antioxidant, and Vitamine E.

KAYNAKLAR

1. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23(1): 21-48.
2. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63(4): 381-9.
3. Adalı M, Inal Erden M, Akalın A, Efe B. Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. *Clin Biochemistry* 1999; 32(5): 363–67.
4. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen MT. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 7915-22.
5. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları. 1995 Konya.
6. Frei B. Efficacy of dietary antioxidants to prevent oxidative damage and inhibit chronic disease. *J Nutr* 2004; 134: 3196-8.
7. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12): 1819-28.
8. Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM, Omaye ST, Korte DW Jr. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activity. *Anal Biochem* 1990; 184 (2): 193-9.
9. Hileman EA, Achanta G, Huang P. Superoxide dismutase: an emerging target for cancer therapeutics. *Expert Opin Ther Targets* 2001; 5(6): 697-710.
10. Reiter JR. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Neurobiology* 1998; 56: 359-84.
11. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001; 18(9): 685-716.
12. Al Omar M, Beedham C, Alsarra I. Pathological roles of reactive oxygen species and their defence mechanisms. *Saudi Pharm J* 2004; 12(1): 1-18.
13. Biemond P, Eijk van HG, Swaak JGA, Koster JF. Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1984; 73: 1576-9.

14. Lyras L, Perry HR, Perry KE, Ince GP, Jenner A, Jenner P, Halliwell B. Oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in cortical brain regions from patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurochem*. 1998; 71: 302-12.
15. Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Graham LB, Parker CE, Ames BN et al. Biomarkers of oxidative stress study III. Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory agents indomethacin and meclofenamic acid on measurements of oxidative products of lipids in CCl₄ poisoning. *Free Rad Bio Med* 2005; 38: 711-8.
16. Harrison JF, Hollensworth SB, Spitz DR, Copeland WC, Wilson GL, LeDoux SP. Oxidative stress-induced apoptosis in neurons correlates with mitochondrial DNA base excision repair pathway imbalance. *Nucleic Acids Res* 2005; 33(14): 4660-71.
17. Yılmaz S, Bahçelioğlu İH. Karbontetraklorür ile siroz oluşturulmuş ratlarda lipid peroksidasyonu, antioksidant enzim ve piruvat kinaz aktiviteleri. *Turk J Vet Anim Sci* 2000; 24: 25-28.
18. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper'ın Biyokimyası. Barış Kitabevi 1993; 814.
19. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1083-1100.
20. Meram İ, Köylüoğlu O, Tarakçioğlu M. E vitamini ve klinik önemi. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001; 6: 66-72.
21. Kissin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2000; 90(5): 1114-7.
22. Bonhomme V, Plourde G, Meuret P, Fiset P, Backman SB: Auditory steady-state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis. *Anesth Analg* 2000; 91(6): 1398-403.
23. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W. Comparability of NarcotrendTM index and bispectral index during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93(2): 235-40.
24. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W: The Narkotrend-a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. *Anaesthetist* 2001; 50(12): 921-5.

25. Chan MTV, Gin T. What does the bispectral EEG index monitor? *Eur J Anaeth* 2000; 17: 146-8.
26. Aspect Medical Systems A-2000™ Bispectral index® (BIS®) monitoring system operating manual. S:2-5, 2-6.
27. Todd MM. EEGs, EEG processing and the bispectral index. *Anesthesiology* 1998; 89(4): 815-7.
28. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. *Clin North America Anesthesiology*, 2001; 19: 947-966.
29. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92: 1485-7.
30. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PSA, Manberg P: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth and Analg* 1997; 84: 891-9.
31. Gallagher JD: Pacer- induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 636.
32. Guignard B, Chauvin MC: Bispectral index increases and decreases are not always signs of inadequate anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 903.
33. Luginbühl M, Schnider T. Detection of awareness with the bispectral index: Two case reports. *Anesthesiology* 2002; 96: 241-3.
34. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anaesth Analg* 1997; 84: 185-9.
35. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS: The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92: 877-81.
36. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44.
37. Martin-Cancho MF, Lima JR, Luis L et al. Bispectral index, spectral edge frequency 95% and median frequency recorded at varying desflurane concentrations in pigs. *Res Vet Sci* 2006; 1: 1-9.

38. White PF, Tang J, Romero FG, Wender HR, et al. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2006; 102: 160-7.
39. Kreuer S, Bruhn J, Stracke C, Aniset L, et al. Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanyl anesthesia: A comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* 2005; 101: 427-34.
40. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Prac Res Clin Anaesth* 2005; 19(3): 331-48.
41. Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, et al. Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: Minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991; 74(3): 429-33.
42. Sebel PS, Glass PSA, Fletcher JE, et al. Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992; 76(1): 52-9.
43. Ghouri AF, White PF. Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement. *Anesth Analg* 1991 Mar; 72: 377-81.
44. Soner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, et al. Inhaled anesthetics and immobility: Mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003; 97: 718-40.
45. Eger EI, Johnson BH: MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesth Analg* 1987 Oct; 66: 974-6.
46. Targ AG, Yauda N, Eger EI. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1989 Aug; 69: 218-25.
47. Fang ZX, Eger EI, Laster MJ, et al. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane by sodalime and baralyme. *Anesth Analg* 1995; 80 (6): 1187-93.
48. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. *Nature* 1994 Feb; 367: 607-14.
49. Waltier DC, Pagel PS. Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesth Analg* 1992; 75 (2): 17-31.

50. Voss LJ, Ludbrook G, Grant C, Sleight JW, Barnard JPM. Cerebral cortical effects of desflurane in sheep: comparison with isoflurane, sevoflurane and enflurane. *Acta Anaesth Scand* 2006; 50: 313-9.
51. Dimaculangan D, Bendo AA, Sims R, Cottrell JE, Kass IS. Desflurane improves the recovery of the evoked postsynaptic population spike from CA1 pyramidal cells after hypoxia in rat hippocampal slices. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18(1): 78-82.
52. Wrobel M, Kreuer S, Wilhelm W. Bispectral index and desflurane concentration below 1 MAC. *Anaesthesist* 2004; 53(1): 36-40.
53. Ting CK, Hu JS, Teng YH, Chang YY, Tsou MY, Tsai SK. Desflurane accelerates patient response during the wake-up test for scoliosis surgery. *Can J Anesth* 2004; 51(4): 393-7.
54. Vakkuri AP, Seitsonen ER, Jantti VL, et al. A rapid increase in the inspired concentration of desflurane is not associated with epileptiform encephalogram. *Anesth Analg* 2005; 101: 396-400.
55. Smith JH, Karsli C, Lagace A, Luginbuehl I, Barlow R, Bissonnette B. Cerebral blood flow velocity increases when propofol is changed to desflurane, but not when isoflurane is changed to desflurane in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 23-7.
56. Patel SS, Goa KL. Desflurane: A review of its pharmacodynamic pharmacokinetic properties and its efficacy in general anesthesia. *Drugs* 1995;50(4): 742-67.
57. Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, et al. Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74(3): 484-8.
58. Meissner A, Weber TP, Van Aken H, et al. Recovery from myocardial stunning is faster with desflurane compared with propofol in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 2000; 91: 1333-8.
59. Gueugniaud PY, Vaudelin G, Bertin-Maghit M, Bouchard C, et al. Comparison of the myocardial effects of desflurane and isoflurane in healthy patients: assessment by continuous oesophageal aortic blood flow echo-Doppler. *Br J Anaesth* 1998; 81: 844-9.

60. Owczuk R, Magdalena A, Wujtewicz A, et al. The influence of desflurane on QTc interval. *Anesth Analg* 2005; 101: 419-22.
61. Goodwin N, Strong PJ, Sudhir G, Wilkes AR, Hall JE. Effect of breathing low concentrations of volatile anaesthetic agents on incidence of adverse airway events. *Anaesthesia* 2005; 60: 955-9.
62. Arain S, Shankar H, Ebert TJ. Desflurane enhances reactivity during the use of the laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 2005; 103: 495-9.
63. Leong WM, Ong EL. Laryngeal mask airway can be inserted with inhaled desflurane induction. *J Anesthesia* 2005; 19: 112-7.
64. Wiklund CU, Lindsten U, Lim S, Lindahl SG. Interactions of volatile anesthetics with cholinergic, tachykinin, and leukotriene mechanisms in isolated guinea pig bronchial smooth muscle. *Anesth Analg* 2002; 95(6): 1650-5.
65. Eger EI. Stability of I-653 in soda lime. *Anesth Analg* 1987; 66(10): 983-5.
66. Jones RM, Koblin DD, Cashman JN et al. Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* 1990; 64(4): 482-7.
67. Ebert TJ, Arain SR. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane, and propofol in patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 1401-6.
68. Gronert GA. Malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1980; 53(5): 395-423.
69. Lane JE, Brooks AG, Logan MS et al. An unusual case of malignant hyperthermia during desflurane anesthesia in an African-American patient. *Anesth Analg* 2000; 91(4): 1032-4.
70. Röhm KD, Suttner SW, Boldt J, Schöllhorn TAH, Piper SN. Insignificant effect of desflurane-fentanyl-thiopental on hepatocellular integrity—a comparison with total intravenous anaesthesia using propofol-remifentanyl. *Eur J Anaesth* 2005; 22: 209-14.
71. Kwenty I, Finucane BT. Negative arterial to end-tidal carbon dioxide gradient: An additional sign of malignant hyperthermia during desflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102: 815-7.

72. Hemmerling TM, Sshuettler J, Schwilden H. Desflurane reduces the effective therapeutic infusion rate (ETI) of cisatracurium more than isoflurane, sevoflurane, or propofol. *Can J Anesth* 2001; 48(6): 532-7.
73. Jones RM, Cashman NJ, Eger EI et al. Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers. *Anesth Analg* 1990; 70(1): 3-7.
74. Mayer J, Boldt J, Röhm KD, et al. Desflurane anesthesia after sevoflurane inhaled induction reduces severity of emergence agitation in children undergoing minor ear-nose throat surgery compared with sevoflurane induction and maintenance. *Anesth Analg* 2006; 102: 400-4.
75. Arain S, Barth CD, Shankar H, Ebert TJ. Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient: sevoflurane or desflurane. *J Clin Anesth* 2005; 17: 413-9.
76. Juvin P, Vadam C, Malek L, et al. Postoperative recovery after desflurane, propofol or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: A prospective randomized study. *Anesth Analg* 2000; 91: 714-9.
77. Akın A, Ugur F, Ozkul Y, et al. Desflurane anaesthesia increases sister chromatid exchanges in human lymphocytes. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1559-61.
78. Karpinski TM, Poczekaj MK, Stachecki I, et al. Genotoxicity of the volatile anaesthetic desflurane in human lymphocytes in vitro, established by comet assay. *J Appl Genet* 2005; 46(3): 319-24.
79. Boldt J, Jaun N, Kumle B, Heck M, Mund K. Economic considerations of the use of new anesthetics: A comparison of propofol, sevoflurane, desflurane, and isoflurane. *Anesth Analg* 1998; 86: 504-9.
80. Röhm KD, Piper SN, Suttner S, Schuler S, Boldt J. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long term surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 14-18.
81. Egan T.D, Kern SE, Muir KT, White J. Remifentanyl by bolus injection: a safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, age effect investigation in human volunteers. *Br J Anaesth* 2004; 92(3): 335-43.

82. James MK, Fieldman PI, Schuster SV, et al. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259(2), 712-8.
83. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al. Naloxane-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl and alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274(1): 34-9.
84. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principal metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281(1): 226-81.
85. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84(4): 812-20.
86. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M et al: Pharmacokinetics, anesthesiologists, and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87(3): 533-41.
87. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001; 93(6): 1393-401.
88. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model Development. *Anesthesiology* 1997; 86(1): 10-23.
89. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al: Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88(6): 1467-74.
90. Chanavaz C, Wodey TE, Bansard JY, et al. Haemodynamic effects of remifentanyl in children with and without intravenous atropine. An echocardiographic study. *Br J Anaesth* 2005; 94(1): 74-9.
91. Degoute CS, Ray MJ, Geuegniaud PY, Dubreil C. Remifentanyl induces consistent and sustained controlled hypotension in children during middle ear surgery. *Can J Anesth* 2003; 50(3): 270-6.
92. Elliot P, O'Hare R, Bill KM, et al. Severe cardiovascular depression with remifentanyl. *Anesth Analg* 2000; 91: 58-61.

93. Haber GW, Litman RS. Generalized tonic-clonic activity after remifentanil administration. *Anesth Analg* 2001; 93: 1532-3.
94. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, et al: Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87(2): 253-9.
95. Levitt DG, Schnider TW. Human physiologically based pharmacokinetic model. *BMC Anesthesiol* 2005; 5(1): 1-29.
96. Berry CB, Gillespie T, Hood J. Growth of microorganisms in solution of intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 1993; 48(1): 30-2.
97. Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93(5): 725-36.
98. Kreuer S, Schreiber JU, Bruhn J, Wilhelm W. Impact of patient age on propofol consumption during propofol-remifentanil anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(2): 123-8.
99. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, et al. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001; 86(2): 183-8.
100. Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD, et al. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology* 1993;79(6):1177-82.
101. Conti G, Dellutri D, Vilardi V. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anesthesiol Scand* 1993; 37(1): 105-9.
102. Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG et al. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization: Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Institutions of the McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1996; 84(6): 1350-60.
103. Ebert TJ, Muzi M, Berens R et al: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76(5): 725-33.
104. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H et al. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 1995; 80(3): 573-6.

105. Caverni V, Rosa G, Pinto G, Tordiglione P. Hypotensive anesthesia and recovery of cognitive function in long-term craniofacial surgery. *J Craniofacial Surg* 2005; 16(4): 531-6.
106. Bryson HM, Flton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50(3): 513-59.
107. Bao YP, Williamson G, Taw D, Plumb GW, et al. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth* 1998; 81: 584-9.
108. De Cosmo G, Congedo E, Clemante A, Aceto P. Sedation in PACU: the role of propofol. *Curr Drug Targets* 2005; 6(7): 741-4.
109. De La Cruz JP, Villalobos MA, Seden G, et al. Effect of propofol in oxidative stress in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998; 800(1): 136-44.
110. Kocabaş S, Eriş O, Aksu H, Akdeniz F. Rejyonel anestezide propofol sedasyonunun hemodinamik, solunumsal ve kognitif işlevlere etkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2001; 40(2): 111-6.
111. Koksall GM, Sayilgan C, Aydın S, Uzun H, Öz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Euro J Anaesth.* 2004; 21:217–220.
112. Miller RD. *Anesthesia.* 5 th ed, Philadelphia. Churchill Livingstone; 2000: 1104–5.
113. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 1050–5.
114. Liu M, Wallmon A, Mortlock C, Wallin R, Saldeen T. Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 700–6.
115. Reis E, Kama NA, Coskun T, Korkusuz P, Ors U, Aksoy M, Kulacoglu S. Effects of octreotide and α -tocopherol on bacterial translocation in experimental intestinal obstruction: a microbiological, light and electronmicroscopical study. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(15): 653–63.

116. Schimp G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Hollwarth ME. The effect of vitamin C and vitamin E supplementation on bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common-bile-duct-ligated rats. *Eur Surg Res* 1997; 29(3): 187–94.
117. Kharb S, Ghalaut VS, Ghalaut PS. Alpha-tocopherol concentration in serum of critically ill patients. *J Assoc Physicians India*. 1999; 47: 400–2.
118. Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth* 2003; 90(2): 221–32.
119. Kretzschmer M, Pfeiffer L, Schmidt C, Schirrmeyer W. Plasma levels of glutathione, alpha-tocopherol and lipid peroxides in polytraumatized patients; evidence for a stimulating effect of TNF alpha on glutathione synthesis. *Exp Toxicol Pathol* 1998; 50(4–6): 477–83.
120. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001; 93: 981–5.
121. Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem* 2006; Jan:1–6.
122. Hathcock NJ, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, Jialal I, Johnston CS, Kelly JF et al. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 736–45.
123. Aarts L, Van Der Hee R, Dekker I, et al. The widely used anesthetic propofol can replace alpha-tocopherol as antioxidant. *FEBS Lett* 1995; 357(1): 83–5.
124. Hans P, Deby C, Deby-Dupont G, Vrijens B, Albert A, Lamy M. Effect of propofol on invitro lipid peroxidation induced by different free radical generating systems: a comparison with vitamin E. *J Neurosurg Anesth* 1996; 8(2): 154-8.
125. Hans P, Canivet JL, Pincemail J, Muller JP, Byttebier G, Lamy M. Plasma vitamin E, total lipids and myeloperoxidase levels during spinal surgery. A comparison between two anaesthetic agents: propofol and isoflurane. *Acta Anaesth Scand* 1991; 35(4): 302-5.

126. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 54-60.
127. Basu S, Mutschler DK, Larsson AO, Kiiski R, Nordgren A, Eriksson MB. Propofol (Diprivan-EDTA) counteracts oxidative injury and deterioration of the arterial oxygen tension during experimental septic shock. *Resuscitation* 2001; 50(3): 341-8.