

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ALT EKSTREM CERRAHİSİNDE PROPOFOL İLE
MAGNEZYUM UYGULAMASININ, TURNİKENİN
OLUŞTURDUĞU İNFLAMATUVAR YANIT ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehtap DOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR

ELAZI

2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN -----

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN-----

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR -----

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Babam ve o luma

TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim süresince bana her konuda yardımcı olan deneyimlerinden faydalandı ım, deste ini her zaman yanımda buldu um Anabilim Dalı Ba kanımız de erli hocam Prof. Dr. Ömer L. ERHAN'a te ekkürü borç bilirim.

Uzmanlık e itimim boyunca mesleki bilgi ve becerileri ile üzerimde eme i olan, tez çalı mamın her a amasında yardımlarını gördü üm de erli hocam Pro f. Dr. Mustafa Kemal BAYAR'a te ekkürlerimi sunarım.

htisasım süresince e itimime büyük katkısı bulunan, ilgi ve emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandı ım Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan de erli hocalarım Prof. Dr. S. Ate ÖNAL, Prof. Dr. M. Akif YA AR, Doç. Dr. Azize BE TA , Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER'e te ekkür ederim.

Ayrıca çalı malarım ve uzmanlık e itimim süresi boyunca bana her konuda yardımcı olan tüm asistan arkada larıma , anestezi teknikeri arkada larıma ve di er ameliyathane çalı anlarına te ekkür ederim.

Uzmanlık e itimim süresince her türlü sıkıntımı payla an e ime, canım o luma, anne ve babama te ekkür ederim.

Bu çalı ma Fırat Üniversitesi Bilimsel Ara tırmalar Proje Müdürlü ü (FÜBAP) tarafından desteklenmi tir (Proje no:1626)

ÖZET

Alt ekstremite ortopedik giri mi geçiren bazı hastalara turnike uygulanmakta ve hastalarda I/R hasarı gözlenebilmektedir. Bu çalışmanın amacı genel anestezi altında, sedasyon dozunda propofol ile magnezyum uygulanmasının inflamatuvar yanıt etkilerinin karılaştırılmasıdır.

Turnike altında tek taraflı alt ekstremite giri mi yapılan ve ya ları 18-60 arasında de i en, ASA I-II olan 45 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubuna genel anesteziye ek ilaç verilmedi. Propofol grubuna indüksiyondan önce iv 0,2 mg/kg, sonra 2 mg/kg/saat propofol uygulandı. Magnezyum grubuna indüksiyondan önce magnezyum sülfat iv 30 mg/kg verildikten sonra 10 mg/kg/saat uygulandı. indüksiyon öncesi, entübasyondan sonra, turnike gev etilmeden 5 dakika önce, turnike gev etildikten 5 ve 20 dakika sonra olmak üzere 5 dönem de malondialdehit, nitrik oksit, süperoksit dismutaz, interlökin 1 ve 10 seviyelerine bakıldı.

Malondialdehit düzeylerinin kontrol grubunda bazal de erlerine göre tüm dönemlerde arttı ı, propofol grubunda anlamlı olarak azalmaya ba ladı ı, magnezyum grubunda iskemi ve reperfüzyonun 5. dakikasında anlamlı olarak azaldı ı gözlendi. Nitrik oksit düzeylerinin bazal de erlerine göre kontrol grubunda anlamlı olmak üzere ($p<0.05$) tüm gruplarda arttı ı gözlendi. Süperoksit dismutaz düzeylerinin tüm gruplarda bazal de erlerine göre tüm dönemlerde arttı ı ($p>0.05$), IL 1 düzeylerinin magnezyum grubunda anlamlı olmak üzere tüm gruplarda azaldı ı saptandı. IL 10 düzeylerinin bazal de erlerine göre kontrol grubunda anlamlı olmak üzere magnezyum grubunda da arttı ı ($p>0.05$), propofol grubunda ise azaldı ı ($p>0.05$) saptandı. Tüm parametrelerde gruplar arasında aynı dönem içerisinde fark saptanmadı

Turnike uygulanan giri imlerde genel anestezi uygulamasına ek olarak sedasyon dozlarındaki propofol ve ya magnezyum uygulamasının gruplar içerisinde bazal de erlerine göre antioksidan, magnezyum uygulamasının ayrıca inflamatuvar yanıtı azaltıcı etki gösterdi i, fakat bu etkilerinin kontrol grubuna göre belirgin fark göstermedi i kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: iskemi, reperfüzyon, propofol, magnezyum

ABSTRACT

THE COMPARISON OF APPLICATION EFFECTS OF PROPOFOL AND MAGNESIUM ON THE INFLAMMATORY RESPONSE CAUSED BY TOURNIQUET

After tourniquet applications for some patients with orthopedic lower extremity interventions, I/R injury may be observed in these patients. The aim of this study is to comparison between effects of propofol at sedation dose and magnesium application on inflammatory response under general anesthesia.

45 patients with tourniquet for one-sided lower extremity intervention and ages between 18-60 years, and ASA between I-II were included to this study. Under general anesthesia, no additional drug was given in control group. Propofol was given to propofol group before and after induction at 0.2 mg/kg and 2 mg/kg/h dose, respectively. Before induction of magnesium group, magnesium was given intravenously at 30 mg/kg dose and continued for 10 mg/kg/hour. Levels of nitric oxide, superoxide dismutase and interleukin 1 beta and 10 were measured before induction, after intubation, 5 minutes before tourniquet relaxation, 5 and 20 minutes after tourniquet relaxation.

It was observed that according to basal values, levels of malondialdehyde increased at all periods in control group, significantly began to decrease in propofol group, and also significantly decreased at 5th minute of ischemia and reperfusion in magnesium group. Levels of nitric oxide significantly increased in control group ($p < 0.05$), but also increased in other groups. However levels of superoxide dismutase were increased at all periods in all groups, according to basal values ($p > 0.05$). Levels of IL 1 beta significantly decreased in magnesium groups, but also decreased in other groups. According to basal values, levels of IL 10 significantly increased in control groups, and increased in magnesium groups ($p > 0.05$), but decreased in propofol groups ($p > 0.05$). No difference was determined at the same period in all parameters of groups.

We concluded that for general anesthesia in tourniquet with additional magnesium application or propofol at sedation dose for interventions antioxidant magnesium application decreased additionally inflammatory response within groups according to basal values but this effect did not show significant difference according to control group.

Key Words: Ischemia, reperfusion, propofol, magnesium

Ç İNDEK İLER

TE EK KÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TABL OLAR L STES	ix
EK LLER L STES	x
KISALTMALAR L STES	xi
1. G R	1
1.1. Turnikenin Tanımı	1
1.2. skemi-Reperfüzyon Hasarı	2
1.2.1. skemi-Reperfüzyon Hasarının Fizyopatolojisi	2
1.2.2. skelet Kasında skemi-Reperfüzyon	4
1.2.3. Sitokinler	5
1.2.3.1. Interlökin 1	6
1.2.3.2. Interlökin 10 (IL-10)	7
1.3. Serbest Oksijen Radikalleri	8
1.4. Nitrik Oksit ve Peroksinitrit (ONOO)	11
1.5. Antioksidan Savunma	12
1.5.1. Enzim Antioksidanlar	12
1.5.1.1. Do al Enzim Antioksidanlar	12
1.5.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	12
1.5.1.1.2. Katalaz (CAT)	13
1.5.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH – PX)	13
1.5.1.1.4. Glutasyon Redüktaz	13
1.5.1.2. Farmakolojik Enzim Antioksidanlar	14
1.6. Propofol (Ic1 35868)	14
1.6.1. Kimyasal Özellikleri	14
1.6.2. Farmakokinetik	15
1.6.3. Metabolizma	15
1.6.4. Sistemlere Etkisi	15
1.6.4.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	15
1.6.4.2. Solunum sistemi etkileri:	15

1.6.4.3. Santral sinir sistemi etkileri:	16
1.6.4.4. Di er Etkileri:	16
1.6.5. Propofolün Antioksidan Etkisi	16
1.7. Magnezyum	17
1.7.1. Fizyolojik Özellikleri	17
1.7.2. Farmakoloji	18
1.7.3. Farmakodinami	18
1.7.4. Farmakokinetik	19
1.7.5. İlaç Etkileşimleri	19
1.7.6. Magnezyumun Kullanım Alanları	19
1.7.7. Magnezyumun Yan Etkileri	19
1.7.8. Magnezyumun Antioksidan Etkisi	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21
2.1. Biyokimyasal Analiz	23
2.1.1. IL 10 ve IL 1	23
2.1.2. MDA	23
2.1.3. SOD	23
2.1.4. NO	24
2.2. statiksel Analiz	24
3. BULGULAR	25
3.1.Hemodinamik Parametreler	25
3.2. IL 10	27
3.3. IL 1	28
3.4. Malondialdehit	28
3.5. Süperoksit Dismutaz	29
3.6. Nitrik Oksit	30
4. TARTI MA	31
5. KAYNAKLAR	43
6. ÖZGEÇM	53

TABLÖLER L STES

Tablo1: Serbest oksijen radikalleri	9
Tablo 2: Demografik ve anestezi ile ilgili veriler (ortalama±Standart Deviasyon)	25

EK LER L STES

ekil 1: SOR ve iskemi-reperfüzyon hasarı mekanizması	10
ekil 2: Propofolün kimyasal yapısı	14
ekil 3: Ortalama kan basıncı de erlerinin bazal de erler ile kar ıla tırılması	26
ekil 4: Kalp hızı de erlerinin bazal de erler ile kar ıla tırılması	27
ekil 5: Çalı ma gruplarındaki hastaların plazma IL 10 düzeyleri	27
ekil 6: Çalı ma gruplarındaki hastaların plazma IL 1 düzeyleri	28
ekil 7: Çalı ma gruplarındaki hastaların plazma MDA düzeyleri	29
ekil 8: Çalı ma gruplarındaki hastaların plazma SOD düzeyleri	30
ekil 9: Çalı ma gruplarındaki hastaların plazma NO düzeyleri	30

KISALTMALAR L STES

ADP	: Adenozin difosfat
A DS	: Edinilmi immün yetmezlik sendromu
ATP	: Adenozin trifosfat
CAT	: Katalaz
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSH Redüktaz:	Glutatyon redüktaz
HPLC	: Yüksek performanslı likid kromatografisi
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipokloröz asit
IFN	: nterferon gama
I/R	: skemi/Reperfüzyon
IL 1	: nterlökin 1 beta
IL 10	: nterlökin 10
LOO	: Lipid peroksil radikali
MDA	: Malondialdehit
Mg	: Magnezyum
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NMDA	: N-Metil D Aspartat
NO	: Nitrik oksit
O₂	: Oksijen
¹O₂	: Singlet oksijen
O₂⁻	: Süperoksit radikali
OH⁻	: Hidroksil radikali
ONOO	: Peroksinitrit

PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TNF	: Tümör nekroz faktör alfa

1. G R

iskemi organa gelen kan akımının yetersizliği ve dokunun bozulmuş perfüzyonu olup, dokuların gereksinimi olan oksijen ve metabolik ürünlerin karılanamaması patolojik bir olaydır. Reperfüzyon ise, iskemik dokunun oksijenlenmesi kan ile perfüze edilmesiyle enerji desteğinin sağlanması ve hücre hemostazının yeniden sağlanmasıdır (1).

Günlük uygulama içerisinde iskemi/reperfüzyon (I/R) tıbbın pek çok alanında karılanan bir olaydır. Ok, yanık, sepsis, pankreatit, serebrovasküler olaylar, myokard infarktüsü, travma ile batin cerrahisi, turnike uygulanan ortopedik cerrahi, kardiyovasküler cerrahi ve transplantasyon cerrahisi I/R olayının görüldüğü girişimlerden bazılarıdır.

Kalp, akciğer, karaciğer, böbrek ve barsaklarda sık rastlanan ve ciddi patolojilere yol açabilen iskemi-reperfüzyon hasarı iskelet kasında oltuğunda ekstremitelerde fonksiyon kaybı ve amputasyonla sonuçlanabilir, bunun yanı sıra kardiyovasküler sistem, respiratuar, hepatik ve renal disfonksiyonlara bağlı ölümler görülebilir (1).

1.1. Turnikenin Tanımı

Pnömatik turnike kavramı 1904 yılında Harvey Cushing tarafından tanımlanmıştır (2, 3). Ekstremitte cerrahisinde yaygın kullanımı ise, Klenerman'ın 1960'lı yıllardaki çalışmalarıyla gerçekleştirilmiştir (2, 4). Ortopedik cerrahi girişimlerde sık kullanılan pnömatik turnike, kansız bir ortam sağlayarak girişimi kolaylaştırmakta, transfüzyon gereksinimini azaltmakta ve cerrahi süresinin kısılmasını sağlamaktadır (2-7). Cilt hasarı, kas gücü kaybı, sinir yaralanması, yara hematomu, vasküler hasar, doku ödemi, doku nekrozu ve kompartman sendromu gibi lokal sorunlarla bazı sistemik komplikasyonlar ise turnikenin dezavantajları arasında yer alır (2, 4-7). Turnike, manometre altında ve distalindeki dokularda kan akımını engelleyerek iskemiye neden olur ve ardından turnikenin gevşetilmesi ile reperfüzyon gerçekleşir. Lokal komplikasyonlar turnike altındaki dokuların direkt basınç altında kalmasına veya turnike distalindeki dokuların iskemisine bağlı olarak, sistemik etkiler turnike basıncının artırılması (inflasyon) ve turnike basıncının

kaldırılması (deflasyon) ile ilgili kildir. Turnike basıncının kaldırılmasından sonra, mikrovasküler geçirgenli in artı ıyla geli en tabloya reperfüzyon hasarı denir (5).

Turnikeye ba lı komplikasyonların azaltılması için bazı önlemler alınmalıdır. Turnike basıncının artırılmasından önce ekstremitte bir elastik bandajla sarılarak veya 5 dakika yukarıda tutularak burada yer alan tüm kanın ekstremiteden boşaltılması sağlanmalıdır, manometre ile temasını önlemek için en az 2 kat pamuk sarılmalı ve her kullanımdan önce basınç ölçen kısmı mutlaka kontrol edilmelidir. Turnike uygulama süresi için 1,5-2 saatlik süre genellikle güvenli olarak kabul edilmekle birlikte, sınırları 1-3 saat arasında de iebilmektedir. Alt ekstremitte için güvenli süre 2 saat olarak kabul edilmektedir (5).

Turnikede uygulanan basıncın ne kadar olması gerekti i halen tartışılmalı bir konudur. Turnikede uygun basıncın sağlanması hastanın yaşı, kan basıncı ve ekstremitenin boyutuyla ilgili kildir. Bu konudaki uygulamalardan birisi koldan ölçülen sistolik kan basıncının üzerine, üst ekstremitte için 50-75 mmHg ile alt ekstremitte için 100-150 mmHg eklemeye eklindedir. Bunun yanı sıra alt ekstremitede koldan ölçülen sistolik basıncın 2 katını uygulamayı önerenlerde vardır. Turnike kullanımına ba lı olarak ortaya çıkan nöromusküler, hemodinamik ve metabolik de işikler göz önüne alındığında, turnike uygulama süresi ve basıncın en aza indirilmesi ile olası hasarı azaltacak anestezik yaklaşımların önemi göz önünde bulundurulmalıdır (5, 7).

1.2. İskemi-Reperfüzyon Hasarı

1.2.1. İskemi-Reperfüzyon Hasarının Fizyopatolojisi

Dokuya gelen kan akımının yetersizli i ve bozulmuş perfüzyonu ile oluşan iskemi, dokuların gereksinimi olan oksijen ve metabolik ürünlerin karılanamadığı patolojik bir olaydır. Reperfüzyon ise, iskemik dokunun oksijenlenmiş kan ile yeniden perfüzyonudur. İskemik dokunun reperfüzyonu ile enerji ihtiyacının karılanması ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması sağlanır. Reperfüzyon iskemik hasarın düzeltilebilmesi için gerekli bir süreçtir. Bunun yanı sıra oksijenlenmiş kanın iskemik dokuya dönüşü dokuyu daha fazla zedeleyen bir reaksiyon zincirini başlatabilir (1). İskemik fazdaki hasar oluşumunda oksijen bağımlı hücrelerin

(nöronlar, kardiyomyozitler, hepatositler, renal tübüler hücreler ve intestinal epitelyal hücreler) anoksik hasarı ön plana çıkmaktadır (8,9).

Dokuda anoksik hasar mitokondriyal enerji üretiminin azalması (Adenozin trifosfat (ATP) sentezi, oksidatif fosforilasyon) ile beraber ve ardından hücresel iyon dengesi bozukluğu, hidrolazların aktive olması ve hücresel membranlarda geçirgenliğin artması gibi zararlı birçok değişikliklerle devam eder (8). Sitoplazmada pH'da azalma (8-10), Na⁺ ve Ca⁺ iyon konsantrasyonlarında ise artış meydana gelir. Hücre içi kalsiyum artışı fosfolipazlar gibi hidrolazları ve proteazları da aktive edebilir. Hücresel Na⁺ artışı plazma membranında kopmalara neden olacak osmotik yükü meye yol açabilir. Mitokondriyal membran potansiyeli kaybı ve mitokondriyal matrikste Ca⁺ iyon birikiminden kaynaklandığı düşünülen mitokondriyal permeabilite artışı olabilir. Bunun sonucunda geçirgenlik poru olarak sitozolik ATP, mitokondriyal ATPaz'a bu geçitten ulaşır ve hücresel ATP'nin daha fazla degrade olmasına neden olur. Dokuda anoksik hasar oluşması hücre ölümü ile sonuçlanır (8, 9, 11, 12).

İskemik sonrası reperfüzyon ile dokuya kan akımı yeniden sağlanır ve bir yandan dokunun enerji dengesi düzeltilirken, diğer taraftan metabolik artıkların uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Bunun yanı sıra oksijenlenmiş kanın iskemik dokuya dönüşü, dokuyu daha fazla zedeleyen bir reaksiyon zincirini başlatabilir (1).

İskemik sonrası reperfüzyon ile inflamatuvar bir yanıt başlar. Bu yanıtta makrofajlar, endotelial hücreler, nötrofiller, lenfositler, trombositler, parankimal hücreler, kompleman sistemi, pıhtılaşma sistemi, reaktif oksijen türleri, nitrik oksit (NO) ve diğer mediyatörlere ilaveten pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin içinde olduğu non-sellüler elementler rol alabilir (8, 9, 11, 12).

Reperfüzyon hasarına doğrudan veya dolaylı olarak katılan pek çok madde ve biyokimyasal reaksiyon tanımlanmıştır. Bunlar;

- I- Ksantin oksidaz yolu
- II- Nötrofillerin aktivasyonu
- III- Endotelial faktörler (Araidonik asit metabolitleri, nitrik oksit, endotelin)

- IV- Trombosit aktive edici faktör
- V- Komplemanlar
- VI- Sitokinler
- VII- Prostaglandinler

Bu maddelerin birbiriyle etkileşimi sonucunda iskemi-reperfüzyon hasarının mediyatörleri olan serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar. Serbest oksijen radikalleri de lipid peroksidasyonuna neden olarak reperfüzyon hasarı olmaktadır (13-17). Yapılan çalışmalarda iskemi süresi ne kadar uzun olursa, reperfüzyon hasarının o derece artırıldığı görülmüştür.

1.2.2. Skelet Kasında İskemi-Reperfüzyon

Skelet kasında meydana gelen I/R hasarında esas olarak ksantin oksidaz ve nötrofilik nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzimlerinin etkileri sonucu açığa çıkan, sitotoksik potansiyele sahip serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır (18).

İskemi ile kas hücrelerinde ATP gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkımı hipoksantin birikmesine neden olur. Reperfüzyon olmadığı sürece biriken hipoksantin, ksantine dönüşür. Kas hücreleri enerji üretimi için oksidatif fosforilasyondan anaerobik glikolize geçer ve bunun sonucunda glukoz ve pirüvat azalırken, hücre içi laktik asit üretimi artar. Bunun yanı sıra iskemi süresince mikrovasküler endoteliumda bulunan ksantin dehidrojenaz enzimi, ksantin oksidaz enzimine dönüşür (1, 18). Reperfüzyon ile iskemi sırasında oluşan ksantin oksidaz enzimi, biriken hipoksantini moleküler oksijen varlığında ksantine dönüşürken, çok sayıda serbest oksijen radikalini de ortaya çıkmasına neden olur. Oksijen öncelikle süperoksite, ardından da hidrojen peroksit ve hidroksil radikaline dönüşür. Nötrofillerde bulunan membran bağlı NADPH oksidaz enzimi ise, iskemi sırasında hücre içine kalsiyum akışıyla birlikte aktive olur. Aktive olan enzim NADPH'yi NADP^{+} ye çevirirken, reperfüzyonda oluşan moleküler oksijeni de süperoksite indirger (1, 18). Oluşan serbest oksijen radikalleri direkt endotelial hasara neden olduğu gibi, iskemi sonrası dokulara nötrofil infiltrasyonuna neden olarak oksidatif hasarın daha da artmasına yol açarlar (19). Nötrofillerin

iskemi sonrası dokulara toplanmasıyla birlikte yüzeylerindeki adezyon molekülleri de (CD11 / CD18) aktive olur ve vasküler endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan karı reseptörlerle intrasellüler adezyon molekülleri (ICAM-I) reaksiyona girerler. Olu an CD18 / ICAM1 kompleksi, nötrofillerdeki oksidanların kas hücrelerine geçi ini sa lar, endotel hasarıyla mikrovasküler bariyeri bozarak iskemi sonrasında kaslarda kapiller düzeyde akımın bozulmasına neden olur. Bu nedenle turnike açılıp akım tekrar sa lansa bile, hücre düzeyinde beslenme bozuklu u olu abilir (18).

Kısa süreli turnike uygulamalarında dahi, reperfüzyonla birlikte nötrofillerin ekstravasküler dokuya transendotelial migrasyonla geçti i klinik çalı malarda gösterilmi tir (20). Dokuya infiltre olan aktive nötrofiller ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin açı a çıkmasını kolayla tırarak doku hasarını artırabilirler (21). Açı a çıkarak plazmada düzeyleri artan bu sitokinler böbrek, kalp, karaci er ve akci er gibi uzak organlarda nötrofil-endotel reaksiyonuna veya apoptozise neden olarak doku hasarını ba latabilirler (22).

1.2.3. Sitokinler

nflamasyon, canlı dokunun her türlü hasarlanmaya karı gösterdi i bir reaksiyondur. nflamasyon yaralanma alanındaki vasküler, nörolojik, hümorale, hücresele yanıtları içeren, organizma için zararlı etkeni çevreleyerek hasarın sınırlandırmasını sa layan ve takiben doku onarımına yol açan bir süreçtir (23).

Akut inflamasyonun ortaya çıkmasındaki en büyük etken yaralanma bölgesindeki vasküler yanıttır. Yaralanmadan hemen sonra kısa süren bir vazokonstriksiyon ve ardından arteriyoler vazodilatasyon olu ur. Bundan sonra kapiller yata a daha fazla kan gelerek konjesyona ve takiben vasküler permeabilitede artı a neden olur. Lezyon bölgesine, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) birkaç saat içinde infiltre etmesi ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu ba lar ve travmanın ilk gününde en yüksek düzeye ula ır. Prostaglandinler, histamin, plazma proteazları, trombosit aktive edici faktör, lökotrienler, serbest oksijen radikalleri gibi inflamasyon mediyatörlerinin lezyon bölgesinde birikmesiyle, inflamatuvar hücreler için kemoatraktan olan bu maddeler doku yaralanmasının hızla ilerlemesine neden olurlar. Daha sonra PMNL'lerin yerini makrofajlar alarak, fagositozu ve anjiogenezi ba latan IL-1 benzeri sitokinlerin salgılanmasına yol açarlar (23).

Sitokinler, immünolojik ve inflamatuvar travmaya karşı doku yanıtında ortaya çıkan, hormon benzeri polipeptid yapılı maddelerdir. Hücreler arasında haberci olarak bilinen sitokinler, otokrin ve parakrin etkili olup, birbirlerinin ve kendilerinin sentezini ve salınımını artırabilir veya azaltabilirler. İnflamasyonda görev alan T ve B lenfositler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, dentritik hücreler, düz kas hücreleri, makrofajlar, monositler ve trombositlerde sentez edilerek salınırlar. Sitokinler immün ve inflamatuvar yanıtın etkin mekanizmalarının birçoğunda yer alırlar (24).

Cerrahi travma bölgesinde doku zedelenmesi, iskemi ve hemorajiye karşı akut fizyolojik bir yanıt olarak genellikle ilk saatlerden itibaren inflamatuvar olaylar ortaya çıkar. Makrofaj ve monositlerden tümör nekroz faktör alfa (TNF α), (25, 26) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinler (25), proinflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılayıcı olan interlökin 10 (IL-10) gibi antiinflamatuvar sitokinler salınmaktadır (25, 27, 28).

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerden özellikle TNF α , IL-1 ve IL-6'nın iskelet kası iskemi-reperfüzyonunda plazmadaki düzeylerinin belirgin olarak arttığı ve bu sitokinlerin aracılığıyla lokal hasarlanmanın arttığı yanı sıra uzak organ hasarının da tetiklendiği gösterilmiştir (21).

1.2.3.1. Interlökin 1

IL-1 ailesi, endokrin sistem, immün sistem ve sinir sistemi fonksiyonlarında da etkili bir dahi birçok etkisi gösterilmiştir olan bir sitokindir (24). Monositler, lenfositler, endotel hücreleri ve mikroglialar gibi bağımsız sistemi hücrelerinden salınırlar. İnflamasyon, sepsis, diyabet ve otoimmün hastalıkların oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (23).

IL-1'in alfa (α) ve beta (β) olmak üzere iki alt ekli bulunur. Bu iki ekil farklı genler tarafından kodlanan 159 ve 153 aminoasitli peptidlerdir. Birbirleri ile sadece % 26 oranında benzer olmalarına rağmen biyolojik aktiviteleri ve potensleri aynıdır ve aynı hücre yüzey reseptörlerine benzer afiniteyle bağlanırlar. IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) birçok hücre tarafından biyolojik olarak inaktif olan, ancak reseptörlere bağlanma için IL-1 molekülleri ile yarıarak kompetitif inhibisyon yapan bir moleküldür (23).

IL moleküllerinin etkilerini göstermesi için hücre yüzeyinde yer alan transmembran glikoproteinleri olan reseptörlerine ba lanmaları gerekir. IL-1 ve 'yı e it olarak ba layan iki tip IL-1 reseptörü tanımlanmıştır. Tip I reseptörler IL-1'e duyarlı olan tüm hücrelerde sinyal iletimini sa larken, Tip II reseptör ler IL-1 'ya daha kuvvetli ba lanır ve inflamasyon bölgesinde IL-1 'nin endojen inhibitörü olarak davranırlar (23).

IL-1, TNF ile beraber antijen sunan hü crelerce (APC, dendritik hü creler) T Helper hü crelerinin aktivasyonunu sa larlar. T hü creleri kendi ba larına antijenleri tanıyamazlar, antijenlerin APC'ler tarafından i lenip sunulması gerekir. Antijen ile temas eden antijen sunan hü creler tarafından salgılanan IL-1 ve TNF birçok adezyon molekülünün ekspresyonunu artırır. nterferon gama (IFN) üretimi ile yüzeyde majör histokompatibilite kompleksi (MHC) moleküllerinin ekspresyonu artar. Spesifik antijenler, APC'ler tarafından küçük peptidlere ayrılırlar ve bu peptidler MHC'ye ba lanırlar. Böylece T Helper hü creler tarafından APC'ler ba lanabilir ve T hü creleri aktive olabilir. IL-1 ve TNF hem hümoral hem de hü creyel immün yanıtın ortaya çıkmasını sa lar, nötrofil ve makrofajları stimüle eder, B hü cre proliferasyonunu hızlandırır, hematopoiezisi stimüle eder, birçok sitokin ve inflamatuvar mediyatörün etkilerine aracılık ederler (24, 29).

1.2.3.2. Interlökin 10 (IL-10)

IL-10 insan immün yanıtında bulunan en önemli antiinflamatuvar sitokindir. Bu sitokinin geni 1. kromozom üzerinde lokalizedir ve yaklaşık olarak 160 aa içermektedir. nflamasyon sırasında gerek inflamasyonun kendisi ve gerekse salınan mediyatörler organizmanın sa lam dokularına da zarar verebilmektedir. nflamasyonda proinflamatuvar sitokinlerin yanında antiinflamatuvar sitokinlerinde salınması, inflamasyonun sınırlanmasına yöneliktir. IL 10 inflamasyon ve immün yanıtın potent inhibitörüdür (30).

IL 10, primer olarak T lenfositler, monositler, makrofajlar, B lenfositleri ve nötrofiller tarafından sentezlenen ve baskılayıcı etkilere sahip bir sitokindir. L 10 koruyucu aktivite özelli ini, IL 1 , TNF , IL 6, IL 8, IFN ve prostaglandin metabolitleri gibi inflamasyon mediyatörlerini inhibe ederek gösterir ler. IL 10

immün yanıtın önemli bir regülatörüdür ve birçok sistemik hastalıkta ve inflamatuvar olaylarda dolaımda saptanabilir (30).

1.3. Serbest Oksijen Radikalleri

Dı yörüngesinde bir veya birden fazla e le memi elektron içeren, kimyasal olarak reaktif atom veya moleküllere serbest radikal denir. Molekülde stabilite, çevredeki moleküllerden bir elektron koparılarak elektron çifti olu turulmasıyla yani oksidasyonla sa lanır. Elektronu koparılmı olan molekül, e lenmemi elektron içerdi inden, serbest radikale dönü ür ve böylece tek bir radikalın varl ı ı ile elektron transfer zincir reaksiyonları ba layabilir ve doku hasarına neden olabilir (31).

Oksidanlar; tek elektron eksiklikleri nedeniyle ba ka moleküller ile kolayca elektron alı veri i yapabilenler (radikaller) ve elektron eksiklikleri olmadı ı halde ba ka moleküllerle radikallerden daha zayıf bir ekilde birle ebilenler (radikal olmayanlar) olmak üzere iki gruba ayrılabilirler (31) (Tablo 1).

Aerobik metabolizmaya sahip memelilerde ba lıca serbest radikal kayna ı olan ve oksijenden türeyen partiküllere serbest oksijen radikalleri (SOR) denir. Oksijenin kısmi reaksiyonu, hücrelere zarar veren SOR olu umuna yo l açmakta ve bu özel durum ise ‘oksijen peroksidasyonu’ olarak adlandırılmaktadır. SOR’leri oksijenin suya indirgenmesi sırasında yer alan tek elektron aktarmaları sonucunda ortaya çıkmaktadırlar (31, 32). Oksido-redüksiyon reaksiyonlarının normal ürünlere olarak aç ı a çıkan serbest oksijen radikalleri ile antioksidan savunma sistemi dinamik bir denge halindedir (31). Oksidatif metabolizmanın ileri derecede hızlandı ı ve dola ımdaki kan miktarının veya dokulara kan akımının azaldı ı durumlarda artan serbest oksijen radikalleri, membranlar, enzimler, polisakkaritler ve nükleik asitler üzerinde toksik etki olu turarak doku hasarına yol açarlar (31-33). Aerobik organizmalar için serbest radikallerin önemli kayna ı moleküler oksijendir. Ba lıca glukozun oksidasyonu sırasında olmak üzere, bütün anabolik ve katabolik reaksiyonlarda aç ı a çıkan oksidan maddeler, belli bir düzeyde kaldıkları sürece, organizmanın vücuda yabancı maddelere (ksenobiyotik) kar ı korunmasında önemli savunma molekülleridir (31).

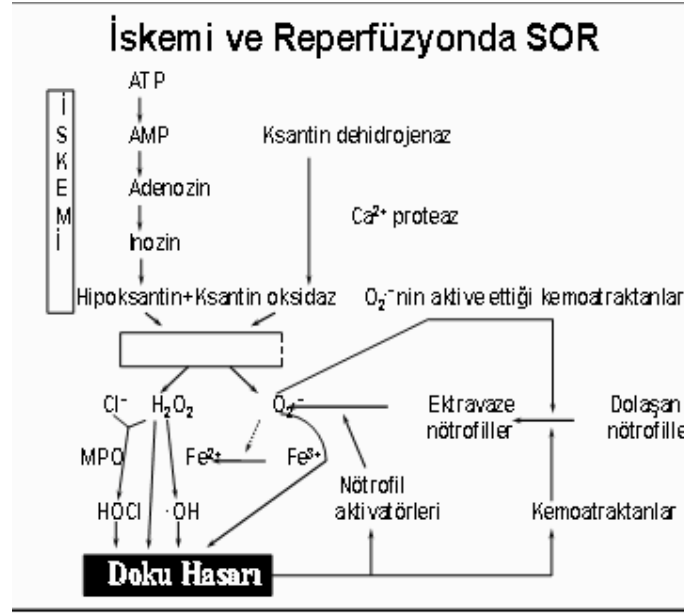
Tablo 1. Serbest oksijen radikalleri

RAD KALLER	RAD KAL OLMAYANLAR
Süperoksit (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil (OH^-)	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Peroksil (RO_2^-)	Hipobromöz asit ($HOBr$)
Alkoksil (RO^-)	Ozon (O_3)
Hidroperoksil (HO_2^-)	Singlet oksijen ($^1O_2^-$)
Nitrik oksit (NO^-)	Nitroksil anyonu (NO^-)
Nitrojen dioksit (NO_2^-)	Nitrozil katyonu (NO^-)
	Nitröz asit (HNO_2)
	Dinitrojen trioksit (N_2O_3)
	Dinitrojen tetraoksit (N_2O_4)
	Peroksinitrit ($ONOO^-$)
	Peroksinitröz asit ($ONOOH$)
	Nitronyum katyonu (NO_2^-)
	Alkil peroksinitrit ($ROONO$)

Ancak gerek iç, gerekse dış etkenlerin uyarılması ile oksidan maddelerin normal düzeylerin üzerine çıkması nükleik asitler, lipitler, proteinler, enzimler ve karbonhidratlarla etkileyerek hücre hasarı ve ölümü ile sonuçlanan zararlı etkilere neden olurlar (31). Serbest oksijen radikallerinin indüklemesi ile meydana gelen lipid peroksidasyonu iskemi-reperfüzyon hasarında önemli bir mekanizmadır (34-36).

Serbest radikallerin en önemli kaynağı mitokondriyal elektron taşıma sistemidir (37, 38). Bunun yanı sıra endoplazmik retikulum, nükleer zarlar, sitokrom P450 sisteminde meydana gelen elektron kaçakları, otooksidasyon reaksiyonları, oksidan enzim reaksiyonları ve plazma zarı endojen serbest radikal üretim

kaynaklarıdır (31, 32, 37). SOR ve iskemi-reperfüzyon hasarı mekanizması (ekil 1)'de görülmektedir.



ekil 1. SOR ve iskemi-reperfüzyon hasarı mekanizması

Serbest oksijen radikallerinin en önemli etkileri poliansatüre ya asitleri ve fosfolipitten olu an hücre zarları üzerine olur. Serbest oksijen radikal lerine en hassas olan biyomoleküller lipidlerdir (1). Lipid peroksidasyonu, poliansatüre ya asitlerinin oksidan maddeler etkisiyle alkol, aldehit, hidroksi asit, etan ve pentan gibi çe itli maddelere yıkılmasını kapsayan reaksiyonlar dizisidir. Yani hücre membran lipidlerinin oksidatif hasarı olarak tanımlanabilir. Hücre zarının lipofilik iç yapısı ara idonik asit gibi poliansatüre ya asitlerinden zengindir ve bu ya asitlerinin dü ük erime noktası hücre membranının akı kanlı ndan sorumludur. Oksidasyon, membran ya asitlerinin erime noktasının yükselmesine ve böylece membranın akı kanlı mın azalmasına neden olur. Bunun sonucunda membran selektif geçirgenli ini kaybederek hücrelerde ozmotik yıkım meydana gelir (31).

Lipid peroksidasyonu, poliansatüre ya asitindeki karbon atomundan bir hidrojen atomu (proton ve elektron) koparan hidroksil radikali gibi güçlü bir oksidanla ba lar. Böylece olu an karbon merkezli radikal, kom u ya asitinden hidrojen atomu koparan oksijen merkezli peroksil radikaline dönü ür. Peroksidasyon ba ladıktan sonra yayılabilmekte, yüzlerce ya asidi zincirleri lipid hidroperoksitlere

çevrilebilmekte ve yağ asitlerinin kaybı membran hasarına yol açmaktadır (31). Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu malondialdehit (MDA) üretimi ile sonuçlanır (39, 40). Oluşan MDA hücre membranlarında iyon geçirgenliği ve enzim aktivitesinin düşmesine neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir. (39, 41, 42).

Oksijen (O_2) doğada 2 atomu olan ve dış yörüngesinde bir veya daha fazla elektron içeren bir serbest radikaldir. Oksijen çok güçlü bir oksidan olmamasına rağmen, suya redüksiyonu sonucu çok reaktif ara ürünler oluşmasına neden olur (37). Süperoksit (O_2^-) oksijene bir elektron eklenmesiyle oluşur. Bir tane elektron içereninden ne çok fazla reaktif, ne de güçlü bir oksidandır. Böyle olmasına rağmen iskemi-reperfüzyon hasarından sorumludur (40). Diğer serbest oksijen radikalleri hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^\cdot), lipid peroksil radikali (LOO), hipokloröz asit (HOCl) ve peroksinitritdir (37).

1.4. Nitrik Oksit ve Peroksinitrit (ONOO)

Nitrik oksit vazodilatör (43, 44), nörotransmitter ve bakterisit etkileri nedeniyle kendine özgü serbest radikaller kategorisinde incelenir.

Otokrin ve parakrin bir hücre sel ajan olan NO, normal fizyolojik koşullar ile birçok patofizyolojik durumda homeostazın sürdürülmesinde önemli bir etkidir. Nitrik oksit, L-argininden sitrulin oluşumu sırasında oluşan bir ara üründür. Bu reaksiyon bir dizi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzimler yapısal NO sentaz (cNOS) ve indüklenebilir NO sentaz (iNOS) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yapısal NOS vasküler endotelde, nöronlarda ve trombositlerde bulunur ve çeşitli organ sistemleri için bazal düzeylerde gereklidir. İndüklenebilir NOS kardiyomiyositler, hepatositler, nöronlar, mikroglial hücreler, nötrofiller, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur (45).

Normal fizyolojik koşullarda NO konsantrasyonları çok düşük düzeylerinde iken endotoksin, gama interferon, IL-1, TNF gibi ajanlarla iNOS'un tetiklenmesi sonucunda düzeyleri yaklaşık 10 kat artar. Nitrik oksidin serbest oksijen radikalleriyle etkileşimi ve antioksidan özellikleri ile ilgili araştırmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir.

Ortamda oksijen varsa NO'den NO₂ ve iki elektronlu oksidanlar olan nitrojen trioksit (N₂O₃) ile nitrojen tetraoksit (N₂O₄) olur. Süperoksidi ba ladı ı için, NO'in serbest radikalleri temizleyen koruyucu bir faktör oldu u dü ünülmektedir. Süperoksit ile NO reaksiyonunun ürünü olan peroksinitrit ise (45-50) güçlü ve yarılanma ömrü uzun olan bir oksidandır. Bu reaktif nitrojen bile ikleri lipitler, DNA, amino asitler ve metallerle reaksiyona girerek enzim fonksiyonlarını bozar, membran bütünlü üne zarar verir ve DNA mutasyonuna neden olabilir ler (45).

1.5. Antioksidan Savunma

Antioksidanlar, dü ük konsantrasyonlarda bile hedeflerinin oksidasyon hızını anlamlı eilde inhibe eden moleküllerdir. Antioksidan korunma; olu an radikallerin detoksifikasyonu, radikal olu umunun sona erdirilmesi ve/veya sınırlandırılması gibi farklı ekillerde olu maktadır (51). Normalde aerobik metabolizma yoluyla birçok hücrede oksijen ve metabolitleri olu urken, patolojik durumlarda bu olu um daha da artar ve oksidan olu umu endojen antioksidan mekanizmaları a tı ı zaman doku hasarı geli ir (37). Oksidatif aktivitenin arttı ı birçok patofizyolojik durum ve hastalık vardır. Bunlar arasında ateroskleroz, iskemi-reperfüzyon hasarı, transplantasyon, diyabet, inflamasyon, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalı ı, pankreatit, kanser, nörolojik hastalıklar, hipertansiyon, göz hastalıkları, akci er hastalıkları, A DS, hematolojik hastalıklar ve egzersiz gibi durumlar sayılabilir. Normalde kanda ve hücrelerde lipid peroksidasyonunu indükleyen serbest radikal zincir reaksiyonu bloke edilerek, serbest radikal hasarı azaltılmaya çalı ıl ır (40, 51). Yüksek oranda serbest radikallerin olu umu hücre ölümüne veya apoptozise neden olur (31, 37, 40).

1.5.1. Enzim Antioksidanlar

1.5.1.1. Do al Enzim Antioksidanlar

1.5.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit radikalini hidrojen perokside dönü türen dismutasyon reaksiyonunda görevli metalloprotein yapısında enzimdir (51). Süperoksitler, radikal tepkimeleri ba latarak hidroksil radikali, singlet oksijen ve organik radikallerin olu umuna neden olurlar. Radikal zincir tepkimelerinin ba lama sı ile birlikte reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. Serbest radikallere

kararlı organizmada ilk savunma SOD enzimi ile gerçekleşir. Organizmada oksidan stresin arttığı durumlarda SOD aktivitesi artarak koruyucu etkinliği sürdürmeye çalışır. Özellikle diğer enzimatik radikal temizleyicilerin aktivitelerinde azalma söz konusu olduğunda SOD aktivitesinde artma gösterilmiştir. SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazdan farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır (37, 51).

SOD



1.5.1.1.2. Katalaz (CAT)

Tüm hücre tiplerinde de yüksek konsantrasyonlarda bulunan Hem enzimleridir. % 20 oranında sitoplazmada ve % 80 oranında peroksisomlarda bulunur. Hidrojen peroksitten su ve oksijen oluşumunu katalize eder (37, 51).

CAT



1.5.1.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH – PX)

Hidrojen peroksidin detoksifikasyonundan esas olarak sorumlu olan enzimdir. Lipit peroksidasyonunun başlamasını ve gelişmesini önleyici etkiye sahip olan enzimin seleniyuma bağımlı olan formu H_2O_2 ve lipit hidroperoksidlerini metabolize ederken, bağımsız olan formu yalnızca lipit hidroperoksidlerini metabolize edebilir (51).

GSH - P_x



1.5.1.1.4. Glutatyon Redüktaz

Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş glutatyonun tekrar indirgenmiş hâle dönüşmesi gerekir. Glutatyon redüktaz redükte niktinamid adenin dinükleotid fosfat varlığında indirgenme reaksiyonunu katalizler (51).

GSH Redüktaz

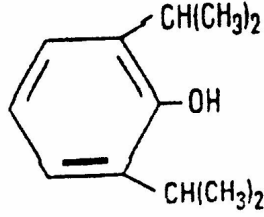


1.5.1.2. Farmakolojik Enzim Antioksidanlar

Rekombinant sentezle olu turulan SOD, lipozom kapsüllü ya da konjüge katalaz ve GSH peroksidaz kofaktörü selenyum yada bir sentetik GSH peroksidaz olan ebselen örnek verilebilir (51).

1.6. Propofol (İci 35868)

Kay ve Rolly tarafından 1977'de tanımlanan alkilfenoller grubunun bir üyesi olan propofol (ekil 2), giderek daha fazla kullanılmaya ba layan intravenöz indüksiyon ajanlardandır. Anestezi indüksiyonunda, idamesinde, kısa süreli sedas yon ve yo un bakımda uzun süreli sedasyonda kullanılmaktadır (52 -59).



ekil 2. Propofolün kimyasal yapısı

1.6.1. Kimyasal Özellikleri

Propofol (2,6 diisopropilfenol) iki isopropil grubunun eklendi i bir fenol halkasından olu an, di er hipnotik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan bir anestetik ilaçtır (52, 55, 56). Propofol suda çözünmemekle birlikte soya fasülyesi ya ı, gliserol ve yumurta lesitini içeren ya emülsiyonu ekinde, intravenöz uygulamaya uygun % 1'lik sudaki çözeltisi mevcuttur (55-57). Bu solüsyon nötral pH'dadır. Enjeksiyonu kolaydır. Dondurulmamalı, oda ısısında saklanmalı ve kullanılmadan önce iyi çalkalanmalıdır (56). Hipnotik olan propofolün etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, klor kanalının aktivasyonu

yoluyla gama amino bütirik asid (GABA)'in subünitini fonksiyonel hale getirerek etkisini gösterdi i kabul edilir. Bu ekilde inhibitör sinaptik transfüzyonu arttırır ve inhibisyon olu turur (55).

1.6.2. Farmakokinetik

Yüksek oranda lipofilik olması nedeniyle, kan -beyin bariyerini hızlı geçer ve etkisi hızlı ba lar. SSS'den kan ve ya gibi inaktif dokulara hızla uzakla tırılması nedeniyle çabuk derlenme (55-61) sa lar. Propofolün da ılım yarı ömrü 2-4 dakika, eliminasyon yarı ömrü ise 1-3 saattir (55). Uzun süreli infüzyonlardan sonra bile propofolden uyanma hızlı olmaktadır (55, 58-61). nfüzyonun kesilmesinden sonra 30 dakika içinde hasta yardımsız ayakta durabilir (56).

1.6.3. Metabolizma

Propofolün klirensinin hepatik kan akımını a ması, bir ekstrahepatik metabolizmanın oldu unu dü ündürür. Bu yüksek klirens hızı muhtemelen sürekli infüzyonu takiben hızlı derlenmeye katkıda bulunur (55). Propofolün hidroksil gruplarının glukronidasyonu ve oksidasyonu ile hepatik metabolizma gerçekleşir (57). Karaci erdeki konjugasyon, böbrek klirensi ile elimine edilen inaktif metabolitler olu turur (55).

1.6.4. Sistemlere Etkisi

1.6.4.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Propofol sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktilite ve preloaddaki azalmaya ba lı olarak kan basıncında dü me yapar (55, 56). Sistolik ve diyastolik basınçlardaki dü me 1 dakika içinde belirginle ir, en az 5 dakika sürer, ba langıç de ere göre % 25-30 oranında olabilir. Bu etki özellikle tekrarlanan dozlarından sonra ve ya lı hastalarda belirgindir (56). Kalp hızı ve kalp debisindeki de i iklikler genellikle geçicidir ve sa lıklı ki ilerde önemsizdir (55). Laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtı azaltır (55, 56).

1.6.4.2. Solunum sistemi etkileri:

Propofol ile indüksiyon dozunda (1-2.5 mg/kg) apne geli ebilir. Apnenin insidans ve süresi doza, enjeksiyon süresine ve uygulanan premedikasyona ba lıdır. Tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, end tidal karbondioksit'i

(ETCO₂) artırır ve CO₂'ye solunumsal yanıtı ve laringeal refleksleri deprese eder (55, 56).

1.6.4.3. Santral sinir sistemi etkileri:

Propofol serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. Fokal iskemi sırasında serebral koruma sağlar. Aynı zamanda antikonvülfif özelliği de vardır (55).

1.6.4.4. Diğer Etkileri:

Intraoküler basıncı azaltır. Antiemetik özelliği günü birlik anestezide tercih edilmesine neden olmaktadır (55, 56). Erikinde indüksiyon dozu % 1'lik solüsyondan 2.0-2.5 mg/kg, çocuklarda ise 2.5-3.5 mg/kg'dır (56). Yoğun bakımda yatan hastalarda uzun süreli infüzyonları ile propofol infüzyon sendromu (PRS) (rabdomiyolizis, metabolik asidoz, hiperlipemik plazma, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve ölüm) gelişebilir (58). 3 yaş altında kullanımı önerilmemektedir (56). En önemli sakıncası enjeksiyon yerinde ağrıdır. Bu olasılığı azaltmak için genillerin kullanılması, enjeksiyon yerine lokal anestezikli krem sürülmesi veya enjeksiyondan hemen önce içine lidokain (0.5 -1 mg/kg) eklenmesi uygun olabilir. Hıçkırık ve bronkospazm yapabilir. İndüksiyon sırasında çocuklarda daha fazla olmak üzere istemsiz hareketlere neden olabilir. Bunlar distonik ve subkortikal kökenli olup, kortikal bir epileptik aktivite söz konusu değildir. Malign hipertermiyi tetiklemez (56). Propofol solüsyonunda koruyucu madde yoktur, bakteriler çok kolay üreyebilir. Flakon veya ampul açıldıktan sonra 6 saat içinde tüketilmelidir (56).

1.6.5. Propofolün Antioksidan Etkisi

Propofol fenolik hidroksi grubu içermekte ve bu yapısı ile vitamin E'ye benzemektedir. Yine propofol yüksek lipid erirliği nedeniyle membranlara penetre olabilmektedir. Klinikte kullanılan dozlarda dahi lipid peroksidasyonunu inhibe etmekte ve bu etkisini hücre membranı üzerinde göstermektedir (62, 63). Propofolün antioksidan etkisi bilinen antioksidanlar olan butilhidroksitoluen ve α -tokoferol (Vitamin E) ile kimyasal yapı benzerliğinden kaynaklanmaktadır. Propofol, vitamin E ile olan kimyasal benzerliği nedeniyle antioksidan etkisini endojen hücre membranı üzerine gösterir. Propofol hidrojen iyonu verme yolu ile lipid peroksidasyonunu önlerken, her bir propofol molekülünün 2 serbest radikali

temizledi i gösterilmi tir (64, 65). Propofol sadece lipid peroksidasyonunu önlemekle kalmayıp, aynı zamanda bir antioksidan olan glutatyonun aktivitesini de artırır. Propofol; proteinlerdeki sülfidril grupları aracılı ıyla glutatyon transferaz aktivitesini arttırarak okside glutatyondan redükte glutatyona dönü ümü indükler (66). Ayrıca HOCl, O₂⁻, H₂O₂ ve OH⁻ radikallerine in vitro kemilüminans yöntemiyle direkt süpürücü etki gösterdi i (67), klinik konsantrasyonlarda insan karaci er mikrozomlarında enzimatik ve enzimatik olmayan lipid peroksidasyonunu lipofilik bölgelerde birikerek inhibe etti i gösterilmi tir (68). Propofolün SOR olu umunu konsantrasyon ba ımlı ekilde inhibe etti i (69) , nötrofil fonksiyonlarını zayıflattı ı ve olası mekanizmasının hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki azalma sonucu olabilece i bildirilmi tir (70). Anestezik konsantrasyonlarda kullanıldı ında kemilüminesans tekni iyle peroksinitriti süpürdü ü gösterilmi tir (71). Propofolün iskemi sonrası miyokardiyal mekanik disfonksiyonu, infarkt alanını ve histolojik dejenerasyonu azalttı ı gösterilmi tir (72). Bu etkisini, serbest radikalleri direkt temizlemesi (72-75), kalsiyum akımını azaltması (70, 72) ve nötrofillerin aktivitesini azaltarak (70) reperfüzyon hasarının kritik fazına direkt müdahale etmesi ile gerçekle tirir.

1.7. Magnezyum

Magnezyum toprak alkali metaller sınıfında, kristal yapısı hekzagonal olan, hayati önem ta ıyan minerallerden biridir. Miktar açısından insan vücudunda dördüncü, intrasellüler alanda ise potasyumdan sonra ikinci sırada bulunan elementtir (76, 77).

1.7.1. Fizyolojik Özellikleri

Magnezyum pozitif yüklü, iki de erli iyon olarak, negatif yüklü iyonlarla kompleks olu turur. Magnezyumun birçok biyolojik etkisi de elat olu turma özelli ine ba lanmaktadır. Magnezyum ATP ihtiva eden 300'den fazla enzimin özellikle de fosfat transferi yapan enzimleri n kofaktörü olarak görev yapar (77). Magnezyum özellikle enerjinin sa landı ı oksidatif fosforilasyon gibi metabolik i lemlerde önem kazanır. Magnezyum olmadan vücutta enerji dönü ümü olamaz . Magnezyum fizyolojik kalsiyum antagonistidir (77, 78). Vücuttaki kalsiyum ve potasyumun akibetini belirler. Ba lanma bölgelerinde yarı malı olarak kalsiyumun

yerini alır ve kalsiyumun hücre içine girişini inhibe eder. Aynı zamanda kalsiyum pompasını aktive ederek, kalsiyumun hücre içinden çıkmasını hızlandırır ve böylece kalsiyum antagonisti etkisini iddetlendirir. Magnezyum eksikliğinde, magnezyuma bağımlı bir enzim olan Na^+/K^+ -ATP'az aktivitesi azalır ve hücrenin potasyum tutma kapasitesi düşer. Magnezyum N metil D aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir (77) ve nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder (79).

Vücuttaki magnezyumun yaklaşık % 53'ü kemik ve dişlerde, kalan % 47'si kan, doku ve diğer vücut sıvılarında yer alır. İnsanda total vücut magnezyumunun % 1'den daha azı serum ve eritrositlerde bulunur. Erişkin bir kadın günde 200 mg, erişkin bir erkek ise 250 mg magnezyum almalıdır. Vücut bu minerali üretmediği için besinler yoluyla alınması gerekir. Fazla terleyen, laksatif veya diüretik ilaç kullanan kişilerde vücuttan daha fazla magnezyum atılır. Stres, gebelik ve emzirme gibi durumlarda vücudun ihtiyacı artar (77).

1.7.2. Farmakoloji

Magnezyum sadece önemli fizyolojik seviyeler için gereken esansiyel bir element değil, aynı zamanda uygun farmakolojik özelliklere sahip güçlü bir ilaçtır.

1.7.3. Farmakodinami

Magnezyumun farmakodinamik profili; kalsiyumu antagonize etmesi ve membran stabilize edici etkisi yanında, transmitter salınımını inhibe edici etkisi ile açıklanır.

DeneySEL çalışmalar ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonundaki bir artışın membran stabilizasyonu sağladığını göstermiştir. Etki mekanizması ekstrasellüler membran yüzeyleri üzerindeki fosfolipidlerin negatif bağlanma bölgelerinin nötralizasyonuna dayanır. Magnezyum iyonlarının bu etkileşimi membran stabilizasyonunu sağlar ve bunun sonucu olarak membran akıkanlığında azalma meydana gelir.

Magnezyum vücuttaki elektriksel uyarıları ileten nörotransmitterlerin (asetilkolin, adrenalin ve noradrenalin) salınımını inhibe ederek, dolaylı yollardan uyarı iletimini baskılayabilir (79). İyon pompalarında denilen Na^+/K^+ ve Ca^{++} ATPaz'larla ilgili olarak membran yapısında magnezyum bulunur. Kofaktör olarak

magnezyum bulunmazsa, ATP' nin ADP ve fosfata parçalanması ile elde edilen enerji sa lanamaz. Bu enerji iyon pompaları için gere klidir. Magnezyum, en güçlü do al vazodilatörlerden biridir. Periferik damarlar üzerine direkt etki ile kan akı mı artırır ve antianjinal etki gösterir.

1.7.4. Farmakokinetik

Magnezyumun absorpsiyonu esas olarak ince barsaklarda olur. Absorpsiyon derecesi konsantrasyona ve magnezyum bile i inin tipine göre de i ir. Absorpsiyon aktif transport veya sadece yüksek konsantrasyon durumunda difüzyonla gerçekleşir. Enteral absorpsiyondan sonra serumda yarılanma ömrü 4 -5 saattir ve magnezyum atılımı büyük oranda böbreklerden olmaktadır (76).

1.7.5. İlaç Etkile imleri

Diüretiklerden özellikle henle kulpuna etkili diüretikler, ayrıca tiyazitler ve ozmotik diüretikler magnezyum atılımında artı a ve bunun sonucu olarak belirti göstermeden hipomagnezemiye neden olurlar. Bunun aksine, potasyum tutucu diüretikler magnezyum metabolizmasını korurlar. atrojenik hipomagnezemi sitostatikler ve kalp glikozitleri ile ted avi sonrasında da meydana gelebilir (77).

1.7.6. Magnezyumun Kullanım Alanları

Magnezyum aritmi, preeklampsi, eklampsi, astım, tokoliz, feokromositoma, miyokardial iskemi ve akut respiratuar yetmezli in tedavisinde yeri olan, ayrıca laksatif ve antasit olarak da kullanılabilen (77, 79) bir ajandır.

1.7.7. Magnezyumun Yan Etkileri

Sinir-kas kav a nda motor sinir terminalinden asetilkolin salınımını azaltarak non-depolarizan kas gev eticilerin etkilerini potansiyalize eder, yüksek serum konsantrasyonlarında derin tendon ref leksleri azalır veya kaybolur, respiratuvar ve santral sinir sistemi depresyonu yapar (77).

Hipotansiyon, uzamı PR intervali, geni lemi QRS ko mpleksi, çok yüksek serum konsantrasyonlarında kardiyak arreste (76-78) neden olabilir.

1.7.8. Magnezyumun Antioksidan Etkisi

Magnezyum özellikle iskemi-reperfüzyon hasarının olduğu deneysel organ ve dokü modellerinde olmak üzere uzun zamandan beri araştırılmaktadır. Hem magnezyum eksikliği hem de oksidatif stres, yaılanmada ve yaıla ilgili hastalıklarda patojenik faktörler olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda iddetli magnezyum eksikliğinin oksidatif stresi artırdığı, magnezyum eksikliğinde, dokuların oksidatif strese maruz kalmaları halinde hücrelerin lipid peroksidasyonundan ciddi şekilde zarar gördüğü (80), köpeklerin gracillis kasında oluşturulan bir iskemi-reperfüzyon modelinde ise aktive nötrofillerden salınan süperoksit iyonlarının ATP-MgCl₂ ile zayıflatılabileceği (81) gösterilmiştir. Magnezyum iskemi-reperfüzyon hasarında önemli olan intrasellüler Ca⁺² birikimini üç yol ile inhibe eder.

- 1) Voltaj ve NMDA reseptör kapılı kanalları bloke ederek
- 2) ATP tüketimi ve laktat üretimini inhibe ederek
- 3) Membran bütünlüğünü koruyarak.

Intrasellüler kalsiyum artışının inhibisyonu da MDA oluşumunu ve daha fazla laktat birikimini önlemektedir (82).

Bu çalışmanın amacı tek taraflı alt ekstremitte ortopedik girişimi geçirecek hastalarda turnike uygulanmasının indüklediği iskemi-reperfüzyon hasarında genel anestezi altında, sedasyon dozunda propofol ile magnezyum uygulanmasının inflamatuvar yanıt etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve yazılı onam belgeleri alınan, turnike altında tek taraflı alt ekstremite ortopedik girişi yapılan ve yaşı 18-60 arasında değişen, ASA I-II olan 45 hasta çalışmaya alındı. Hastalar kapalı zarf usulüne göre randomize olarak 3 gruba ayrıldı.

Metabolik, renal, hepatik, kardiyovasküler hastalık, astma, kronik akciğer hastalığı, hematolojik bozukluk, magnezyum dengesi bozukluğu, gebelik veya bu çalışmada kullanılacak ajanlara allerji öyküsü olanlar ile kalsiyum kanal blokleri ve antioksidan kullananlar çalışmaktan dışlandı.

Operasyon öncesi tüm olgular standart olarak 6-8 saat aç bırakılarak, operasyondan 45 dakika önce midazolam (0.05 mg/kg i.m.) ve atropin (0.01 mg/kg i.m.) ile premedikasyon uygulandı.

Olgular supin pozisyonda operasyon masasına alındıktan sonra standart olarak DII derivasyonunda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (HR), non-invazif kan basıncı ve puls oksimetre ile oksijen saturasyonu (SPO₂) monitörizasyonu (Siemens SC 6002 XL) yapıldı. Sıvı replasmanı ve kan örneklerinin alınması için iki ayrı koldan 20 G branül ile intravenöz damar yolu açıldı, operasyon süresince sıvı replasmanı olarak hastalara % 0.9 sodyum klorür solüsyonu, 5-10 ml/kg/saat hızında verildi.

Anestezi induksiyonu öncesinde tüm hastalara % 100 oksijen ile 3 dakika preoksijenizasyon uygulandı, bu işlemle laringoskopi ve endotrakeal entübasyon yapılmaya kadar devam edildi. Anestezi induksiyonunda tüm hastalara 5-7 mg/kg tiopental sodyum (Pental Sodyum, E. ULAGAY Türkiye), 2 µg/kg fentanil (Fentanil citrate, Meditera USA) ve endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak için nöromusküler bloker olarak 0.1 mg/kg veküronyum bromür (Blok-L, Mustafa Nevzat Türkiye) intravenöz olarak 15 saniyeden daha uzun sürede olacak şekilde verildi. Endotrakeal entübasyondan sonra anestezi idamesi tüm hastalarda % 50 oksijen ve % 50 medikal hava içinde, % 6-7 konsantrasyonda desfluran (Suprane Eczacıbaşı Türkiye) ile sürdürüldü. Tidal volüm 10 ml/kg, solunum frekansı 12/dk olacak şekilde (Dräger, Fabius) kontrollü mekanik ventilasyon modu ayarlandı. Nöromusküler ileti train of four ile (TOF-Watch SX, Organon) değerlendirildi,

gerektikçe indüksiyon dozunun 1/3'ü oranında veküronyum verildi. Pnömatik turnike (VBM Medizintechnik GmbH, Tourniquet 5800 ELC) uylu un 1/3 distaline yerle tirilip, turnike basıncı sistolik arteriyel basıncın 2 katı kadar olacak ekilde sa landı.

Cerrahi giri im sonrası anestezi ajanlar kesilip, % 100 oksijenle manuel ventilasyona geçildi. TOF monitorizasyon una göre nöromusküler fonksiyonun döndü üne ili kin bulgular gözlendi inde 0.03 mg/kg neostigmin e (neostigmin metil sülfat 0.5 mg/ml ADEKA Türkiye) ve gerektikçe 0.01 mg/kg atropin (Atropin sülfat 0.5 mg OSEL Türkiye) intravenöz yolla verilerek antagonizma yapıldı, daha sonra hastalar ekstübe edilip, maske yardımı ile % 100 oksijen ile solunum deste i sa landı.

Hastalar kapalı zarf usulüne göre randomize olarak üç gruba ayrıldı

Tüm hastaların ya ve cinsiyetleri, a ırlıkları, preoperatif magnezyum düzeyleri, anestezi süreleri, turnike uygulama süreleri, derlenme süreleri, verilen propofol ve magnezyum miktarları ve komplikasyonlar kaydedildi.

Grup K: (Kontrol grubu, n=15) Genel anesteziye ilave olarak herhangi bir ilaç verilmedi.

Grup P: (Propofol grubu, n=15) Hastalara indüksiyondan önce 0,2 mg/kg propofol (propofol %1 Fresenius Kabi Deutschland) bolus olarak i.v. verildi. Endotrakeal entübasyon yapıldıktan sonra , genel anesteziye ilave olarak 2 mg/kg/saat hızında propofol infüzyonu ba landı ve cerrahi i lem bitene kadar sürdürüldü.

Grup M: (Magnezyum grubu, n=15) Hastalara indüksiyondan önce 30 mg/kg dozda magnezyum sülfat (Magnezyum Sülfat % 15 10 ml, OSEL Türkiye), 100 ml normal salin içinde 15 dakikada verildi. Endotrakeal entübasyondan sonra , genel anesteziye ilave olarak 10 mg/kg/saat hızında magnezyum sülfat infüzyonu ba landı, cerrahi i lem bitimine kadar sürdürüldü.

Tüm hastalardan; ndüksiyondan önce (bazal de er) (T₁), entübasyondan sonra turnike i rilmeden önce (T₂), turnike indirilmeden 5 dakika önce (iskemi) (T₃), turnike indirildikten 5 dakika sonra (T₄) ve 20 dakika sonra (T₅) olmak üzere toplam 5 kez kan örnekleri alındı ve bu örneklerde malondialdehit (MDA),

süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit (NO), interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 10 (IL-10)'un plazma düzeylerine bakıldı.

Tüm hastalarda preoperatif 15, 10, 5. dakikada, intraoperatif 60 dakika boyunca 5 dakika aralarla ve postoperatif 5, 10, 15, 20. dakikalarda SAB, DAB, OAB, KH, Spo2, TOF değerleri kayıt edildi.

2.1. Biyokimyasal Analiz

2.1.1. IL 10 ve IL 1

Serum IL 10 ve IL 1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak (AviBion human IL10 ve human IL 1 ELISA kit, Orgenium Laboratories, Helsinki, FINLAND) kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.

2.1.2. MDA

Serum lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehid (MDA) tayini HPLC yöntemi ile (Shimadzu, Prominence serisi HPLC cihazı) ticari kit kullanılarak (Immuchrom GmbH, Malondialdehyde) kit prosedürüne uygun olarak ölçüldü. Olguların plazma MDA analizleri yüksek performanslı likid kromatografisi (HPLC) yöntemi ile 515 nm eksitasyon, 553 nm emisyon dalga boyunda C-18 (125 mm x 4 mm) kolonu kullanılarak akı hızı 1.ml/dk hızında yapıldı. Sonuçlar mmol/L olarak değerlendirildi.

2.1.3. SOD

Süperoksit dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1) aktivitesi Sun ve arkadaşlarının metodu ile Durak ve arkadaşlarının yaptığı modifikasyona göre tayin edildi (85,86). Bu metotta SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz (Ksantin oksidaz 50 Ü, DEAMET Türkiye) sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) (Nitroblue Tetrazolium 500 mgr ANAL Z Türkiye) indirgemesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbanans verir. Enzimin olmadığı ortamda bu indirgeme meydana gelip mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD olduğunda ise NBT indirgenmesi olmayıp mavi-mor renk meydana gelmemekte ve enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır. Sonuçlar Ü/ml olarak değerlendirildi.

2.1.4. NO

Vücutta endojen olarak üretilen nitrik oksit in doku ve vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, pek çok çalı mada nitrit ve nitrat olarak ifade edilmi tir (83). Çünkü nitrik oksit, üretildi i bölgede saniyeler içinde oksid e olarak önce nitrite (NO_2^-) daha sonra da nitrata (NO_3^-) dönü ür. Bununla beraber proteinden zengin homojenat, serum ve plazma gibi solüsyonlarda spesifik olmayan reaksiyonlar meydana gelebilece inden, Griess reaksiyonu ile ölçümlerde belli bazı sıkıntılar ya anmaktadır. Bu açıdan biz nonspesifik reaksiyonların önüne geçebilmek için örnekleri önce deproteinize edip daha sonra nitrit ve nitrat konsantrasyonlarını ölçtük. Plazmada nitrit ve nitrat miktarı deproteinizasyondan sonra Griess reaksiyonu ile belirlendi (84). Total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu modifiye kadmiyum redüksiyon metodu ile tayin edildi. pH 9.7 glisin tamponunda bakır (Cu) kaplı kadmiyum granülleri (Kadmiyum granülleri 250 gram, ERDA Türkiye) deproteinize numune süpernatantı ile 90 dakikalık inkübasyona bırakılarak nitratın redüksiyonu sa landı. Üretilen nitrit; sülfanilamid ve buna ba lı N-naftiletlen diamin(NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonu olu an pembe bir rengin 545 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunması ile belirlendi. Sonuçlar mmol/ml olarak de erlendirildi.

2.2. statiksel Analiz

statistiksel incelemede SPSS 15.0 pro ramı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama \pm SD olarak alındı. Gruplar arası kar ıla tırma varians analizi Postho c-Tukey HSD testi ile, grup içi tekrarlanan ölçümlerin de erlendirilmesi için Wilcoxon testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Gruplar arasında ya , kilo, cinsiyet, anestezi süresi, turnike süresi, komplikasyonlar, derlenme süresi ve magnezyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Demografik ve anestezi ile ilgili veriler (ortalama±Standart Deviasyon)

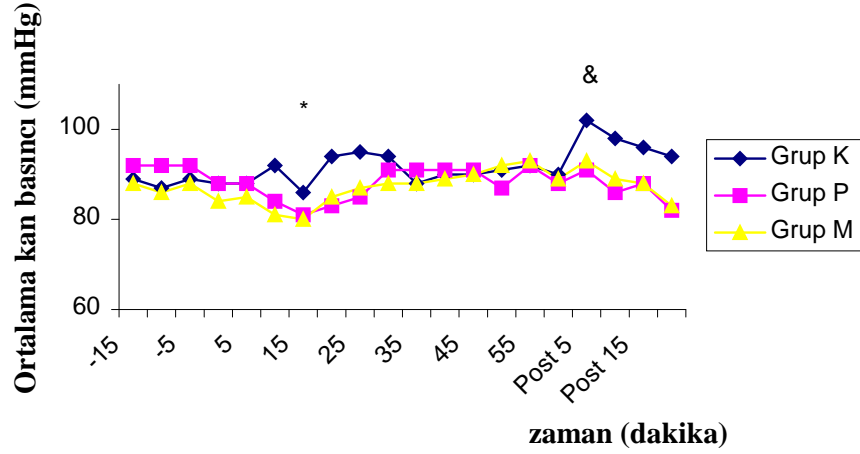
	Grup K	Grup P	Grup M
Ya (yıl)	34.93±14.78	37.06±13.57	39.42 ±10.51
Kadın/Erkek oranı	1/14	4/11	3/12
A ırlık(kg)	78.33±9.49	80.33 ±9.25	76.78±9.83
Anestezi süresi(dk)	74.66±20.48	87.33±35.70	71.07 ±28.49
Turnike süresi(dk)	61.33 ±16.52	72.66±30.81	62.14 ±26.36
Derlenme süresi(dk)	8.86±2.79	8.53 ±2.26	7.85 ±2.56
Magnezyum düzeyleri (mg)	1.98±0.13	1.94±0.14	2.04±0.19

3.1. Hemodinamik Parametreler

Sistolik arteriyel basınçlarda kontrol grubunda bazal de ere göre postoperatif 5. dakikada istatistiksel olarak anlamlı artı saptandı. Propofol uygulanan grupta bazal de ere göre intraoperatif 5-25. dakikalarda, magnezyum grubunda ise intraoperatif 15. dakikada istatistik olarak anlamlı olan azalma saptandı (p< 0.05). Gruplar arası kar ıla tırmaya bakıldı nda; kontrol grubuna göre propofol grubunda intraoperatif 15-25. dakikalarda, magnezyum grubunda ise intraoperatif 10. dakikada sistolik basınçlarda istatistik olarak anlamlı azalma saptandı (p< 0.05).

Diastolik arteriyel basınçlarda kontrol grubunda bazal de ere göre postoperatif 5. dakikada istatiksels olarak anlamlı artı , propofol grubunda bazal de erlere göre intraoperatif (10,15,50. dakikada) ve postoperatif (20. dakikada) dönemde anlamlı olan azalmalar saptandı ($p < 0.05$).

Ortalama arteriyel basınçlarda kontrol grubunda bazal de ere göre postoperatif 5. dakikada istatiksels olarak anlamlı olan artma ($p < 0.05$), propofol grubunda intraoperatif 15. dakikada azalma ($p < 0.05$) saptandı (ekil 3).

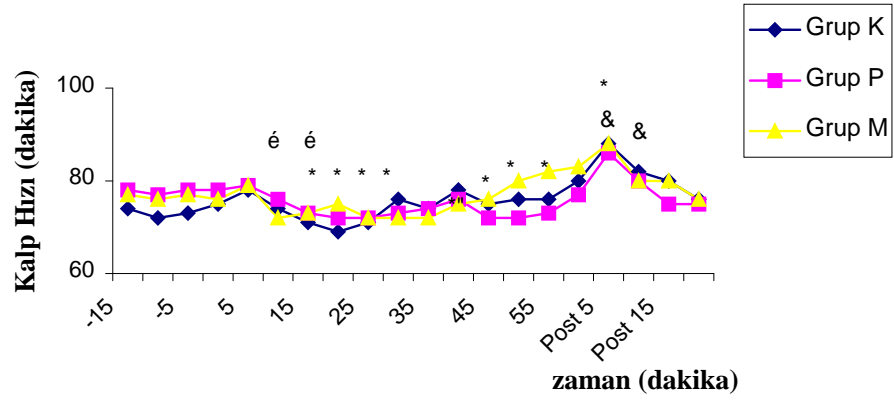


ekil 3: Ortalama kan basıncı de erlerinin bazal de erler ile kar ıla tırılması

& : *Kontrol grubunun bazal de erler ile kar ıla tırılması ($p < 0.05$)*

***** : *Propofol grubunun bazal de erler ile kar ıla tırılması ($p < 0.05$)*

Kalp atım hızları de erlendirildi inde bazal de erlerine göre kontrol grubunda postoperatif dönemde (5,10. dakikada) anlamlı artma gözlenirken, intraoperatif dönem içerisinde propofol (15-30, 45-55. dakikada) ve magnezyum gruplarında (10,15. dakikada) anlamlı azalmalar saptandı ($p < 0.05$) (ekil 4).



ekil 4: Kalp hızı de erlerinin bazal de erler ile kar ıla tırılması

& : Kontrol grubunun bazal de erler ile kar ıla tırılması ($p < 0.05$)

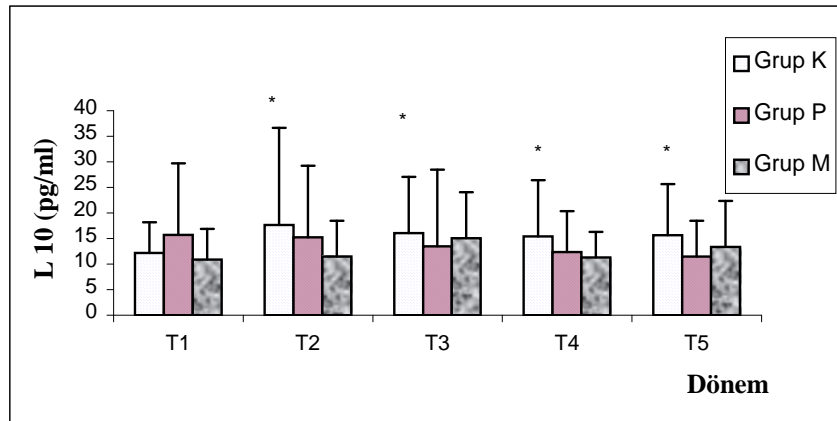
***** : Propofol grubunun bazal de erler ile kar ıla tırılması ($p < 0.05$)

é : Magnezyum grubunun bazal de erler ile kar ıla tırılması ($p < 0.05$)

Tüm gruplarda bazal de erlere göre intraoperatif dönemde TOF de erlerinde istatistik olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$).

3.2. IL 10

IL 10 düzeylerinin bazal de erlerine göre kontrol grubunda anlamlı olmak üzere entübasyon sonrası dönemden ba lamak üzere arttı ı saptandı ($p < 0,05$). Magnezyum grubunda gözlenen benzer artı ların ise istatistiksel olarak anlamlı olmadı ı saptandı. Propofol grubunda ise bazal de erlere göre entübasyon sonrası dönemden ba lamak üzere anlamlı olmayan azalmalar saptandı (ekil 5).

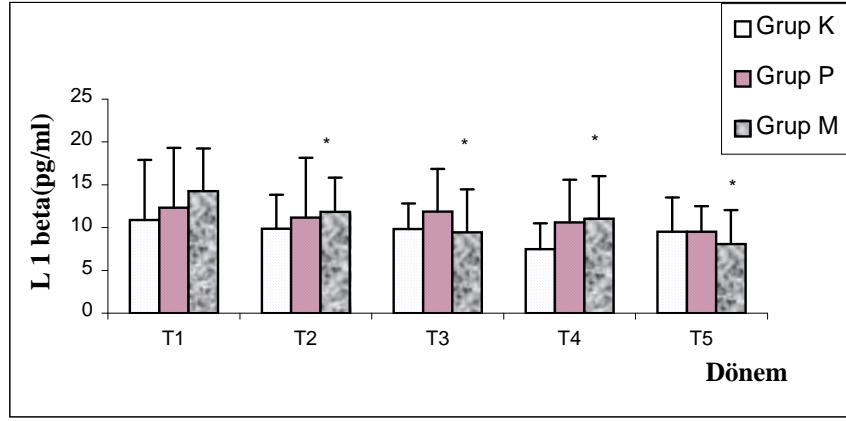


ekil 5: Çalışma gruplarındaki hastaların plazma IL 10 düzeyleri (T1: bazal, T2: entübasyon sonrası, T3: reperfüzyondan 5 dakika önce, T4: reperfüzyonun 5. dakikası, T5: reperfüzyonun 20. dakikası)

* *p<0,05 Bazal de er ile kar ıla tırıldı ında*

3.3. IL 1

IL 1 düzeylerinin tüm gruplarda bazal de ere göre entübasyon sonrası dönemden ba lamak üzere azaldı ı gözlemlendi. Bu azalmaların magnezyum grubunda anlamlı oldu u saptandı (p<0,05). Aynı dönem içerisinde gruplar arası kar ıla tırmada fark saptanmadı (ekil 6).



ekil 6: Çalışma gruplarındaki hastaların plazma IL 1 düzeyleri (T1: bazal, T2: entübasyon sonrası, T3: reperfüzyondan 5 dakika önce, T4: reperfüzyonun 5. dakikası, T5: reperfüzyonun 20. dakikası)

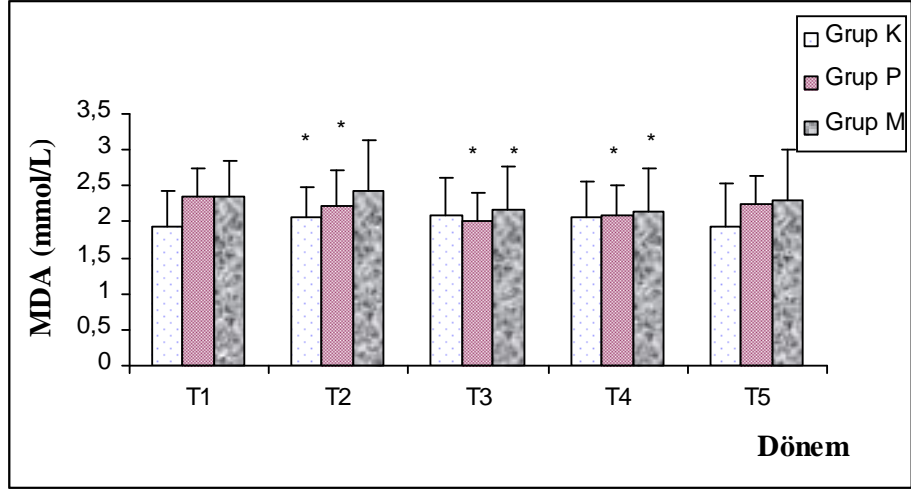
• *p<0,05 Bazal de er ile kar ıla tırıldı ında*

3.4. Malondialdehit

Malondialdehit düzeylerinin kontrol grubunda bazal de erlerine göre entübasyon sonrasında anlamlı olmak üzere (p <0,05), iskemi ve reperfüzyon sonrası dönemlerde de yükselme oldu u gözlemlendi.

Propofol grubunda malondialdehit düzeylerinin bazal de erlere göre entübasyondan sonra anlamlı olarak azalmaya ba ladı ı (p< 0.05), reperfüzyonun 20. dakikasında yakla ık olarak bazal de erlerine ula tı ı gözlemlendi.

Magnezyum grubunda malondialdehit düzeylerinde bazal de erlere göre entübasyon sonrası gözlenen anlamlı olmayan artı sonrasında iskemi dönemi ($p<0.05$) ve reperfüzyonun 5. dakikasında ($p<0.05$) anlamlı olarak azaldı ı gözlendi. Gruplar arasında aynı dönem içeriisinde fark saptanmadı (ekil 7).

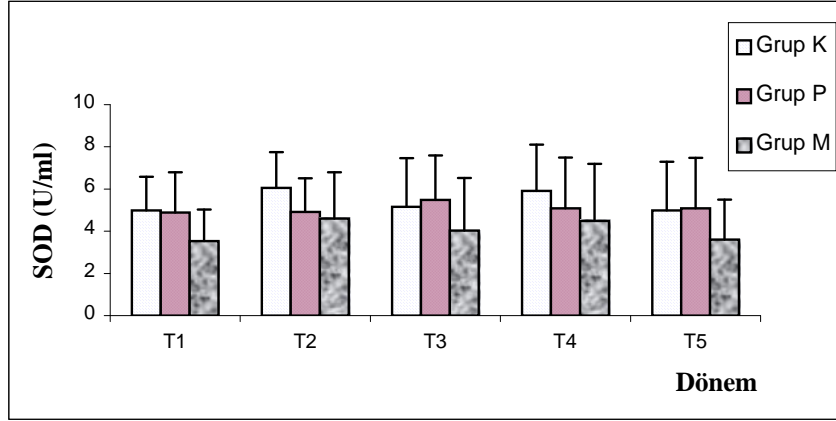


ekil 7: Çalı ma gruplarındaki hastaların plazma MDA düzeyleri (T1 : bazal, T2: entübasyon sonrası, T3: reperfüzyondan 5 dakika önce, T4: reperfüzyonun 5. dakikası, T5: reperfüzyonun 20. dakikası)

* $p<0,05$ Bazal de er ile kar ıla tırıldı unda

3.5. Süperoksit Dismutaz

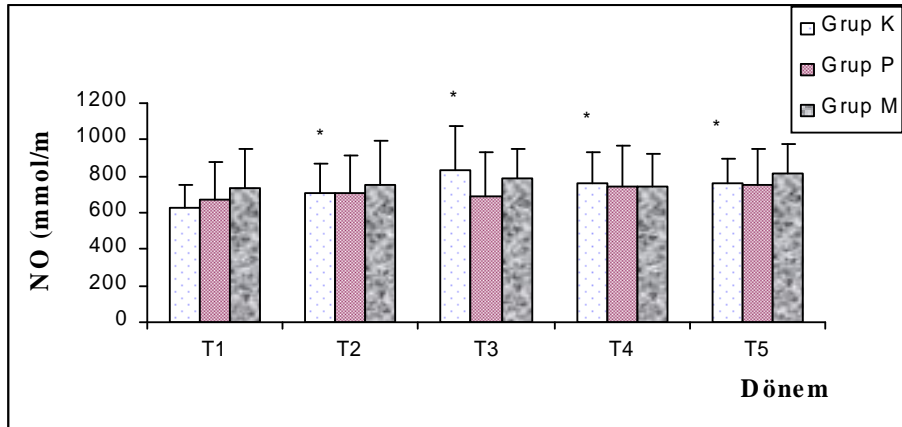
Süperoksit dismutaz düzeylerinin tüm gruplarda bazal de erlerine göre entübasyondan sonra ba lamak üzere tüm dönemlerde anlamsız olmak üzere arttı ı saptandı. Aynı dönem içeriisinde gruplar arası fark saptanmadı (ekil 8).



ekil 8 : Çalışma gruplarındaki hastaların plazma SOD düzeyleri (T1: bazal, T2: entübasyon sonrası, T3: reperfüzyondan 5 dakika önce, T4: reperfüzyonun 5. dakikası, T5: reperfüzyonun 20. dakikası)

3.6 Nitrik Oksit

Nitrik oksit düzeylerinin kontrol grubunda bazal de erlere göre entübasyondan sonra balamak üzere tüm dönemlerde anlamlı olarak arttı ı gözlendi ($p<0,05$). Propofol ve magnezyum gruplarında ise bazal de erlere göre di er dönemlerde gözlenen artı ların anlamlı olmadı ı saptandı. Gruplar arasında aynı dönem içerisinde fark gözlenmedi (ekil 9).



ekil 9 : Çalışma gruplarındaki hastaların plazma NO düzeyleri (T1 : bazal, T2: entübasyon sonrası, T3: reperfüzyondan 5 dakika önce, T4: reperfüzyonun 5. dakikası, T5: reperfüzyonun 20. dakikası)

* $p<0,05$ Bazal de er ile kar ıla tırıldı ında

4. TARTI MA

iskemi organa gelen kan akımının yetersizli i ve dokunun bozulmu perfüzyonu olup, dokuların gereksinimi olan oksijen ve metabolik ürünlerin karılanamadı ı patolojik bir olaydır. Reperfüzyon ise, iskemik dokunun oksijenlenmi kan ile perfüze edilmesiyle enerji deste inin sa lanması ve hücre hemostazının yeniden sa lanmasıdır(1).

Kalp, akci er, karaci er, böbrek ve barsaklarda sık rastlanan ve ciddi patolojilere yol açabilen iskemi-reperfüzyon hasarı iskelet kasında oldu unda ekstremitede fonksiyon kaybı ve amputasyonla sonuçlanabilir, hatta kardiyovasküler sistem, respiratuar, hepatik ve renal disfonksiyonlara ba lı ölüm görülebilir (1).

Turnike uygulanan ortopedik giri imler a ırını oksidan üretimi açısından iyi bir modeldir ve antioksidan özelli i olan anestezi ajanlarının kullanılması da koruyuculuk adına gözardı edilmemesi gereken bir durumdur . Bu amaçla propofol gibi ajanlar kullanılmakta ve magnezyumun etkisi araştırılmaktadır.

Çalı mamızda propofol ve magnezyum gruplarında intraoperatif dönemde sistolik kan basınçlarında ve MDA plazma düzeylerinde bazal de erlere göre iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde anlamlı olarak azalma ($p<0,05$), kontrol grubunda bazal de erlere göre tüm dönemlerde NO plazma düzeylerinde anlamlı artma ($p<0,05$) saptadık. IL 1 düzeylerinin tüm gruplarda bazal de ere göre entübasyon sonrası dönemden ba lamak üzere azaldı ı, bu azalmaların magnezyum grubunda anlamlı oldu u saptandı ($p<0,05$). IL 10 düzeylerinin bazal de erlerine göre kontrol grubunda anlamlı olmak üzere entübasyon sonrası dönemden ba lamak üzere arttı ı saptandı ($p<0,05$).

Propofol yapısındaki fenolik hidroksi grubu nedeniyle, zincir kırıcı antioksidan olan alfa tokoferole kimyasal olarak benzeyen bir anestezi ajandır ve reperfüzyon hasarını önlemek amacı ile kullanılmaktadır.

Earts ve ark. (62) invitro olarak rat karaci erinde I/R olu turmu lar ve karaci er mikrozomlarından elde ettikleri preparatlarda, asetonla alfa tokoferolü uzakla tırdıklarında, glutatyonun lipid peroksidasyonunu önleyemedi ini; ancak bu preparata iki veya be μM propofol eklendi inde, propofolün doza ba lı olarak lipid peroksidasyonunu engelledi ini göstermi lerdir. Yüksek lipid eriyebilirli ine s ahip

olan propofol, bu etkisiyle membranlara kolay geçebilmekte ve lipid peroksidasyonunu önlemektedir.

De La Cruz ve ark. (66) batın cerrahisi geçirecek 60 hasta üzerinde yaptıkları çalı mada birinci gruba 4 mg/kg tiyopental, ikinci gruba 2 mg/kg propofol ve üçüncü gruba 2 mg/kg propofol ile indüksiyondan sonra % 10 intralipit uygulamalarıdır. Tiyobarbitürik asit, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon transferaz aktivitelerini ölçerek propofolün trombositlerdeki oksidatif stres üzerine etkilerini ara tırmı larıdır. Yapılan bu çalı mada tiyopental ve intralipit uygulaması ile parametrelerde de i iklik görülmezken, propofol ile glutatyon peroksidaz aktivitesinde % 28.3 azalma, glutatyon transferaz aktivitesinde % 41 oranında artma ve glutatyon redüktazda önemli bir de i im gözlenmemi tir.

Propofolün insan lökositlerinde HOCl, O₂⁻, H₂O₂ ve OH⁻ radikallerine kemilüminans yanıtına kar ı direkt süpürücü etki gösterdi i (67), klinik konsantrasyonlarda insan karaci er mikrozomlarında enzimatik ve enzimatik olmayan lipid peroksidasyonunu lipofilik bölgelerde birikerek inhibe etti i gösterilmi tir (68).

Propofol fenolik hidroksi grubu içermekte ve bu yapısı ile vitamin E'ye benzemektedir. Sa lıklı gönüllülerde, insan eritrositlerindeki oksidatif strese kar ı propofolün etkisinin ara tırdı ı bir çalı mada, sis-parinarik asit kullanılarak (hücre membranlarına hızla ve tam olarak geçer) oksidatif stresin büyüklü ünün süspansiyona yansması ile floresansın iddetindeki de i iklik gözlenmi ve propofolün E vitaminine benzer ekilde eritrosit membran akı kanlı nı artırarak hemolizi önledi i ve antioksidan aktivite gösterdi i saptanmı tır. Propofolün eritrositleri oksidatif ve fiziksel stresten korudu u ve askorbik asit ile bu etkinin belirginle ti i görülmü tür (63).

Corcoran ve ark'nın (69) koroner arter baypas greftleme yapılacak 27 hasta üzerinde yaptıkları bir çalı mada hastalar 2 gruba ayrılmı ve tüm hastalarda fentanil ile indüksiyonun ardından isofluran ile anesteziye devam edilmi tir. Bir inci gruba, kros-klemp açılmadan 15 dakika önce salin infüzyonuna ba lanmı . kinci gruba hedef kontrollü infüzyon ile propofol (kros-klemp açılmadan önce ba lanıp, kros-klemp açıldı ı anda 6-8 µg ml⁻¹, açıldıktan 5 dakika sonra 4 µg ml⁻¹ olacak ekilde azaltılıp daha sonra 2-4 µg ml⁻¹ olacak ekilde reperfüzyonun 4 saati boyunca

sürdürülmü) uygulanmı tır. Propofol grubunda reperfüzyonun 1, 3 ve 5. dakikalarında MDA'nın koroner sinüs düzeyi, salin grubuna göre belirgin olarak dü ük bulunmu tur. Reperfüzyonun 60. dakikasında sistemik malondialdehit düzeylerine bakıldı nda propofol grubunda, salin grubuna göre önemli düzeyde dü ük de erler saptanmı tır. IL 6 düzeylerinde bazal de er ile kar ıla tırıldı nda salin grubunda reperfüzyonun 4. saatinde, propofol grubunda ise 24. saatte arttı ı, reperfüzyonun 4. saatinde salin grubunda propofol grubuna göre anlamlı yükseklik oldu u, serum IL 8 düzeylerinde ise her iki grupta da önemli derecede de i iklik olmadı ı görülmü tür. IL 10 düzeyleri bazal de er ile kar ıla tırıldı nda her iki grupta da reperfüzyon ile azalma gözlenmi , fakat düzeylerin propofol grubunda daha yüksek oldu u, lökosit fonksiyonlarında ise iki grup arasında fark olmadı ı saptanmı tır (69).

Çalı mamızda IL 10 düzeylerinin bazal de erlerine göre kontrol grubunda anlamlı olmak üzere entübasyon sonrası dönemden ba lamak üzere arttı ı saptandı ($p<0,05$). Propofol grubunda ise bazal de erlere göre entübasyon sonrası dönemden ba lamak üzere anlamlı olmayan azalmalar saptandı.

Mikawa ve ark. (70) in vitro olarak insan nötrofilleri üzerine propofolün etkilerini ara tırdıkları çalı mada, propofolün kemotaksis, fagositoz ve reaktif oksijen türleri (O_2^- , H_2O_2 , OH^-) üzerine doz ba ımlı olarak inhibitör etki gösterdi in i yani nötrofil fonksiyonlarını baskıladı nı, olası baskılama mekanizmasının hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki azalma sonucu olabilece ini saptamı lardır (70).

Kato ve ark'nın (72) anestezi ajanlarının iskemi-reperfüzyon hasarında miyokardı koruyucu etkileri üzerine yaptıkları derlemede , propofolün reperfüzyon esnasında verilmesi ile iskemi sonrası miyokardiyal mekanik disfonksiyonu, infarkt alanını ve histolojik dejenerasyonu azalttı ı, bu etkiyi, serbest radikalleri direkt temizlemesi (72-74), kalsiyum akımını azaltması (70, 72) ve nö trofillerin aktivitesini azaltarak (70) reperfüzyon hasarının kritik fazına direkt müdahale etmesi ile gerçekleştirildi i belirtilmektedir.

Sayın ve ark. (74) koroner arter bypass cerrahisi uygulayacak 24 hastada yaptıkları bir çalı mada fentanil ve propofolün lipid peroksidasyonu üzerine etkilerini kar ıla tırmı lardır . Tüm hastalarda midazolam ve fentanil ile indüksiyonun ardından, 1. grupta anestezi idamesi fentanil infüzyonu (10 -30 μ gr/kg/saat), 2.

grupta ise propofol infüzyonu (3-6 mgr/kg/saat) ile sağlanmıştır. Propofol verilen grupta, kros-klempin kaldırılması sonrası ölçülen malondialdehit düzeyinin fentanil grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ve propofolün lipid peroksidasyonunu azalttığı saptanmıştır.

Cheng ve ark. (35) spinal anestezi altında ve turnike uygulanarak total diz replasmanı cerrahisi yapılan 22 hastalık çalışmalarında, birinci gruba turnike uygulaması öncesinde 0,2 mg/kg/ propofol bolus dozu verildikten sonra, 2 mg/kg/saat hızda infüzyona devam edilirken, diğer gruba intravenöz olarak 5 mg midazolam uygulanmıştır. Turnike açıldıktan sonra reaktif oksijen radikali üretiminde midazolam grubunda, propofol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış belirlemiştir ve propofolün antioksidan etkisi olduğu sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda propofol grubunda 0,2 mg/kg propofol bolus dozundan sonra, tiyopental ile genel anestezi indüksiyonunun ardından, idamede desfluran ile anestezi uygulandı ve ek olarak 2 mg/kg/saat hızda propofol infüzyonla devam edildi. infüzyon cerrahi bitiminde sonlandırıldı. Kontrol grubunda MDA düzeylerinin, bazal deere göre entübasyondan sonra istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere iskemi ve reperfüzyon sonrası dönemlerde de yükselmiş olduğu saptandı. Propofol grubunda ise bazal deere göre entübasyondan sonra, iskemi sırasında ve reperfüzyonun 5. dakikasında MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Gruplar arasında MDA düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yukarıdaki çalışma ile aynı dozda propofol kullanmamıza rağmen farklılık saptanmamasını spinal anestezi yerine genel anestezi uygulamamıza bağlı olduğunu düşündük.

Kahraman ve ark. (87) turnike altında ortopedik girişim yapılacak 20 hastayı 2 gruba ayırmıştır. İlk grupta, propofol ile indüksiyonun ardından propofol infüzyonu (10 mg/kg/saat, sonra 10 dakika aralarla 8 ve 6 mg/kg/saat), diğer grupta ise tiyopental ile indüksiyonun ardından isofluran ile anesteziye devam edilmiştir. Lipid peroksidasyonunun konsantrasyonu hem plazmada hem de kas dokusunda ölçülmü ve propofolün anestezide kullanılan dozlarda, iskemi-reperfüzyonun indüklediği lipid peroksidasyonunu azalttığı sonucuna varmışlardır.

Aldemir ve ark. (88) turnike altında diz artroplastisi girişimi yapılan 30 hastaya propofol ve halotan anestezisi uygulamıştır. İlk grupta propofol ile

indüksiyonun (2 mg/kg) ardından propofol infüzyonu (8 mg/kg/saat sonra 6 ve 4 mg/kg/saat) di er grupta ise tiyopental ile indüksiyonun (5 mg/kg) ardından halotan ile anestezi uygulanmı tır. Her iki grupta da reperfüzyonun 1. ve 5. dakikalarında ölçülen ortalama arteriyel kan basınçları turnike indirilmeden 5 dakika önceki de erlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde dü ük bulunmu tur. Her iki grupta da MDA düzeylerinde bazal de erlerine göre aza lma gözlenirken, istatistiksel olarak anlamlı azalma sadece propofol grubunda saptanmı tır.

Çalı mamızda, Aldemir ve arkadaş larının çalı malarında oldu u gibi farklı dozlarda ve anestezi yöntemi uygulamamıza ra men propofol ve magnezyum gruplarında MDA düzeylerinde, bazal de erlere göre benzer ekilde anlamlı azalmaların oldu unu gözledik. Kontrol grubunda bazal de er ile kar ıla tırıldı nda turnike indirildikten sonraki 5. dakikada ortalama arteriyel kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı olan artı saptadık ki, di er çalı malarda turnikenin gev etilmesi ile olu an kan basıncı azalmasının tam tersi bir sonuçtur. Bunu turnike açılmasını takiben yapılan ekstübasyonun neden oldu u sempatik aktivite artı ı ile açıklayabiliriz. Turnikenin i rilmesi ile beklenen kan basıncı artı ı propofol ve magnezyum grubunda gözlenmemi tir ve bu da bu ajanların kan basıncını azaltıcı etkisi ile açıklanabilir.

Arnaoutoglou ve ark. (89) turnike kullanılarak total diz artroplastisi yapılan hastalara propofol ve sevofluran anestezisi uygulamı larıdır. Propofol uygulanan hastalarda reperfüzyonun 30. dakikasında MDA düzeylerinin, sevofluran uygulanan gruba göre dü ük oldu u saptanmı tır. Turnike uygulanan ortopedik cerrahilerde propofolün oksidatif stresi azalttı ı sonucuna ula mı larıdır.

Turan ve ark. (90) turnike uygulanarak tek taraflı alt ekstremitte giri imi yapılacak 33 hastayı aldıkları çalı malarında, grup S'ye spinal anestezi yapıldıktan sonra turnike uygulaması öncesinde 0,2 mg/kg propofol bolus dozu verildikten sonra, 2 mg/kg/saat propofol infüzyonu ile devam edilmi , grup T'de propofol ile indüksiyonun ardından anestezi idamesi propofol infüzyonuyla (10 mg/kg/saat), grup G'de ise halotan ile sürdürülmü tür. Turnike si rilmeden önce, turnike indirilmeden 1 dakika önce ve indirildikten 5 ve 20 dakika sonra alınan kan örneklerinde plazma MDA de erlerinde grup G'de bazal de erlere göre artma, grup S ve grup T 'de ise azalma, plazma SOD ve CAT'da grup G'de turnike indirildikten sonra istatistiksel

olarak anlamlı azalma, grup S ve grup T'de ise anlamlı olmayan bir azalma saptamı lar ve propofolün sedasyon veya anestezi için infüzyon ekinde verilmesinin oksidatif stresi azalttı 1, özellikle SOD ve CAT gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırdı 1 ve MDA düzeylerini azalttı 1 sonucuna ula mı lardır.

Çalı mamızda Turan ve ark'nın (90) çalı malarına benzer ekinde, sedasyon dozunda propofol uygulaması ile MDA düzeylerinin azaldı 1 saptandı. Çalı mamızda SOD düzeylerinde bazal de erlere göre anlamlı olmayan artı lar saptadık. Bu çalı maya göre SOD düzeylerinde gözlenen farklılı ın çalı mamızda, genel anesteziye ilave olarak uyguladı ımız sedasyon dozundaki propofol verilmesine ba lı oldu u kanısına vardık .

Annecke ve ark'nın (91) yaptıkları deneysel çalı mada, aortik oklüzyon yapılan domuzların tümünde 2 mg/kg propofol ile indüksiyonun ardından, idamede ilk gruba 10 mg/kg/saat propofol infüzyonu, ikinci gruba sevofluran uygulanmı tır. Reperfüzyonda sıvı ve katekolamin ihtiyaçları ve serum laktat dehidrojenaz , aspartat transaminaz ve alanin aminotransferaz düzeylerine bakıldı ında sevofluran grubunda, propofol grubuna göre sıvı ve katekolamin ihtiyacının daha az oldu u saptanmı tır.

Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yapılan iki çalı mada propofol ve sevofluran anestezisi uygulanmı ve hastalarda myokard fonksiyonları de erlendirilmı tır. Sevofluran grubunda, propofol grubuna göre myokardiyal fonksiyonların daha iyi korundu u saptanmı tır (92,93)

Magnezyum özellikle iskemi-reperfüzyon hasarının oldu u deneysel organ ve ok modellerinde olmak üzere uzun zamandan beri ara tılmaktadır. Magnezyum kullanımı reperfüzyondaki mikrosirkülasyonu yeniden düzenler, organların total kan akımını artırır ve sellüler ödemi azaltır. Magnezyum kalsiyum transport mekanizmasını regüle ederek doku hasarına neden olan a ırı kalsiyum biri kimini azaltır, iskemik periyot sırasında azalmı olan ATP seviyelerini de restore eder.

Telci ve ark'nın (94) spinal cerrahi geçiren hastalar üzerinde yaptı ı çalı mada magnezyum sülfat genel anesteziye ilave olarak anestezi indüksiyonundan önce 30 mg/kg ve indüksiyondan sonra 10 mg/kg/saat hızda infüzyon ekinde cerrahi bitimine kadar uygulanmı tır. Ba ka bir çalı mada ise indüksiyondan önce 40

mg/kg magnezyum sülfat verildikten sonra hastalara normal salin, 10 mg/kg/saat ve 20 mg/kg/saat hızda magnezyum sülfat infüzyonu uygulanmıştır (95). Her iki çalı mada da anesteziye ilave olarak magnezyum verilmesinin anestezik, analjezik ve kas gev etici ihtiyacını azalttı ı saptanmıştır.

Biz de, bu çalı malarda oldu u gibi magnezyum sülfatı anestezi indüksiyonundan önce 30 mg/kg ve indüksiyondan sonra 10 mg/kg/saat hızda infüzyon ekinde uyguladık. Fakat farklı olarak antioksidan etkisi ve iskemi-reperfüzyondaki inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini ara tırdık.

Kaplan ve ark'nın (96) yaptı ı deneysel çalı mada, tav anlara aortik oklüzyon ve ardından reperfüzyon uygulanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir medikasyon verilmezken magnezyum grubuna 30 dakika süren aortik oklüzyonla beraber magnezyum infüzyonu (0,25 ml/kg/saat Mg₂SO₄ %15) ba lanmıştır ve reperfüzyonun 60 dakikası boyunca devam edilmiştir. Hayvanların nörolojik durumu 24 saatin sonunda de erlendirilmiştir ve kros-klempin altındaki spinal kord segmentinden biyopsiler alınmıştır. Kontrol grubundaki hayv anların hepsi paraplejik olurken, magnezyum grubundaki hayvanlardan 7'si nörolojik olarak iyi durumda, 1 tanesinin zayıf oldu u gözlenmiştir. Doku MDA düzeyleri magnezyum grubunda anlamlı olarak dü ük saptanmıştır ve magnezyum sülfatın spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarında koruyucu olabilece ini saptamıştır.

Bariskaner ve ark'nın (82) yaptı ı deneysel çalı mada, hayvanlar 3 gruba ayrılmıştır. 1. gruba kraniyotomi yapılmıştır fakat iskemi olu turulmamıştır. 2. (tedavi verilmeyen grup) ve 3.grupta (magnezyum sülfat ile tedavi edilen grup) bilateral kommon karotid arterler 60 dakika klempenmiştir. Grup 2'ye salin verilirken, grup 3'e klempin açılmasından sonraki 5 dakika içinde gidecek ekilde juguler ven yoluyla 100 mg/kg dozunda bolus olarak magnezyum sülfat verilmiştir. Klempler açılmadan önce ve reperfüzyonun 60. dakikasında EEG kayıtları alınırken, dokuda laktat ve MDA düzeylerine bakılmıştır. Magnezyum sülfat'ın serebral iskemi sonrasında beyin dokusunda laktat ve MDA düzeylerindeki artı ın supresyonunda ve EEG aktivitesinin iyile tirilmesinde etkili oldu u sonucuna ula mıştır.

Çalı mamızda magnezyum sülfat iskemi olu madan önce intravenöz olarak 15 dakikada gidecek ekilde 30 mg/kg dozda verildi. Turnike uygulanması ile 10 mg/kg/saat infüzyon ekinde verilmeye ba landı; fakat, reperfüzyonda devam

edilmedi. Magnezyum grubunda bazal MDA de erleri ile karıla tırıldı nda, entübasyondan sonra anlamsız bir artma, turnikenin indirilmesinden 5 dakika önce ve 5 dakika sonraki de erlerde ise istatistiksel olarak anlamlı olan azalma saptandı. Reperfüzyonun 20. dakikasında da bazal de erlerin altında seyretti. Magnezyum uygulanan çalı malar arasında alt ekstremitede turnike uygulamasına benzer çalı maya rastlayamadık. Magnezyumla yapılan çalı malardan farklı yöntem uygulamamıza ra men benzer sonuçlara varıldı. Magnezyum grubunda grup içinde anlamlı MDA azalması saptanmasına ra men gruplar arasında anlamlı fark gözlenemedi i için, magnezyumun antioksidan etki sinin farklı yöntem ve dozlarda ara tırılması kanaatine varıldı.

Zhang ve ark. (97), domuzlarda ventriküler fibrilasyonda direkt akım ok (DC) sonrası serbest radikal üretimi ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine magnezyumun etkilerini ara tırdıkları deneysel çalı malarında, 30 J oktan 10 dakika önce 80 mg/dakika magnezyum infüzyonu ba lanmı ve oktan sonra 15 dakika daha devam adılmı tir. Magnezyum verilen ve verilmeyen gruplarda sistolik - diastolik kan basınçları ve kalp hızları arasında önemli bir fark bulunma zken, magnezyum ile ön tedavinin oklar sonrası olu an serbest oksijen radikallerini azalt tı mı ve ok sonrası sol ventrikül kontraktıl fonksiyonunu korudu unu saptamı lardır.

Çalı mamızda magnezyum grubunda, kontrol grubuna göre intraoperatif 10. dakikada SAB'ında, intraoperatif 10. ve 15. dakika da ise kalp hızında bazal de ere göre anlamlı bir azalma saptadık. Turnike uygulanması ile kan basıncı artı ı beklenirken, magnezyumun bu artı ı önledi i görüldü.

Scanlan ve ark. (98) 1-3 hafta öncesinden magnezyum yönünden yeterli ve yetersiz diyet verilen ratlar üzerinde yaptıkları çalı mada, ince barsak iskemi - reperfüzyon modeli olu turmu lardır. Magnezyum yönün den yetersiz diyet alan grupta polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunun ve barsak ve akci erde vasküler geçirgenli in arttı ı, magnezyum eksikli inin inflamasyonu ve oksidatif stresi artırdı ı sonucuna varmı lardır.

Gormu ve ark. (99) 20 adet rat ile yaptıkları deneysel çalı mada kontrol grubuna izotonik salin, çalı ma grubuna magnezyum sülfat (her 100 gram için 0,5 mg) verdikten sonra iskelet kasına 15 dakika iskemi uygulanmı tır. Plazmada IL 8 ve MDA düzeylerine, dokuda ödem, nötrofil infiltrasyonu, eosinofili, striasyon

yoklu u ve nükleolizasyon bakımı tır. Kontrol grubunda IL 8 de erlerinde iskemi öncesine göre yükselme saptanırken, eozinofili ve çizgilenme kaybı çalı ma grubunda daha yüksek bulunmu tur. Histopatolojik olarak , magnezyum infüzyonunun iskemi-reperfüzyonun tetikledi i doku hasarlanmasını önleyemedi ini saptamı lardır.

Çalı mamızda magnezyum grubunda IL 1 düzeylerinde bazal de ere göre entübasyondan sonra ba lamak üzere anlamlı azalma gözlenmekte ve bundan dolayı inflamatuvar yanıtı azaltıcı etki gösterdi i ; fakat, bu etkisinin kontrol grubuna göre belirgin fark göstermedi i kanısına varıldı.

Koroner arter tıkanması sonucu akut miyokard infarktüsü geçirmi hastaların alındı ı çalı mada, 1. gruba reperfüzyondan önce intravenöz ve intrakoroner olarak 4'er mg nikorandil verilm i ve 24 saat boyunca 4 mg/saat infüzyon devam edilm i . 2. gruba reperfüzyondan önce intravenöz magnezyum 10 mmol verilerek 24 saat boyunca da 0,4 mmol/saat infüzyon ile devam edilm i . 3. gruba hiçbir medikasyon verilmemi . Reperfüzyondan sonra ve 3 ay sonra ventrikülografi yapılmı . 2. ve 3. grupta rejyonal duvar hareketlerinde önemli bir de i iklik olmazken, 1 . grupta önemli düzelme saptanmı tır. Nikorandilin erken verilmesiyle kardiyoprotektif etkisinin oldu u, fakat magnezyumun böyle bir etkisinin olmadı ı sonucuna varmı lardır (100).

Clements ve ark'nın (25) yaptı ı bir çalı mada rejyonal anestezi altında turnike kullanılarak total diz artroplastisi yapılan 9 hasta çalı maya a lınmı tır. Hem turnike uygulanan bacak, hem de kar ı baca ın safen veninden turnike uygulanmadan önce, turnike açıldıktan hemen sonra ve 10. dakikada ve cerrahiden 4 saat sonra alınan kan örneklerinde TNF , IL 1 , IL 6, IL 10 düzeylerine bakılmı tır. skemik ekstremitede istatistiksel olarak anlamlı o lmayan bir IL 6 artı ı olurken di er parametrelerde iskemik ve non-iskemik ekstremitede fark saptanmamı tır.

Çalı mamızda ise IL 10'un sistemik düzeylerine bakıldı. Plazma IL 10 düzeylerinin kontrol grubunda bazal de erlere göre entübasyon sonrası dönemden ba lamak üzere anlamlı olarak arttı nı saptadık. Çalı mamızla olan farkın , anestezi yönteminin farklı olmasına ba lı oldu u kanısına vardık.

Turnike uygulanarak diz cerrahisi yapılan bir çalı mada, reperfüzyonun 2.ve 4. saatinde plazmada IL 6 ve 8 düzeylerinin arttı ı tesbit edilmi tir. Fakat , iskemik ekstremitedeki kandan alınan örneklerdeki artı sistemik kan örneklerinde ki artı tan daha fazla bulunurken, IL 1 ve TNF 'nın ise reperfüzyon fazında azaldı ı saptanmı tır (101).

Total diz replasmanı yapılan ve arteriyal kan örne i ve cerrahi bölge sinden lokal kan örne i alınarak sistemik ve lokal sitokin paternine bakılan 10 hasta üzerinde yapılan çalı mada, sistemik ve lokal örneklerde reperfüzyonun 4. saatinde IL 6 düzeyindeki artı saptanırken, lokal kan örneklerindeki artı daha fazla bulunmu tur. Cerrahi ile IL 1 ve TNF düzeylerinde önemli bir de i iklik olmazken, lokal düzeyleri sistemik düzeylerinden yüksek bulunmu tur. Operasyonun sonunda IL 10'un lokal düzeyleri önemli ölçüde azalmı ; fakat, cerrahi boyunca IL 10'un sistemik düzeyleri etkilenmemi tir (102).

Ege ve ark. (103) femoral arter tromboembektomi yapılacak 19 hasta da lokal etki için femoral venden, sistemik etki için radi yal arterden iskemik fazda ve reperfüzyonun 2, 12, 24. saatlerinde kan örnekleri aldıkları çalı malarında, lokal olarak IL 6'nın hızla arttı mı, sistemik kan örne inde ise IL 2 ve IL 6'nın reperfüzyondan sonra arttı mı, IL 1 'da ise de i iklik olmadı mı saptamı lardır.

Çalı mamızda IL 1 'nın sadece sistemik düzeylerine bakıldı. IL 1 düzeylerinin Huda ve ark'nın (101) çalı maları ile benzer ekilde, tüm gruplarda bazal de ere göre entübasyon son rası dönemden ba lamak üzere azaldı ı gözlendi. Bu azalmaların magnezyum grubunda anlamlı oldu u saptandı. Aynı dönem içerisinde gruplar arası kar ıla tırmada fark saptanmadı.

Nitrik oksitin çizgili kas iskemi-reperfüzyon hasarındaki rolü üzerine birçok çalı ma yapılmı tır. Ancak hem NO'in net etkisi, hem de etki mekanizması tam olarak anla ılmamı tır.

Knight ve ark. (104) tarafından yapılan bir çalı mada fare gastroknemiu s kasında iskemi-reperfüzyona (1,5 saat iskemi, 24 saat reperfüzyon) ba lı olarak olu an doku hasarı, ödem ve miyeloperoksidaz aktivitesi nitri k oksit sentaz inhibitörü olan L-NAME (30 mg/kg) ve deksametazon (2,5 mg/kg) tarafından önlenmi ve NO'in zararlı oldu u sonucuna varılmı tır.

ndüklenebilir NO sentaz (NOS) enzimi genetik olarak silinmiş farelerde ve onların kontrollerinde yapılan bir çalışmada, alt ekstremitelerde turnike uygulanarak oluşturulan iskemi-reperfüzyon ile, her iki grupta iskemi-reperfüzyon dönemi (0,50,70,90 dakika iskemi-24 saat reperfüzyon) ile doku nekrozunun arttığı, ancak NOS enzimi genetik olarak silinmiş farelerin hasara karşı daha dirençli olduğu ve NOS'un mast hücrelerinde lokalize olduğu saptanmıştır(105).

Ratlarda testislerde oluşturulan iskemi-reperfüzyon modelinde (5 saat iskemi-1.5 saat reperfüzyon) INOS inhibitörü olan 1400W'nin reperfüzyon fazındaki kan akımını azalttığını, nötrofil ekstrasvazasyonunu ve ödemi önlediğini, NOS kaynaklı NO'nin dokuya zararlı olduğunu saptamışlardır (106).

Tav anlarda oluşturulan alt ekstremitelerde iskemi-reperfüzyon (2,5+2 saat) modelinde femoral arterlerdeki NO konsantrasyonu ölçülmüş ve NO'nin iskemi başında bir tepe yapıp daha sonra azaldığı ve bu azalmanın reperfüzyon fazında doruğa ulaştığı bulunmuştur. Öte yandan S-nitroso-insan-serum-albümini (S-NO-HSA) uygulamasının reperfüzyon fazındaki NO azalmasını düzelttiği ve neredeyse iskemi başlangıcındaki düzeylere çıkardığı görülmüştür. Reperfüzyon sonunda ortaya çıkan mikrovasküler konstriksiyon S-NO-HSA ile geri çevrilmiş, ödemin belirteci olarak kullanılan kas lifleri arası alan reperfüzyon sonrası artmış ve bunun S-NO-HSA ile önlediği, ek olarak azalmış olan mitokondriyal fonksiyonun ve glutatyon düzeylerinin S-NO-HSA tarafından normale getirildiği saptanmıştır (107).

Corbucci ve arkadaşlarının (50), turnike altında çapraz ligament rekonstrüksiyonu girişimi yapılacak hastalarda iskemi öncesi, iskemiden 60 dakika sonra ve reperfüzyonun 20. dakikasında vastus lateralis kasından alınan örneklerde NO, MDA, sitokrom oksidaz düzeylerinin bakıldığı çalışmalarında, NO'nin iskemi ile arttığı ve reperfüzyon ile bazal düzeylerine döndüğü, MDA'nın sadece reperfüzyonda arttığı, sitokrom oksidazın ise iskemi ve reperfüzyon döneminde azaldığı saptanmıştır.

Çalışmamızda NO düzeylerinin kontrol grubunda bazal değerlere göre entübasyondan sonra başlamak üzere tüm dönemlerde anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Propofol ve magnezyum gruplarında ise bazal değerlere göre diğer dönemlerde gözlenen artışların anlamlı olmadığı saptandı.

Sonuç olarak alt ekstremitede turnike uygulanarak ortopedik giri im geçirecek hastalarda desfluran ile genel anestezi uygulamasına ek olarak sedasyon dozlarındaki propofol (ba langıçta 0,2 mg/kg ve sonra 2 mg/kg/saat infüzyon) veya magnezyum (ba langıçta 30 mg/kg ve sonra 10 mg/kg/saat infüzyon) uygulamasının gruplar içerisinde bazal de erlerine göre antioksidan, magnezyum uygulamasının buna ilave olarak inflamatuvar yanıtı azaltıcı etki gösterdi i, fakat bu etkilerinin kontrol grubuna göre belirgin fark göstermedi i kanısına varıldı. Farklı doz ve yöntemlerle bu konuda daha ileri çalı maların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Grace PA. schaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994 ;81:637-647.
2. Klenerman L. The tourniquet in surgery. *J Bone Joint Surg* 1962; 44 -B: 937-943.
3. Tuncali B, Karci A, Tuncali BE, Mavio lu O, Ozkan M, Bacako lu AK, Baydur H, Ekin A, Elar Z. A new method for estimating arterial occlusion pressure in optimizing pneumatic tourniquet inflation pressure. *Anesth Analg* 2006;102:1752-1757.
4. Klenerman L, Biswas M, Hulands GH, Rhodes AM. Systemic and local effects of the application of a tourniquet . *J Bone Joint Surg* 1980;62-B:385-388.
5. Kam PCA, Kavanaugh R, Yoong FFY. The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications. *Anaesthesia* 2001;56:534-545.
6. Anwar AS, Keith S. Eyres. Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1995; 77 -B:250-3
7. Girardis M, Milesi S, Donato S, Raffaelli M, Spasiano A, Antonutto G, Pasqualucci A, Pasetto A. The hemodynamic and metabolik effects of tourniquet application during knee surgery. *Anesth Analg* 2000;91:727-31.
8. Groot Hd, Rauen U. Ischemia-reperfusion injury: Processes in pathogenetic networks: A review *Transplantation proceedings*. 2007;39:481-484.
9. Buja LM. Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol* 2005;14: 170-175.
10. Matejee R, Schulz A, Harbach HW, Uhlich H, Hempelmann G, Teschemacher H. Effects of tourniquet-induced ischemia on the release of proopioidmelanocortin derivaties determined in peripheral blood plasma. *J Appl Physiol* 2004;97:1040-1045.
11. Ng CSH, Wan S, Yim APC. Pulmonary ischemia -reperfusion injury: role of apoptosis. *Eur Respir J* 2005;25:356-363.
12. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia -reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:227-241.
13. Saricao lu F, Dal D, Salman AE, Doral MN, Kılınç K,Aypar Ü. Ketamine sedation during spinal anesthesia for arthroscopic knee surgery reduced the ischemia-reperfusion injury markers. *Anesth Analg* 2005;101:904 -909.
14. Cheng YJ, Chien CT, Chen CF. Oxidative stres in bilateral total knee replacement, under ischaemic tourniquet. *J Bone Joint Surg* 2003;85-B:679-82.

15. Hua HT, Albadawi H, Entabi F, Conrad M, Stoner MC, Meriam BT, Sroufe R, Houser S, LaMuraglia GM, Watkins MT. Polyadenosine diphosphate-ribose polymerase inhibition modulates skeletal muscle injury following ischemia reperfusion. *Arch Surg* 2005;140:344-351.
16. Hughes SF, Hendricks BD, Edwards DR, Bastawrous SS, Roberts GE, Middleton JF. Mild episodes of tourniquet-induced forearm ischaemia-reperfusion injury results in leukocyte activation and changes in inflammatory and coagulation markers. *Journal of Inflammation* 2007;4:1-8
17. Dillon JP, Laing AJ, Chandler JRS, Wang JH, McGuinness A, Redmond HP. Pravastatin attenuates tourniquet-induced skeletal muscle ischemia reperfusion injury. *Acta Orthopaedica* 2006;77:27-32.
18. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, Korthuis RJ. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1998;179:169 -187.
19. Kharbanda RK, Peters M, Walton B, Kattenhorn M, Mullen M, Klein N, Vallance P, Deanfield J, MacAllister R. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation* 2001;103:1624-30.
20. Wakai A, Wang JH, Winter DC, Street JT, O'Sullivan RG, Redmond HP. Tourniquet-induced systemic inflammatory response in extremity surgery. *J Trauma* 2001;51:922-6.
21. Seekamp A, Warren JS, Remick DG, Till GO, Ward PA. Requirements for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in limb ischemia/reperfusion injury and associated lung injury. *Am J Pathol* 1993;143:453 -63.
22. Lu X, Hamilton JA, Shen J, Pang T, Jones DL, Potter RF, Arnold JMO, Feng Q. Role of tumor necrosis factor in myocardial dysfunction and apoptosis during hindlimb ischemia and reperfusion. *Crit Care Med* 2006;34:484-91.
23. Gönül A. Deneysel Omurilik Yaralanmasında Interlökin 10'un Interlökin 1 ve Interlökin 6 Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi Anabilim Dalı, 2007
24. Özcan C, Hasanoğlu A, Gülcüler M. Sepsis ve inflamasyon mediatörleri. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1996;3:374-381.

25. Clementsen T, Reikeras O. Cytokine patterns after tourniquet-induced skeletal muscle ischemia reperfusion in total knee replacement. *The Sc and J Clin Lab Invest* 2007; 1: 1-6.
26. Sharma AK, Fernandez LG, Awad AS, Kron IL, Laubach VE. Proinflammatory response of alveolar epithelial cells is enhanced by alveolar macrophage-produced TNF α during pulmonary ischaemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:105-113.
27. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000;118:503-508.
28. Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, Ballantyne CM, Michael LH, Smith CW, Entman ML. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury. *The Journal of Immunology* 2000;165:2798-2808.
29. Ozyurt E. Dendritik hücreler ve immünoterapi. *Türk Nöroirurji Dergisi* 2006;16:28-30.
30. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-1172.
31. Yerer MB, Aydoğan S. Oksidatif stres ve antioksidanlar. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2000;9:49-53.
32. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82:47-95.
33. Zang W, Wang M, Xie HY, Zhou L, Meng XQ, Shi J, Zheng S. Role of reactive oxygen species in mediating hepatic ischemia-reperfusion injury and its therapeutic applications in liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2007;39:1332-1337.
34. Ozyurt H, Ozyurt B, Koca K, Ozgocmen S. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects rat skeletal muscle against ischemia-reperfusion-induced oxidative stress. *Vascular pharmacology* 2007;47:108-112.
35. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF. Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:1617-1620.
36. Atahan E, Ergun Y, Kuruta EB, Cetinus E, Ergun UG. Ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle is attenuated by zinc aspartate. *Journal of Surgical Research* 2007;137:109-116.

37. Kılınç K. Oksijen radikalleri: üretilmeleri, fksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Dergisi* 1985;10:60-89.
38. Harper ME, Bevilacqua L, Hagopian K, Weindruch R, Rams ey JJ. Ageing, oxidative stres and mitochondrial uncoupling. *Acta Physiol Scand* 2004;182:321 -331.
39. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000;21:361 -370.
40. Hallıwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J* 1987;1:358-364.
41. Wang M, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG, Andrade M, Li D. Lipid peroxidation - induced putative malondialdehyde-DNA adducts in human breast tissues. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1996;5:705-710.
42. Fink SP, Reddy GR, Marnetti LJ. Mutagenicity in *Escherichia coli* of the major DNA adduct derived from the endogenous mutagen malondialdehyde. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:8652-8657.
43. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion - injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *International Journal of cardiology* 2005;100:179-190.
44. Ward DT, Lawson SA, Gallagher CM, Conner WC, Shea -Donohue T. Sustained nitric oxide production via L-Arginine administration ameliorates effects of intestinal ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2000;89:13-19.
45. Kuyumcu A, Düzgün AP, Özmen MM, Besler HT. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksitin rolü. *Ulus Travma Dergisi* 2004;10:149 -159
46. Xia Y, Zweier JL. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide in macrophages. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:6954 -6958.
47. Noronha-Dutra AA, Epperlein MM, Woolf N. Reaction of nitric oxide with hydrogen peroxide to produce potentially cytotoxic singlet oxygen as a model for nitric oxide - mediated killing. *Febs* 1993;321:59-62.
48. Yasmin W, Strynadka KD, Schulz R. Generation of peroxynitrite contributes to ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts. *Cardiovasc Research* 1997;33:422-432.

49. Ferdinandy P, Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *British Journal of Pharmacology* 2003;138:532-543.
50. Corbucci GG, Lettieri B, Damonti V, Palombari R, Arienti G, Palmerini CA. Nitric oxide in ischemic and reperfused human muscle. *Clinica Chimica Acta* 2002;318:79 - 82.
51. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpa a J Med* 1996;27:41-50.
52. White PF, Gladys Romero. Nonopioid intravenous anesthesia in clinical Anesthesia. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK 5. Eds Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2006:687-727.
53. Hui-hua W, Hai-yan Z, Cong-cong C, Xiu-lai Z, Gang C. Propofol attenuation of renal ischemia/reperfusion injury involves heme oxygenase -1. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1175-1180.
54. Lopes PCF, Nunes N, Paula DP, Nishimori CTD, Guerrero PNH, Conceição EDV. Bispectral index in dogs at three intravenous infusion rates of propofol. *Veterinary Anaesth and Analg* 2008;10:1-4
55. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil Anestezik Ajanlar, Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (Çevirenler) 4. Baskı, Ankara, Güne Yayıncılık, 2008: 179-204
56. Kayhan Z. ntravenöz Anestezikler, Klinik Anestezi. 3. baskı, İstanbul, Logos yayıncılık 2004: 99-123.
57. Dershwitz M, Rosow CE. Pharmacology of intravenous anesthetics. Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM *Anesthesiology* 2008; 850-867.
58. Shimony A, Almog Y, Zahger D. Propofol infusion syndrome: a rare cause of multi-organ failure in a man with complicated myocardial infarction. *IMAJ* 2008;10:316-317.
59. Vespasiano M, Finkelstein M, Kurachek S. Propofol sedation: intensivists' experience with 7304 cases in a children's hospital. *Pediatrics* 2007;120:1411-1417.
60. Zed PJ, Abu-Laban RB, Chan WWY, Harrison DW. Efficacy, safety and patient satisfaction of propofol for procedural sedation and analgesia in the emergency department: a prospective study. *Can J Emerg Med* 2007 ;9:421-427.

61. Frank LR, Strode J, Hauff SR, Bigelow SK, Fay K. Propofol by infusion protocol for ed procedural sedation. *American Journal of Emergency Medicine* 2006;24:599 -602.
62. Earts L, Van der Hee R, Dekker I, De Jong J, Langemeijer H, Bast A. The widely used anesthetic agent propofol can replace a tocopherol as an antioxidant. *F ebs* 1995;357:83-5.
63. 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.
64. Kokita N, Hara A, Abiko Y, Arakawa J, Hashizume H, Namiki A. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesth Analg* 1998;86:252-8.
65. Gülçin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem. Pharm. Bull* 2005;53:281 -285.
66. Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999;89: 1050-5.
67. Demiryürek AT, Cinel , Kahraman S ve ark. Propofol and intralipid interact with reactive oxygen species: A chemiluminescence study. *Br J Anaesth* 1998;80:649 -54.
68. Bao Y-P, Williamson G, Tew D, Plumb GW, Lambert N, Jones JG, Menon DK. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth* 1998; 81: 584-589.
69. Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, O'Callaghan -Enright S, Shorten GD. The effects of propofol on neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass grafting in patients with impaired ventricular function. *Br J Anaesth* 2006;97:825-31.
70. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, Niwa Y. . Propofol inhibits human neutrophil functions. *Anesth Analg* 1998;87:695 -700.
71. Kahraman S, Demiryürek AT. Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth Analg* 1997;84:1127-1129.
72. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia - reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anaesth* 2002;49:777-791.

73. He W, Zhang F, Wang S, Chen G, Chen C, Yan M. Postconditioning of sevoflurane and propofol is associated with mitochondrial permeability transition pore. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9:100-108
74. Sayin MM, Özatamer O, Taöz R, Kiliç K, Ünal N. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *Br J Anaesth* 2002;89:242-246.
75. 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 - 985.
76. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Sıvı ve elektrolit dengesizlikleri olan hastalara yakla m. *Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (Çevirenler) 4. Bas kı, Ankara, Güne Yayıncılık, 2008: 662-689*
77. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302-320.
78. Woods KL. Possible pharmacological actions of magnesium in a cute myocardial infarction. *Br J clin Pharmac* 1991;32:3-10.
79. Gupta K, Vohra V, Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during ge neral anaesthesia. *Anaesthesia* 2006; 61:1058-1063.
80. Manuel y Keenoy B, Mooerkens G, Vertommen J, Noe M, Neve J, De Leeuw I. Magnesium status and parameters of the oxi dant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: Effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr* 2000;19:374-82.
81. Korthuis RJ, Grisham MB, Zimmerman BJ, Granger DN, Taylor AE. Vascular injury in dogs during ischaemia-reperfusion: Improvement with ATP-MgCl₂ pretreatment *Am J Physiol* 1998;254:H702-H708.
82. Barı kaner H, Üstün ME, Ak A, Yosunkaya A, Ulusoy HB. Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde levels after cerebral ischemia. *Pharmacology* 2003;68:162-168.
83. Mueller AR, Platz KP, Langrehr JM, Hoffman RA, Nussler AK, Nale snik M, Billiar TR, Schraut WH. The effects of administration of nitric oxide inhibitors during small bowel preservation and reperfusion. *Transplantation* 1994;58:1309-16.

84. Cortas NK , Wakid NW Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36:1440-3.
85. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34:497-500.
86. Durak I, Yurtarslani Z, Canbolat O, Akyol O. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta* 1993; 214:103-10.
87. Kahraman S, Kılınc K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997;78:279-281.
88. Aldemir O, Çelebi H, Çevik C, Düzgün E. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia -reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1221 -5.
89. Arnaoutoglou H, Vretzakis K, Souliotis D, Cambılı M, Galaris D, Papadopoulos G. The effects of propofol or sevoflurane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesth. Belg* 2007;58:3-6.
90. Turan R, Ya murdur H, Kavutcu M, Dikmen B. Propofol and tourniquet induced ischaemia reperfusion injury in lower extremity operations. *Eur J Anaesth* 2007; 24: 185-189.
91. Annecke T, Kubitz JC, Kahr S, Hilberath JM, Langer K, Kemming GI, Rehm M, Bittmann I, Conzen PF. Effects of sevoflurane and propofol on ischemia -reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs. *Br J Anaesth* 2007;98:581-90.
92. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, Lorisomradee S, Broecke PW, Stockman BA, Rodrigus IE, De Hert SG. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006;103:289-96.
93. De Hert SG, Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Bilier IG, Stockmann BA, Rodrigus IE. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42-9.

94. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002;89:594-8.
95. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, Akpir K. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:247-52.
96. Kaplan S, Ulus AT, Tütün U, Aksöyek A, Özgencil E, Sarıta Z, Apaydin N, Pamuk K, Can Z, Sürücü S, Katircio lu SF. Effect of Mg₂SO₄ usage on spinal cord ischemia-reperfusion injury: Electron microscopic and functional evaluation. *Eur Surg Res* 2004;36:20-25.
97. Zhang Y, Davies LR, Martin SM, Bawaney M, Buettner GR, Kerber RE. Magnesium reduces free radical concentration and preserves left ventricular function after direct current shocks. *Resuscitation* 2003;56:199-206.
98. Scanlan BJ, Tuft B, Elfrey JE, Smith A, Zhao A, Morimoto M, Chmielinska JJ, Tejero-Taldo MI, Mak IT, Weglicki WB, Shea-Donohue T. Intestinal inflammation caused by magnesium deficiency alters basal and oxidative stress-induced intestinal function. *Mol Cell Biochem* 2007;306:59-69.
99. Gormu ZI, Ergene N, Toy H, Baltaci AK, Mogulkoc R. Preventive role of magnesium on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury-an experimental study. *Biol Trace Elem Res* 2009;127:183-9.
100. Nameki M, Ishibashi I, Miyazaki Y, Sakai Y, Namikawa S, Kuriyama N, Komiyama N, Tsunoda K, Masuda Y, Komuro I. Comparison between nicorandil and magnesium as an adjunct cardioprotective agent to percutaneous coronary intervention in acute anterior myocardial infarction. *Circ J* 2004;68:192-197.
101. Huda R, Solanki DR, Mathru M. Inflammatory and redox responses to ischaemia-reperfusion in human skeletal muscle. *Clinical Science* 2004;107:497-503.
102. Clementsen T, Krohn CD, Reikeras O. Systemic and local cytokine patterns during total hip surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:535-542.
103. Ege T, Us MH, Sungun M, Duran E. Cytokine response in lower extremity ischaemia/reperfusion. *J Int Med Res* 2004;32:124-131.

- 104.** Knight KR, Zhang B, Morrison WA, Stewart AG. Ischaemia-reperfusion injury in mouse skeletal muscle is reduced by N-nitro-L-arginine methyl ester and dexamethasone. *European J Pharmacology* 1997; 332:273-278.
- 105.** Barker JE, Knight KR, Romeo Rosalind, Hurley JV, Morrison WA, Stewart AG. Targeted disruption of the nitric oxide synthase 2 gene protects against ischaemia/reperfusion injury to skeletal muscle. *J Pathol* 2001;194:109-115.
- 106.** Zhang L, Looney CG, Qi WN, Chen LE, Seaber AV, Stamler JS, Urbaniak JR. Reperfusion injury is reduced in skeletal muscle by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *J Appl Physiol* 2003;94:1473-1478.
- 107.** Hallström S, Gasser H, Neumayer C, Fögl A, Nanobashvili J, Jakubowski A, Huk I, Schlag G, Malinski T. S-Nitroso human serum albumin treatment reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle via nitric oxide release. *Circulation* 2002;105:3032-3038.

6. ÖZGEÇM

1972 yılında Kahramanmara 'ın Elbistan ilçesinde do dum. İlk, orta, lise eğitimi Adana da tamamladıktan sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ni bitirdim. Mersin ve Hatay'da pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra 2005 yılında ihtisasa başladım. Evli ve 1 çocuk annesiyim.