

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ANESTEZİ UYGULAMALARININ SERUM SELENYUM, BAKIR, ÇİNKO,
DEMİR SEVİYESİ VE ANTİOKSİDAN KAPASİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Mehmet AKIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hilal AYOĞLU

ZONGULDAK
2013

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ANESTEZİ UYGULAMALARININ SERUM SELENYUM, BAKIR, ÇİNKO,
DEMİR SEVİYESİ VE ANTİOKSİDAN KAPASİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Mehmet AKIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hilal AYOĞLU

ZONGULDAK
2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başığı : Anestezi Uygulamalarının Serum Selenyum, Bakır, Çinko, Demir Seviyesi ve Antioksidan Kapasite Üzerine Etkileri

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Mehmet AKIN

Tez Savunma Tarihi : 16/01/2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hilal AYOĞLU

Doç. Dr. Hilal AYOĞLU
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Raşan Dilek OKYAY
Üye

Yrd. Doç. Dr. Gamze KÜÇÜKÖSMAN
Üye

UYGUNDUR
18/03/2013

Prof. Dr. Mustafa AYDN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde büyük katkısı bulunan, verdiği güven ve gösterdiği sonsuz hoşgörülü yaklaşımı ile her konuda desteğini esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN'a içtenlikle teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince gerek bilgi, emek ve deneyimleriyle, gerekse sonsuz hoşgörü, sabır ve desteği ile bana yol gösteren, mesleğimi sevdiren ve saygı duymamı sağlayan, tez çalışmamı başından beri yakından takip edip bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez hocam Sayın Doç. Dr. Hilal AYOĞLU'na içtenlikle teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, eğitimime değerli katkıları bulunan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Dilek OKYAY'a, Doç. Dr. Serhan YURTLU'ya, Doç. Dr. Volkan HANCI'ya, Yrd. Doç. Dr. Gamze KÜÇÜKOSMAN'a, Yrd. Doç. Dr. Özcan PİŞKİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamın istatistiksel olarak planlanması ve analizinde katkıda bulunan Doç. Dr. Ferruh Niyazi AYOĞLU'na, toplanan numunelerin çalışılmasında katkıda bulunan Doç. Dr. Murat CAN ve ekibine teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, eğitimim boyunca acı tatlı birçok anıyı paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameliyathane ve yoğun bakım ekibine teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim aileme;

Varlığıyla yaşamıma anlam katan beni daima destekleyen sevgili eşim Dr. Hanife AKIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimi, hayatımın anlamı, aydınlığı ve rengi olan canım kızım Ece Ahsen'e armağan ediyorum.

Dr. Mehmet AKIN

Zonguldak, 2013

ÖZET

Akın M., Anestezi uygulamalarının serum selenyum, bakır, çinko, demir seviyesi ve antioksidan kapasite üzerine etkileri. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tezi. Zonguldak 2013.

Bu çalışmada genel anestezi idamesinde sevofluran, desfluran ve propofol uygulamalarının serum selenyum (Se), bakır (cu), çinko (Zn), demir (Fe) seviyeleri ve malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GPx) ölçümleri ile antioksidan kapasite üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Genel anestezi altında turnike uygulanacak tek taraflı alt ekstremitte cerrahisine girecek ASA I-III risk grubunda 18 yaş üstü 60 hastaya operasyondan 30 dakika önce 0.07 mg/kg intramüsküler midazolam premedikasyonu uygulandı. Operasyon odasında rutin monitörizasyondan sonra damar yolu açıldı. Bazal serum Se, Cu, Zn, Fe, MDA ve GPx seviyelerini tespit için kan örneği alındı. Anestezi indüksiyonunda 2-2.5 mg/kg propofol, 1 mg/kg lidokain ve 0.6 mg/kg rokuronyum intravenöz (iv) uygulandı. Randomize üç eşit gruba ayrılan olguların anestezi idamesinde % 50:50 O₂:N₂O 4L/dk taşıyıcı gaz altında Grup S'ye 1 MAC sevofluran, Grup D'ye 1 MAC desfluran, Grup P'ye % 50:50 O₂:hava 4L/dk taşıyıcı gaz altında 6 mg/kg/saat propofol ve 1 mcg/kg/saat fentanil infüzyonu iv uygulandı. Entübasyonu takiben opere edilecek ekstremitte eleve edildikten sonra Esmarch bandajı ile sarılarak, 300 mmHg basınçta turnike uygulandı. İntraoperatif arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı değerlerinde bazal değerlerin % 20 ve üzeri artış olursa 50 mcg fentanil iv uygulanması planlandı. Hastaların demografik verileri, operasyon ve turnike süreleri, kullanılan fentanil miktarları, kanama ve verilen kan miktarları kaydedildi. Postoperatif 0, 24, ve 48. saatlerde serum selenyum, bakır, çinko, demir, MDA ve GPx seviyelerinin tespiti için yeniden kan örnekleri alındı. İstatistiksel değerlendirme sonucunda Grup S ve P'de oksidatif stres belirteçlerinden MDA seviyelerinin postoperatif 48.saatte bazal değerlere göre azaldığı ve antioksidan durum belirteçlerinden GPx seviyelerinin bazal değerlere göre arttığı, Grup D'de ise değişmediği gözlemlendi. Eser elementlerden selenyumun Grup S'de postoperatif 0. ve 48.saatlerde, Grup P'de 24. ve 48. saatlerde, çinkonun Grup D'de 24. saatte ve Grup P'de 24.ve 48.saatlerde, demirin her üç grupta da postoperatif 24. ve 48. saatlerde azaldığı, bakırın ise her 3 grupta da bazal değere göre değişmediği gözlemlendi.

Çalışma sonunda MDA ve GPx belirteçleri dikkate alındığında propofol ile genel anestezi idamesinin oksidatif strese karşı antioksidan sistemi aktive ettiği ve antioksidan sistemin kullanımına bağlı olarak Se ve Zn seviyelerini azalttığı, sevofluran ile genel anestezi idamesinin oksidatif strese karşı antioksidan sistemi aktive ettiği ve antioksidan sistemin kullanımına bağlı olarak Se seviyelerini azalttığı, desfluran ile genel anestezi idamesinin oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine bir etkisi olmadığı ve dolayısıyla eser element seviyelerini değiştirmediği, ancak her üç yöntemin de serum Fe seviyelerini azalttığı kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan kapasite, MDA, GPx, selenyum, bakır, çinko, demir, sevofluran, desfluran, propofol, fentanil.

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından (2011-20-00-05) no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ABSTRACT

Akın M. The Effects of Anesthesia Practices on Serum Levels of Selenium, Copper, Zinc, Iron and Antioxidant Capacity. Bülent Ecevit University, Thesis of Anesthesia and Reanimation. Zonguldak 2013.

In this study, we aimed to investigate the effects of sevoflurane, desflurane and propofol applications in general anesthesia on antioxidant capacity which is measured by malondialdehyde (MDA), glutathion peroxidase (GPx) and serum levels of selenium (Se), copper (Cu), zinc (Zn) and iron (Fe). Intramuscular midazolam premedication of 0.07 mg/kg was administered 30 minutes before the operation to 60 patients over 18 years old who had been in ASA I-III risk group and who would have unilateral lower extremity operation which would be performed with tourniquet under general anesthesia. Intravenous access was applied after monitoring in the operation room. Blood specimen was collected to determine the baseline serum levels of Se, Cu, Zn, Fe, MDA and GPx. Anesthesia was induced with 2-2.5 mg/kg propofol, 1 mg/kg lidocaine and 0.6 mg/kg rocuronium intravenously (iv). In the maintenance of anesthesia of the cases which were separated into three equal groups; under carrier gas of 50:50% O₂:N₂O 4 L/min, 1 MAC sevoflurane was administered to group S and 1 MAC desflurane to group D; and under carrier gas of 50:50% O₂:air 4L/min 6 mg/kg/h propofol and 1 mcg/kg/h fentanyl infusion were administered to group P. Following the intubation, the extremity which would be operated was elevated and covered with Esmarch bandage and tourniquet was applied under 300 mmHg pressure. It was planned to administer 50 mcg fentanyl intravenously even if 20% increase would be observed in baseline values of intraoperative arterial blood pressure or heart rate levels. The demographic data of the patients, operation and tourniquet durations, amount of fentanyl used, amounts of bleeding and blood transfused were recorded. At postoperative 0th, 24th and 48th hours, blood specimens were collected again to determine serum levels of selenium, copper, zinc, iron, MDA and GPx. As a result of statistical analysis, it was observed that in group S and P, levels of MDA, a marker of oxidative stress, were decreased at postoperative 48th hour and levels of GPx, a marker of antioxidant situation, were increased in comparison to baseline levels but no changes were observed in group D. Among the trace elements; decrease in selenium levels at

postoperative 0th and 48th hours in group S and at 24th and 48th hours in group P, decrease in zinc levels at 24th hour in group D and at 24th and 48th hours in group P, decrease in iron levels at 24th and 48th hours in all groups and no changes in copper levels in all groups were observed.

At the end of the study, according to the markers of MDA and GPx, it was concluded that maintenance of general anesthesia with propofol activated the antioxidant system against oxidative stress and reduced selenium and zinc levels according to use of antioxidant system; maintenance of general anesthesia with sevoflurane activated the antioxidant system against oxidative stress and reduced selenium levels according to use of antioxidant system; and maintenance of general anesthesia with desflurane had no effects on oxidative stress and antioxidant system and thus did not change trace element levels; however, all of three methods reduced iron levels.

Keywords: Antioxidant capacity, MDA, GPx, selenium, copper, zinc, sevoflurane, desflurane, propofol, fentanyl.

This study was supported by Bülent Ecevit University Research Fund in scope of project with number of (2011-20-00-05).

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ.....	xii
GRAFİK DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	4
2.1.1. Serbest Radikaller.....	4
2.1.2. Serbest Oksijen Radikalleri.....	4
2.1.3. Oksidatif Stres	8
2.1.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücrelere Olan Zararlı Etkileri	9
2.2. İskemi Reperfüzyon	10
2.2.1. Turnikenin Gelişimi ve Uygulanması.....	10
2.2.2. Turnikeye Bağlı Komplikasyonlar	10
2.2.3. İskemi / Reperfüzyon Hasarı.....	11
2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	12
2.3.1. Antioksidanlar ve Sınıflandırılması.....	12
2.4. Selenyum ve Biyolojik Önemi.....	16
2.4.1. Absorbsiyon, Metabolizma ve Atılım	18
2.4.2. Selenoproteinler ve Fonksiyonları.....	19
2.4.3. Selenyum Eksikliği İle İlişkili Bazı Klinik Durumlar	20
2.5. Çinko ve Biyolojik Önemi.....	20
2.5.1. Absorbsiyon, Metabolizma ve Atılım	21
2.5.2. Çinkonun Fizyolojisi	22
2.5.3. Çinkonun Antioksidan Özellikleri.....	22
2.5.4. Çinko Eksikliği İle İlişkili Bazı Klinik Durumlar	23

2.6. Demir ve Biyolojik Önemi	24
2.6.1. Absorbsiyon, Metabolizma ve Atılım	24
2.6.2. Demirin Antioksidan Özelliği	25
2.6.3. Demir Eksikliği İle İlişkili Bazı Klinik Durumlar	26
2.7. Bakır ve Biyolojik Önemi.....	27
2.7.1. Absorbsiyon, Metabolizma Ve Atılım.....	27
2.7.2. Bakırın Antioksidan Özellikleri	27
2.7.3. Bakır Eksikliği İle İlişkili Bazı Klinik Durumlar	29
2.8. Sevofluran.....	29
2.8.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	29
2.8.2. Sevofluran ve Oksidatif Stres.....	30
2.9. Desfluran	31
2.9.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	31
2.9.2. Desfluran ve Oksidatif Stres	32
2.10. Propofol	33
2.10.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	33
2.10.2. Propofol ve Oksidatif Stres	34
2.11. Azot Protoksit (N ₂ O).....	35
2.11.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	35
2.11.2. Klinik Uygulama	35
2.11.3. Azot Protoksit ve Oksidatif Stres	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. EKLER	89
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	89

KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
MDA	: Malondialdehid
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
ROS	: Reaktif Oksijen Bileşikleri
RNS	: Reaktif Azot Bileşikleri
SOD	: Süperoksid Dismutaz
CAT	: Katalaz
GSH	: Glutasyon
Se	: Selenyum
Cu	: Bakır
Zn	: Çinko
Fe	: Demir
Mn	: Mangan
Co	: Kobalt
O ₂	: Oksijen
H ⁺	: Hidrojen
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
GST	: Glutasyon S Transferaz
G-Red	: Glutasyon Redüktaz
GSSG	: Okside Glutasyon
Txn-Red	: Tioeredoxin Redüktaz
SH	: Sülfidril
N ₂ O	: Azotprotoksit
NO	: Nitrikoksit
r-SOD	: Rekombinant SOD
Na	: Sodyum
Ca	: Kalsiyum
Dk	: Dakika
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
TBARS	: Tiyobarbitürik Asit Reaktif Madde
MAC	: Minimum Alveoler Konsantrasyon

OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
PO ₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
SpO ₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
ort ±SS	: Ortalama Standart Sapma
İv	: İntravenöz
T1	: Preoperatif
T1	: Preoperatif
T2	: Postoperatif 0. saat
T3	: Postoperatif 24.saat
T4	: Postoperatif 48.saat

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. ROS Kaynakları.....	5
Tablo 2. ROS ve RNS Bileşikleri.....	6
Tablo 3. Selenoproteinler ve İşlevleri.....	19
Tablo 4. Çalışma Gruplarının Demografik Verileri ve ASA Risk Sınıflaması. BMI: Vücut Kitle indeksi (ort ±SS).....	43
Tablo 5. Gruplara Ait Operasyon ve Meslek Çeşidi, Madencilik Öyküsü, Sigara ve Alkol Kullanımı.	44
Tablo 6. Gruplarda Tüketilen Tramadol Miktarları (mg) (ort ±SS).	44
Tablo 7. Gruplara Ait Operasyon ve Turnike Süreleri, İntraoperatif Kanama Miktarı, Verilen Kan Miktarları, İntraoperatif Ek İlaç, Postoperatif Ek Sorun Dağılımları (ort ±SS).	45
Tablo 8. Grupların Serum Selenyum Değerleri (µg/L) (ort ±SS).	46
Tablo 9. Grupların Serum Bakır Değerleri (µg/dL) (ort ±SS).	47
Tablo 10. Grupların Serum Çinko Değerleri (µg/dL) (ort ±SS).....	48
Tablo 11. Grupların Serum Demir Değerleri (µg/dL) (ort ±SS).	49
Tablo 12. Grupların Serum GPx Değerleri ((U/L) (ort ±SS).	50
Tablo 13. Grupların Serum MDA Değerleri (µmol/L) (ort ±SS).....	51

GRAFİK DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 1. Tüketilen Tramadol Miktarı.	44
Grafik 2. Serum Selenyum Değerleri.....	46
Grafik 3. Serum Bakır Değerleri.	47
Grafik 4. Serum Çinko Değerleri.....	48
Grafik 5. Serum Demir Değerleri.	49
Grafik 6. Serum Gpx Değerleri.	50
Grafik 7. Serum MDA Değerleri.	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi uygulamalarında amaç, anesteziyi etkin bir şekilde oluştururken organizmaya zarar verecek koşulları en alt düzeye çekmektir (1). Genel anestezi sırasında anestezi ve cerrahiye bağlı stres ile immünolojik savunma mekanizmaları bozulabilmekte, makrofajlar inflamatuvar reaksiyonu indükleyerek inflamasyon mediyatörleri ile serbest oksijen radikallerinin ortama salınmasına yol açmaktadır. Bu radikaller ise lipid peroksidasyonu ile hücresel hasara neden olabilmektedir (2, 3). Normal süreçte redoks dengesinin yürütülebilmesi için artan serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve meydana getirdiği hasarı önlemek amacı ile vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen koruyucu savunma mekanizmaları aktive olmaktadır (4, 5). Bu dengenin bozulması oksidatif stresle sonuçlanabilmektedir (6).

Ekstremitte cerrahisinde kanamayı azaltmak amacı ile turnike kullanılmakla birlikte, turnike uygulamasına bağlı serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu iskemi reperfüzyon hasarının varlığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (7). Turnikenin indirilmesini takiben oksijenlenmiş kanın birikimi ile ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri, hücre membranının lipid peroksidasyonu sonucu hücresel yapıyı bozarak MDA gibi toksik metabolitlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (8). Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda turnikeye bağlı iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde serbest radikallerin azaltılması amacı ile immünsüpresifler, kortikosteroidler, anestezik ajanlar, çeşitli anestezi yöntemleri ve antioksidanların kullanımı araştırılmıştır (9-12).

Serbest radikallerin ömrü oldukça kısadır. Direkt olarak elektron spin rezonans ve spin trapping metodlarla ölçülebilir. Bu metodlar yerine serbest radikallere bağlı oluşan ürünlerin ölçümü daha pratik ve kolaydır (12-15). Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda oluşan lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi ile gelişen MDA, oksidatif hasarın sistemik dolaşımda düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstergesi ve iskemi-reperfüzyon hasarının belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (16).

Reaktif oksijen bileşiklerinin (reaktif oksijen substratları - ROS) oluşturduğu doku hasarlanmasına karşı vücutta GPx, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimler savunma mekanizması olarak rol almaktadır (5). Bu

enzimlerin aktiviteleri, serbest radikallerin sentezi ve yıkılım hızına, beslenme ve eser elementlerin [Se, Zn, Cu, Fe, mangan (Mn)] durumuna bağlıdır. SOD maksimum etkinlik için Cu, Zn ve Mn; GPx Se; CAT ise Fe gibi geçiş metallerinin kofaktörlüğüne ihtiyaç duyar (17). Antioksidan sistemlerde eser elementler serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde kofaktör-anahtar rol oynamaktadır (18-20).

Serbest radikallerin oluşturduğu hastalıklarda hasarlanma öncesi eser elementlerin takviyesinin mortalite ve morbiditeyi olumlu yönde etkileyebildiği gösterilmiştir (21, 22). Bazı kanserler ve kronik hastalıklar ile kan Se ve GPx aktivitesinin düşük düzeyleri arasında bir ilişkinin varlığı da bildirilmiştir (23, 24).

Anestezik ajanların oksidatif stres ve antioksidan kapasiteye etkilerinin farklı düzeylerde olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2, 25, 26). Volatil anesteziklerin antioksidan savunma mekanizmalarını azaltarak, proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu indükleyerek, inflamatuvar mediatörlerin ve süperoksid anyonlar gibi serbest radikallerin salınımına neden olarak oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtı indüklediği gösterilmiştir (27-31). Genel anestezinin makrofajlarda inflamatuvar reaksiyonu baskılayan savunma mekanizmasını bozabildiği gibi antioksidan etkiye de sahip olabileceği belirtilmiştir (32-35).

Genel anesteziklerden propofolün antioksidan aktiviteye neden olduğu, serbest oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlayarak çeşitli avantajlara neden olabileceği belirtilmiştir (36). Propofole maruz kalan deney hayvanlarında serum MDA seviyelerinin azaldığı, desflurana maruz kalanlarda ise MDA seviyelerinin daha yüksek olduğu, sevofluranın ise serbest oksijen radikali oluşturmadığı gösterilmiştir (25). Sıvacı ve ark. (26) desfluran ile anestezik uygulamasının sevoflurana oranla MDA seviyelerini ve serbest oksijen radikallerini daha fazla arttırdığını belirtmişlerdir.

Anestezik ajanlar oksidatif stresi tetiklerken, serum eser elementlerinde azalmaya neden olabilmektedir (37). Pasif atık sistemi olan ameliyathanelerde kronik olarak anestezik gazlara maruz kalanlarda SOD ve GPx antioksidan enzimleri ile bunların kofaktörü Se, Cu ve Zn düzeyleri hastanenin diğer bölümlerinde çalışan ve anestezik gazlara maruz kalmayan personele göre düşük bulunmuş ve kronik olarak anestezik gazlara maruz kalmanın, antioksidan enzim sistemini etkilediği bildirilmiştir (38).

Çalışmamızda turnike kullanılacak ekstremite operasyonu planlanan hastalarda üç farklı genel anestezi uygulamasının (sevofluran, desfluran ve propofol) eser elementler, oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine etkilerini serum Se, Cu, Zn, Fe, MDA ve GPx seviyelerini ölçerek araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

2.1.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller en dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren kararsız, reaktif moleküllerdir. Canlı hücrelerde normal süreçte fizyolojik miktarlarda üretilir. Aşırı oluştuklarında hücre ve doku hasarına neden olurlar (39, 40). Etkileri antioksidan yeteneği olan enzim veya moleküller tarafından engellenir (41).

Serbest radikaller biyolojik sistemde travma, infeksiyon, inflamasyon gibi immün sistemin aktive olduğu durumlarda, iskemi-reperfüzyon doku hasarında, yüksek konsantrasyonda oksijen (O₂) kullanımında aşırı miktarda oluşur (42-44).

Sepsis, adult respiratuvar distres sendromu, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, astım, bronkopulmoner displazi, erken yaşlanma, kanser, ateroskleroz, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson) gibi birçok hastalıkların etyopatogenezinde serbest radikaller suçlanmaktadır (45-50).

Lipooksijenaz, aminoasit oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, prostoglandin sentaz gibi birçok enzim sistemi serbest radikal oluşturabilir (51).

2.1.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati öneme sahip oksijen, yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde gerçekleşen enzim inhibisyonları ve oluşan oksijen radikalleriyle toksik etki yapabilmektedir (18, 52). Hücrelerin oksijen tüketmesi ve ROS üretmesi, oluşan ilk aerobik hücre ile başlamıştır. Hücre içi reaksiyonlar indirgenme-yükseltgenme şeklinde gerçekleşmektedir. Oksijen bilinen en potent oksidandır. Hücre içi oksidasyon, oksitleyici ajandan hücresel bir moleküle elektron transferi ile gerçekleşir ve bu reaksiyonlar serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Serbest radikaller eşleşmemiş elektron içeren atomlar, moleküller veya iyonlardır. ROS yapılarında oksijen bulunduran organik veya inorganik serbest

radikaller veya peroksitlerdir, reaktif azot bileşikleri (RNS) ise yapısında oksijen ve azot bulunduran ve nitrik oksit kaynaklı serbest radikaller veya peroksitlerdir. Bunlar da yüksek reaktiviteye sahiptir ve oksidatif reaksiyonlarda yer alabilirler (53, 54). ROS kaynakları Tablo 1’ de gösterilmiştir (3, 18).

Tablo 1. ROS Kaynakları.

I - Normal biyolojik işlemler
1 - Oksijenli solunum
2 - Katabolik ve anabolik işlemler
II - Oksidatif stres yapıcı durumlar
1 - İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite - intoksikasyon
2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi
a-) İnhale edilenler
b-) Alışkanlık yapan maddeler
c-) İlaçlar
3 - Oksidan enzimler
a-) Ksantin oksidaz
b-) İndolamin dioksigenaz
c-) Triptofan dioksigenaz
d-) Galaktoz oksidaz
e-) Siklooksigenaz
f-) Lipooksigenaz
g-) Monoamino oksidaz
4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
5 -Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelyal hücreler)
6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar
7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara
III - Yaşlanma süreci

ROS ve RNS bileşikleri Tablo 2’de özetlenmiştir (48, 55-57).

Tablo 2. ROS ve RNS Bileşikleri.

Oksidan	Sembolü	Oluşumu ve Tanımı
Moleküler oksijen	O ₂	Dioksijen gazın en sık rastlanan formudur.
Singlet oksijen	¹ O ₂ , ¹ Δ	Oksijenin diamagnetik halidir. Fotoinhibisyon veya UV radyasyonla ortaya çıkar. Hidrojen trioksidin dekompozisyonu veya H ₂ O ₂ ’in hipokloritle reaksiyonu sonucu oluşur. Oda sıcaklığında saatlerce stabildir. LDL kolesterolü oksitler ve kardiyovasküler sorunların ortaya çıkması ile ilişkilidir.
Ozon	O ₃	UV radyasyon veya stratosferdeki deşarj ile ortaya çıkar. Fosil yakıtların yakılması veya troposferdeki UV radyasyon nedeniyle de oluşabilir.
Süperoksit Anyonu	O ₂ ⁻	O₂ + e⁻ → O₂⁻ Otooksidasyon ve fotooksidasyon reaksiyonları, fagositik hücre aktiviteleri, apoptozda O ₃ ve OH arası reaksiyonlar, ksenobiyotiklerin oksidasyonu ve elektron transport zinciri sonucu ortaya çıkan oksijenin tek elektron redüksiyon durumudur. Diğer reaktif oksijen türlerine göre daha az reaktiftir; lipidlere penetre olamaz, ancak transiyon metalleri ile etkileşir. Eğer mitokondride tam olarak degrade edilemezse, elektron transport zincirindeki demir-kükürt merkezlerinin inaktive olmasına yol açar. Bu olay da mitokondrinin çalışmamasına ve hücrenin apoptoza gitmesine neden olur. SOD ile dismutasyona uğrar ve H ₂ O ₂ oluşmasına neden olur. Ayrıca metallerce katalizlenen reaksiyonlarda OH oluşmasında prekürsör görevi yapar.

Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂	$2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ Peroksizomlarda spontan olarak oksijenin direkt olarak indirgenmesi veya O ₂ 'in dismutasyonu sonucu oluşan oksijenin iki elektron durumudur. Diğer peroksitlere göre reaktif olmamasına karşılık biyolojik membranları kolaylıkla aşar, lipidlerde çözünür. Hücredeki fosfolipid, karbonhidrat, amino asit, metalloprotein ve DNA'yı hedef alıp Fenton reaksiyonu aracılığıyla hasarlarına yol açar. Diğer ROS türleri kadar aktif olmasa da karsinogenez gelişiminde önemli bir rolü vardır, çünkü hücrede özellikle çekirdekte hasara neden olur. CAT, GPx peroksiredoksinler tarafından moleküler oksijene dönüştürülür.
Hidroksil radikali	OH	$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow OH + OH^+$ (Fenton Reaksiyonu) $O_2^- + H_2O_2 \rightarrow OH + OH^+ + O_2$ (Haber Weiss Reaksiyonu) . OH radikalinin çoğu vücutta geçiş metalleri (Fe, Cu, Co, Ni) tarafından Fenton reaksiyonu ile oluşturulur. Ortamda sadece az miktarda ferröz demir olması bu reaksiyonun gerçekleşmesine yeterlidir. Ayrıca, H ₂ O ₂ 'in O ₂ ⁻ ile Haber Weiss reaksiyonuna girmesi sonucu ve peroksinitritin dekompozisyonu sonucu oluşur. Oksijenin üç elektron durumudur. Çok reaktiftir ve birçok sellüler bileşeni hedef alır. ROS tarafından oluşturulan hasarların çoğundan OH sorumludur. Çok stabil bir elektron yapısı vardır.
Organik hidroperoksit	ROOH	Lipid ve nükleobazlar gibi hücrel bileşenlerde gerçekleşen radikal reaksiyonlar sonucu ortaya çıkar.
Alkoksil ve peroksil radikalleri	RO ve ROO	Oksijen merkezli organik radikaldir. Oksijen varlığında çift bağlara radikal eklenmesi ve hidrojen çıkışı ile oluşur. Lipid formları lipid peroksidasyon reaksiyonlarına katılmaktadır.
Hipokloröz asit	HOCl	H ₂ O ₂ 'den miyeloperoksidaz ile oluşturulur. Lipidde çözünür ve çok reaktiftir. Tiyol grupları, amino grupları ve methionin gibi protein bileşenlerini oksitler.

2.1.3. Oksidatif Stres

Oksidatif fosforilasyon sonucu veya ksantin oksidaz, fumarat redüktaz, aspartat oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve Sitokrom P450 enzimleri ile gerçekleşen reaksiyonlar sonucu oluşan ROS veya RNS bileşiklerini hücreler sahip oldukları enzimlerle ve antioksidan öğelerle indirgerler. Bu durum, organizmanın belirli bir redoks dengesini oluşturmasını sağlar (53, 54).

Hücresin normal redoks durumu bazı durumlarda bozulur. Oksidatif stres ROS'ın üretimi/varlığı ile biyolojik sistemin bunları detoksifiye etmesi ve oluşturdukları hasarı onarması arasında bir dengesizlik oluşması ile ortaya çıkar. Bu durumda hücrenin indirgeme potansiyeli bozulmuş, hasara uğramış veya doyumluğa ulaşmış ve glutatyon (GSH) gibi hücrenin indirgemeyi sağlayan öğeler baskılanmış olabilir. Bu dengesizlik sonucu oluşan peroksitler ve serbest radikaller hücrenin proteinlere, lipidlere ve DNA'ya hasar verir (58, 59).

Oksidatif stresin büyüklüğü hücrenin indirgeme mekanizmalarında ortaya çıkan değişimlerin boyutuna bağlıdır. Eğer hücre ortaya çıkan değişimlerin düzelmesini sağlayabiliyorsa ve normal haline geri dönebiliyorsa hücrede hasar ya görülmez ya da küçük bir hasar ortaya çıkar. Ancak hücre onarımı sağlayamıyorsa ve ATP depleasyonu da varsa hücre ölümü gerçekleşir. Hasar orta düzeyde ise, hücre apoptoza gider; hasar büyükse nekroz gerçekleşir (60, 61). Örneğin astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve aterosklerozda ROS üretimi ve uzaklaştırılması arasındaki dengesizliğin etkili olduğu gösterilmiştir (62, 63).

Oksidatif stresin patolojik durumların nedeni mi olduğu veya patolojik durumlar nedeniyle mi ortaya çıktığı tartışmalı bir konudur (64).

Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle moleküllerden hidrojen (H^+)'in uzaklaştırılmasıyla başlar. Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara içimi, radyasyon gibi çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilirler (65).

2.1.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücrelere Olan Zararlı Etkileri

Serbest radikaller; hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar. Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler. DNA'yı tahrip ederler. Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar. Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler. Hücrenin potasyum kaybını, trombosit agregasyonunu arttırırlar. Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar. Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (18, 66).

ROS'ları çeşitli hücreyel organelleri ve enzim sistemini etkileyebilirler. Antioksidan enzim sistemlerinin ve diğey çeşitli sitozolik enzimin ve kofaktörünün inhibisyonuna ve antioksidanların depleksiyonuna neden olabilirler. Hücre membranındaki kanalların inhibisyonuna ve hücreyel iyonik dengenin bozulmasına, hücreyel kalsiyum dengesizliklerine, mitokondrilerde disfonksiyona ve enerji depleksiyonuna yol açabilirler. Ayrıca lipid peroksidasyonu ve nitrasyonun artmasına ve buna bağılı yağ asitlerinin oksidasyonuna ve nitrasyonuna, membran destabilizasyonuna ve proteinlerde tiyol modifikasyonlarına yol açarlar. En önemlisi de DNA hasarına neden olarak sonuçta genotoksik hasara ve hücre ölümüne yol açabilirler (67, 68).

Hücre membranı doymamış yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile oksidasyonu sonucu lipid peroksidasyonu oluşur (5). Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin doymamış yağ asitlerinin metilen grubundan bir hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini oluşturur. Peroksidikal, elektronları ve diğey duyarlı yağ asitlerini alarak lipid radikal ve lipid hidroperoksitleri oluşturur. Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunu hızlandırır (18). Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden MDA iskemi-reperfüzyon belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (69, 70).

2.2. İskemi Reperfüzyon

2.2.1. Turnikenin Gelişimi ve Uygulanması

Plastik cerrahi ve ortopedik cerrahide turnike uygulaması standart işlem haline gelmiştir. Bu teknikle kanama önemli derecede azaltılmakta, transfüzyon ihtiyacı sınırlanmakta, cerrahi için iyi bir görüş alanı sağlanmakta ve ameliyat süresi kısaltılmaktadır (1).

Turnike ilk olarak eski Roma döneminde amputasyon sırasında kanama kontrolü amacıyla kullanılmıştır. “Tourner” kelimesinden türetilen turnike ilk kez 1718 yılında Jean Louis Petit tarafından ifade edilerek burgu şeklinde çalışan turnike geliştirilmiştir (71). 1873’te Johann Friederich Von Esmarch turnike gibi kullanılan ekstremiteye tekrar tekrar sarılan lastik bir bandaj olan Esmarch bandajını, 1904’te Cushing pnömatik turnikeyi kullanmışlardır (71).

2.2.2. Turnikeye Bağlı Komplikasyonlar

Turnikelerin yeni geliştirilen otomatik cihazlar da dahil olmak üzere minör ve/veya majör komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir (71, 72). Turnikeye bağlı ciddi komplikasyonlar nadir görülmekle birlikte morbiditesi yüksek olan bir uygulamadır (73, 74). Turnike kullanılmasıyla ciddi ağrı, sempatik aktivitede artış ve sistemik arteriyel kan basıncında sürekli artış saptanır (71, 72). Bruner, turnike sonrası gelişen zayıflık, sertlik, ödem ve ağrıyla seyreden klinik tabloyu ‘‘post-turnike sendromu’’ olarak adlandırmıştır. Turnike açıldıktan sonra şiş, katı ve soluk bir ekstremitede aynı zamanda güçsüzlük olması ancak paralizi görülmemesi ile karakterizedir. Etiyolojide turnike sonrasında oluşan ödem rol oynar ve 1-6 haftada normale döner (75). Turnike kalktığında iskeminin tek başına neden olduğu iskelet kası bozulmasından çok daha şiddetli hücre bozulması gözlenmiştir (76). Ayrıca turnike kullanımı hemodinamik değişiklikler, ağrı, metabolik değişiklikler, arteriyel tromboembolizm ve hatta pulmoner embolizm gibi sorunlara da yol açmaktadır (77).

2.2.3. İskemi / Reperfüzyon Hasarı

Turnikenin oluşturduğu doku hasarının bir sonucu da iskemi-reperfüzyon hasarıdır (78). Turnikenin açılması sonucunda mikrovasküler geçirgenlik artışıyla reperfüzyon ve beraberinde de reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır. İskemi-reperfüzyon hasarıyla oluşan etkiler organdan organa değişmekle birlikte nöromusküler dokulardaki hasardan serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır (79, 80).

İskemi/reperfüzyonun yol açtığı doku hasarının büyük kısmı reperfüzyon aşamasında oluşur. Doku hasarının oluşumunda reperfüzyon dokularda biriken nötrofillerin aktif rol oynadığını gösteren birçok kanıt mevcuttur. Nötrofillerin kemotaktik aktivitesinin başlatılmasında serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksitler sorumlu tutulmaktadır (81).

Uzamış iskemi hücrede metabolik ve yapısal değişikliklere neden olur. İskemi nedeniyle hücresel oksidatif fosforilizasyon azalır. Hücre membranında ATP bağımlı iyon pompası fonksiyonunun bozulması sonucu hücre içine kalsiyum, sodyum ve su girişi artar. İskemi sırasında adenin nükleotid katabolizması sonucu hücre içine hipoksantin birikir. Bu arada endotelde bazı proinflamatuvar ürünlerin (lökosit adhezyon molekülleri, sitokinler) ve biyoaktif ajanların (endotelin, tromboksan A2) yapımı artarken, diğer bazı koruyucu ürünlerin ve biyoaktif ajanların [prostosiklin, nitrikoksit (NO)] yapımı baskılanır. Böylece iskemi, daha sonraki reperfüzyon döneminde doku zedelenebilirliğini arttıran proinflamatuvar bir durum başlatır (82).

İskemik dokuların reperfüzyonu ile iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak bir kısım hücre nekroz veya apopitozis ile ölmeye devam eder. Etkilenen dokularda sıklıkla nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Parankimal hücreler, endotel hücreleri ve lökositlerce ROS yapımı artar. Bu arada hasarlı mitokondrilerde oksijen yetersizliği veya alternatif yollardan oksijenin indirgenmesi ile de ROS oluşabilir. Hücresel antioksidan savunma sistemleri de iskemi nedeniyle zayıflar (83).

Reperfüzyon iskemiye neden olan etkenin ortadan kaldırılarak dokuya yeniden kan akımının ulaşmasıdır. Reperfüzyonun, iskemik dokuda enerji ihtiyacının sağlanması ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması gibi iki olumlu etkisi vardır. Böylelikle reperfüzyon iskemik hasarın düzeltilebilmesi için gerekli bir süreçtir.

Ancak oksijenlenmiş kanın iskemik dokuya dönüşü dokuyu daha fazla zedeleyen bir reaksiyon sürecini başlatmaktadır (84, 85).

Reperfüzyon sonucu meydana gelen hasar, hasarlı doku ya da organlardaki inflamatuvar cevap nedeniyle meydana gelmektedir (86). Reperfüzyon hasarı sırasında lökositlerin endotel hücrelerinin adezyon molekülleri ile bağlanması, serbest radikaller ve bazı proteazların ortama geçmesi ile oluşan hasarı tetikler. Adezyon molekülleri akciğer ve karaciğer gibi uzak organlarda nötrofil birikimine de aracılık eder (87, 88).

Oksijenlenmiş kanın tekrar dokuya dönmesiyle beyaz kan hücreleri bu bölgede birikir ve interlökinler gibi inflamatuvar faktörler aynı zamanda doku hasarı sonucu oluşan serbest radikaller salınır. Tekrar normale dönen kan akışı ile hücrel proteinler, DNA ve plazma membranı hasar görmektedir. Hücre membranına verilen zarar çok daha fazla serbest radikalin salınımına neden olmaktadır (86).

2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (89).

2.3.1. Antioksidanlar ve Sınıflandırılması

ROS'larının vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilir (90). Antioksidanlar hem direkt, hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir (91).

Antioksidanlar genel olarak endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta incelenir (92).

2.3.1.1. Endojen Antioksidanlar

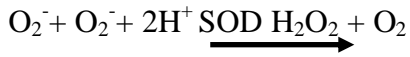
a- Enzimatik Antioksidanlar [mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, SOD, CAT, GPx, glutatyon S transferaz (GST), glutatyon redüktaz (G-Red)].

b- Enzimatik Olmayan Antioksidanlar (vitamin E, β karoten, vitamin C, melatonin, sistein, serüloplazmin, transferrin, laktoferrin, miyogloblin, albümin, bilirubin, ürik asit, sistin, ferritin, kreatinin, östrojenler ve glutatyon) (93).

2.3.1.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.3.1.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD; süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayan bir metaloenzimdir. Bütün hücrelerde bulunmaktadır (94). İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan Cu ve Zn iyonu içeren SOD ile Mn iyonu içeren mitokondriyal SOD olmak üzere SOD'ın iki izoenzimi bulunur (18). SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, GPx ve CAT oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2^- 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H_2O_2 çıkarılması için SOD, CAT ve GPx enzimleri ile birlikte çalışır (95).

Radikal zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca O_2^- 'den çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, CAT ve GPx'den farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır (92).

2.3.1.1.1.2. Glutatyon (GSH)

Antioksidan olarak önemli bir yer tutan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur. Glutatyon, proteinlerdeki

sülfidril (SH) gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar. Glutasyon eritrositleri, lökositleri ve göz lenslerini oksidatif hasara karşı korumada hayati önem taşır (93).

Oksidan stres sonucunda artan ROS oluşumunun hücre hasarındaki etkileri bilinmektedir. Bu ürünlerin detoksifikasyonu, glutasyonun indirgenmiş formunun oksitlenmiş dimer formuna dönüşümü ile sağlanmaktadır. Hücre yüksek miktarda oksidana maruz kaldığında, okside glutasyon (GSSG) oluşumu metabolik sınırını aşmakta ve oksidatif stres oluşmaktadır. Detoksifiye olamayan oksidanlar membran lipidlerinin ve hücrenin çeşitli fonksiyonel ve yapısal proteinlerinin bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca GSSG'un kendisi de, proteinlerin SH gruplarıyla reaksiyona girerek kalıcı zararlı etkiler meydana getirmektedir (96).

GSH'un pek çok metabolik görevi bulunmaktadır;

1. GPx, G-Red ve GST gibi enzimlerin substratıdır,
2. Serbest radikallerle ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidan hasara karşı korur,
3. Protein yapısındaki SH gruplarını indirgenmiş halde tutarak, pek çok protein ve enzimin inaktivasyonunu engeller,
4. Aminoasitlerin membrandan transportunu sağlar,
5. Hemoglobinin methemoglobine dönüşmesini önler (97, 98).

2.3.1.1.1.3. Glutasyon Redüktaz (G-Red)

Redükte GSH'un yüksek konsantrasyonları ve GSSG'un düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için gereklidir. GSH, protein sülfidrillerinin oksidasyonunu geriye çevirir. Yüksek GSSG düzeyleri protein sülfidrilleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden karışık GSH-protein sülfidrilleri oluşturur. Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş GSH'ın tekrar indirgenmiş şekle dönüşmesi gerekir. Glutasyon redüktaz NADPH varlığında indirgenme reaksiyonunu katalizler (93). Glutasyon redüktaz sitozol ve mitokondride lokalizedir (45).



NADPH/NADP⁺ ve GSH/GSSG oranlarındaki değişiklikler akut prooksidan stres ile antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin belirtisidir (92).

2.3.1.1.1.4. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

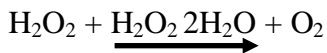
Klasik GPx'lar multimerik iken fosfolipid spesifik GPx'lar monomeriktir. GPx'lar çoğu dokuda eksprese olan selenosistein içeren enzimlerdir. Günüümüzde 5 GPx izoenzimi tanımlanmıştır; sitozolik ve mitokondriyal GPx (GPx1) 1957'de memelilerde ilk tanımlanan selenoproteindir ve her yerde eksprese olduğu belirtilen bu enzim hücre sel defansta hidroperoksitlere karşı merkezi bir rol oynar. GPx 2 gastrointestinal sistemde salgılanır. GPx 3 plazma formudur. GPx 4, membranla ilişkili fosfolipid hidroksiperoksid GPx'dır. GPx 5 ise epididimise özęü sekretuar bir enzimdir (99, 100). Bu enzimlerin aktif bölgelerinde GPx 5 hariç Se-sistein bulunur. GPx 5'de ise sadece sistein bulunur.

Bazı kanserler ve kronik hastalıklar ile kan selenyumu ve GPx aktivitesinin düşük düzeyleri arasında bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir (23, 24, 101).

Selenyuma bağımlı GPx, hücrede büyük ölçüde sitozolde bulunur, hem H₂O₂ hem de diğer peroksitler üzerine etkilidir. Selenyumdan bağımsız GPx ise mitokondride yer alır ve sadece organik peroksitleri indirgediği bilinir. Buna karşılık katalazın fazla miktarda bulunduğu peroksizomlarda bu enzimin aktivitesine rastlanmamıştır (102-105).

2.3.1.1.1.5. Katalaz (CAT)

Katalaz tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksitin O₂ ve H₂O'ye indirgenmesini katalizler (93).



Kan, kemik iliği, müköz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarlarda bulunur (106).

Düşük hızlarda hidrojen peroksidin oluştuğu durumlarda veya ortamda yüksek miktarda elektron alıcısı bulunduğunda peroksidatif, hidrojen peroksit oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksiti suya dönüştürür (107). Katalazın antioksidatif rolü, hidrojen peroksitten çok daha güçlü oksidatif etkiye sahip olan hidroksil radikali oluşmasını azaltmasından kaynaklanır (108).

2.3.1.2. Eksojen Antioksidanlar (92)

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopürinol, Oksipurinol)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (Adenozin, Lokal Anestezikler)
- Kalsiyum kanal blokerleri (Verapamil, Nifedipin)
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (İbuprofen)
- Demir tutucuları (Desferroksamin, EDTA)
- Rekombinant SOD (r-SOD)
- Besinlerdeki doğal antioksidanlar. A, C, E vitamini ve β karoten
- Nötrofil adezyon inhibitörleri
- Asetil sistein, mannitol
- Melatonin

2.4. Selenyum ve Biyolojik Önemi

Eski Yunan ay tanrıçası “Selene” den ismini alan “Selenyum”, ilk kez 1817’de İsveçli kimyacı Berzelius tarafından bulunmuştur (109). Schwarz ve Foltz’un selenyum eksikliğinin nekrotik karaciğer dejenerasyonuna sebep olduğunu gösterdiği 1957 yılına kadar Se’un biyolojik rolü bilinmemekteydi. Fizyolojik etkileri ilk olarak 1973 yılında selenyumun memeli enzimlerinden olan GPx’in yapısında bulunmasıyla anlaşılmıştır (110).

Başlangıçta oldukça toksik ve karsinojenik bir element olduğu düşünülmüş ancak yapılan laboratuvar çalışmaları ve epidemiyolojik veriler esansiyel bir element olduğunu ortaya koymuştur. 1973 yılında iki ayrı çalışma grubu tarafından GPx’in

esansiyel bir bileşeni olduğu tanımlanmış ve 1990'lara kadar GPx enzimatik fonksiyonu bilinen tek memeli selenoproteini olmuştur (109).

Günümüzde selenyumun GPx ailesi başta olmak üzere otuzdan fazla selenoenzimin entegral bileşeni olduğu, yapısal ve enzimatik önemli işlevlerinin bulunduğu anlaşılmış bulunmaktadır. Selenyum, biyolojik işlevlerini söz konusu selenoproteinler aracılığıyla gösterir ve selenyumun insan organizması için esansiyel rolü, bir düzineden fazla enzimin katalitik merkezinde selenosisteinil bileşikler içinde bulunmasından ve bir redoks merkezi olarak işlev görmesinden kaynaklanır (111, 112).

Selenyum hem bir anti-oksidan gibi hem de bir anti-inflamatuvar gibi davranır. Bunun sebebi selenyumun GPx ile olan kendi antioksidan rolünün etkileridir; hidrojen peroksiti, lipid ve fosfolipit peroksiti azaltarak serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin hasarının yayılmasını önler. Siklooksijenaz ve lipoksijenaz yollarındaki hidroperoksit ara ürünlerinin azaltımı ile inflamatuvar prostoglandin ve lökotrien üretiminde azaltma meydana gelir. Sonuçta hidrojen peroksit uzaklaştırılması ve süperoksit korumanın azaltılması ile oskidatif yanma işlemi düzenlenir (113).

Son yıllarda yüksek Se alımıyla artan selenoenzim tiyoredoksinin redüksiyonunun, oksidatif strese karşı önemli bir koruyucu mekanizma oluşturduğu üzerinde durulmakta, işlevleri tam olarak aydınlatılmamış olan tiyoredoksin redüktaz (Txn-Red) sistemi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır (114).

Azalmış serum selenyum durumunda Txn-Red ve GPx enzimlerinin aktivitesi de azalmaktadır (115, 116). Se, GSH, GPx, GST'nin peroksit-dekompozisyonu mekanizması ile antioksidan etki sağlayan bir dizi enzim tanımlanmıştır. Örneğin selenyuma bağlı GPx ve birkaç GST enzim grubu organik hidroperoksitleri indirgeyebilir. GPx ayrıca H₂O₂ substratı olarak aktiftir fakat GST grubu H₂O₂ üzerinde etkisizdir (116).

Selenyum ve E vitamininin yeterli olmamaları durumunda GPx enziminin de yetersizliği ile serbest radikallerin zararlı etkilerinin önlenemeyip, hücrelerin yapı bütünlüğünün bozulduğu ve metabolik işlevlerde eksiklik olduğu belirtilmiştir (117).

Dokulardaki Se miktarına göre kan Se düzeyi cinsiyet, yaş, sigara ve çevresel faktörlerden etkilense de diyetle alınan Se'un en temel göstergesidir. Plazma Se

düzeıı 50–150 µg/L aralığında değişmektedir. Bazı coğrafik yörelerde topraktaki Se eksikliği, günlük diyetteki Se miktarının azalmasına ve Se eksikliği oluşmasına neden olabilir (118-121). Total vücut Se miktarı; 3mg - 14,6mg arasındadır. En fazla kas dokusunda bulunmakla birlikte, özellikle böbrek ve karaciğerde de bol miktarda bulunmaktadır (122).

2.4.1. Absorbsiyon, Metabolizma ve Atılım

Selenit, selenat, selenosistein ya da selenat metiyonin şeklinde oral yolla alınan selenyum duodenumdan absorbe edilir. Organik selenyum bileşiklerinin biyoyararlılığı daha fazladır. Selenyumun absorpsiyonu metiyonin, fazla lifli gıdalar, arsenik, kadmiyum ve cıva tarafından inhibe edilirken, vitamin A, C ve E tarafından artırılır. Absorpsiyon hızı selenyumun farklı oksidasyon durumlarından bağımsızdır. Pulmoner ya da transdermal absorpsiyon miktarları bilinmemektedir (123, 124).

Yarısı idrarla hızlı (8- 20 gün) atılır ve 4 aya kadar yavaş atılımı sürer. Barsaklarda herhangi bir madde ile interaksiyonu tanımlanmamıştır. Çok alkali olması topraktan kolayca suya geçmesine bitkilerce absorbe edilmesine yol açar. Sebze, tahıl ürünleri, yumurta ve balıkta bol miktarda bulunur. Dolayısıyla insanlardaki Se durumu topraktaki Se miktarı ile ilgili gibi görünmektedir (125).

Hidrojen peroksit hücre yıkıcı özelliğe sahiptir. Bu yıkıcı etkiden GPx enziminin hidrojen peroksiti parçalaması ile korunulabilir. Eritrositteki GPx'ın biyolojik olarak aktif olması için Se gereklidir. Uzun süreli Se eksikliğinde tüm vücut dokularında GPx aktivitesi azalır. GPx enziminin önemli bir parçasını oluşturduğu ve diğer antioksidan işlevleri nedeni ile süt çocukluğunda sağlıklı büyüme ve gelişme için yeterli düzeyde alınması gerekliliği bildirilmektedir (125).

2.4.2. Selenoproteinler ve Fonksiyonları

Selenoproteinler ve işlevleri Tablo 3’de özetlenmiştir (126).

Tablo 3. Selenoproteinler ve İşlevleri

SELENOPROTEİN	FONKSİYONU
GSHPx	Antioksidan bir enzimdir; hidrojen peroksit, lipid ve fosfolipid hidropersitleri uzaklaştırır. Böylece membran bütünlüğünü sağlar. Eikazonoid sentezini ve enflamasyonu modüle eder ve lipidler, lipoproteinler ve DNA gibi biyomoleküllerde oksidatif hasarın daha da ilerlemesini önler.
Sperm mitokondrial kapsül proteini	Gelişmekte olan sperm hücrelerini oksidatif hasara karşı korur ve daha sonra olgun spermin stabilitesi ve motilitesi için gerekli yapısal bir proteine polimerize olur.
İyodotironin deiyodinaz	T4’den aktif tiroid hormonu T3’ün oluşumunu ve regülasyonunu katalize eder.
Tiyoredoksin redüktaz	DNA sentezinde nükleotidlerin redüksiyonunu, antioksidan sistemlerin rejenerasyonunu ve hücrenin yaşayabilirliği ve proliferasyonu için kritik olan hücre içi redoks durumunu sağlar. DNA’ya transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasında redoks kontrolünü gerçekleştirerek, gen ekspresyonunu regüle eder.
Selenofosfat sentetaz	Selenosisteinin prekürsörü olan selenofosfat sentezi için gereklidir.
Selenoprotein P	Plazmada bulunur ve endotel hücreleri ile ilişkilidir. Endotel hücrelerini peroksinitrit ile oluşan hasara karşı koruduğu gözlenmiştir.
Selenoprotein W	Kas fonksiyonu için gereklidir.
Prostat epitel selenoproteini (15 kDa)	Ventral prostatın epitel hücrelerinde bulunur. GSHPx’a benzeyen redoks fonksiyonuna sahip olduğu ve sekretuar hücreleri karsinomaya karşı koruduğu düşünülmektedir.
DNA’ya bağlı spermatid protein (34kDa)	GSHPx’a benzer aktivitesi vardır. Mide ve spermatozoanın hücre çekirdeklerinde bulunur. Gelişen spermi koruduğu düşünülmektedir.
18 kDa Selenoprotein	Böbrek başta olmak üzere çok sayıda dokuda bulunan önemli bir selenoproteindir.

2.4.3. Selenyum Eksikliği İle İlişkili Bazı Klinik Durumlar

Kanser, immün sistem bozukluğu, romatoid artrit, kardiyomiyopati, astım, myotonik distrofi, erkek infertilitesi, hipotiroidizm, katarakt etyolojisinde Se eksikliğinin rol oynadığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. (110, 123, 127-130). Se desteğinin ani bebek ölümü sendromu, kistik fibrozis, otitis media ve çölyak hastalığını da içeren birçok durumun tedavi ve korunmasında, ruhsal durumu güçlendirmede ve yaşlanma sürecinin yavaşlatılmasında etkili olduğu belirtilmiştir (127). Selenyumun bazı viral infeksiyonlara karşı savunmada önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda selenyum eksikliği durumlarında, konak için zararsız olan virüslerin virülan olduğu gösterilmiştir (129, 130).

2.5. Çinko ve Biyolojik Önemi

Çinko bitki ve hayvanların büyümesi ve sağlığı için esansiyeldir. Vücutta demirden sonra en bol bulunan eser elementtir. 70 kg ağırlığındaki erişkinde 1,4- 2,3 g kadar bulunur. Biyolojik sistemlerde +2 değerlikli olarak yer alır. Canlılarda hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç vardır. Çinko, optimal sağlık için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik bir eser elementtir. Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbohidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogeneziste de görevleri vardır (131).

2.5.1. Absorbsiyon, Metabolizma ve Atılım

Son yıllarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metallothioneinler, ZNT4 (SLC30A4), ZIP gen ailesi ve çinko parmak proteindir (132, 133).

Çinkonun mükemmel bir OH kovucu olan ve sistince çok zengin olan metallothioneinlerin üretimine neden olduğu da bilinmektedir. Metallothioneinler, sistinden zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayıcı proteinlerdir. Kadmiyum, civa, çinko gibi ağır metaller, oksidatif stres, interlökin-1 interferon, iyonize radyasyon, hormonlar (glukokortikoidler), organik çözücüler (etanol, hekzan) ve antikanser ajanlar gibi uyarılarla ekspresyonları artar (132, 134-136). Radyasyon, lipid peroksidasyonu, antikanser ajanların neden olduğu oksidatif stres ve hiperoksi durumları gibi değişik formlardaki oksidatif hasara karşı dokuları korurlar. MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmak üzere dört metallothionein vardır. Metallothioneinlere bağlı haldeki çinko; kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntraselüler metal homeostazı sağlar, oksidatif stresten korur, apoptozisi önler. Çinko konsantrasyonu metallothionein indüksiyonu ile artar (132).

Deri ve ekleri çinkodan zengindir. Yaklaşık olarak tüm vücut çinkosunun %20'si deride yer alır. Çinko deride epidermis tabakasında dermise göre 5-6 kat daha fazla bulunur (131). Çinkonun derideki antioksidan etkileri ile ilgili çalışmalar yeni gündeme gelmiştir. Divalan Zn iyonları şeklindeki topikal Zn preparatlarının iyi bir fotoprotektif antioksidan etki sağladığı bildirilmiştir (137). Zn UV radyasyondan korur, yara iyileşmesini hızlandırır (131).

Çinko, endotelial bütünlüğün sağlanmasında kritik ve koruyucu bir elementtir. Endotel hücre fonksiyonunda oksidatif strese yanıt olarak ortaya çıkan olayları inhibe ettiği ve kısmen antiaterojenik etki gösterdiği düşünülmektedir. Çinko eksikliği olan fare epitelial hücrelerinde oksidatif strese duyarlı transkripsiyon faktörü kappa B'nin oldukça arttığı gözlenmiştir (138).

2.5.2. Çinkonun Fizyolojisi

Çinko metaller içerisinde yer kabuğunda bulunma yönünden 23. sırada olmasına karşın, biyolojide en yaygın kullanılan elementlerden biridir. Gerçekten de çinko her enzim sınıfında bulunan tek metaldir. Bunun doğal bir sonucu olarak da vücudun hemen her hücresinde bulunmaktadır (139).

Çinko RNA ve DNA metabolizmasının regülasyonundan sorumlu enzimler yoluyla gerçek biyolojik etkisini ortaya koymaktadır. Zn azaldığı zamanlar bu enzimler fonksiyon göremezler, RNA ve DNA oluşumunda azalmaya yol açarlar. Böylece çinko eksikliği çeşitli enzimlerin faaliyetlerini kısıtlar ve hücre çoğalmasında yavaşlama, doku büyümesi, tamiri ve matürasyonu gibi çeşitli metabolik işlemlerde azalmaya yol açarlar. Vücuttaki çok sayıda enzimin çinkoya bağımlı olmasından dolayı, nükleik asit sentezi, protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmasıyla ilgili pek çok reaksiyon için esansiyel olarak bulunması gerekmektedir. Nükleik asit ve protein senteziyle ilgili fonksiyonlarından dolayı hücre gelişmesi, büyümesi ve mitotik bölünmesiyle de yakından ilişkilidir (140).

2.5.3. Çinkonun Antioksidan Özellikleri

Oksidatif stresin etkilerinin azaltılmasında çinkonun rolü son yıllarda ortaya konulmuştur. Oksidan türlerle direkt olarak temasa geçip, bir serbest radikal reaksiyonunu engelleyen bileşikler antioksidan olarak tanımlanmaktadır (141, 142). Bu tanıma uymayan çinko; serbest radikal reaksiyonuna direkt olarak engel olmaz ve antioksidan etkilerini indirekt olarak, serbest radikallerden koruyan, SH'den zengin proteinler olan metalloproteinlerin yeterli doku konsantrasyonunu koruyarak ve sentezini indükleyerek, SH içeren proteinlerin oksidasyonunu engelleyerek, redoks stabil özelliği ile kritik ekstrasellüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif metallerin yerine geçerek, tioller için koruyucu ajan olarak, serbest radikalleri oluşturan demir ile kimyasal gruplar arasındaki ilişkiyi önleyerek gerçekleştirmektedir (141, 143-149).

Çinko, redoks aktif metaller olan bakır ve demirin spesifik bağlanma bölgeleri için yarışarak, fenton reaksiyonları yoluyla radikal oluşturmalarını engeller (141,

147). Demir ve bakır iyonları H_2O_2 'den OH üretimini katalizlerler. Çinkonun hücre membranına bağlanmak için hem bakır, hem de demir ile yarıştığı böylece OH üretimini azalttığı bilinmektedir (135, 136).

NADPH'ı elektron vericisi olarak kullanmak suretiyle oksijenden O_2^- üretimini katalizleyen NADPH oksidazlar plazma membranı ile birleşen bir enzim grubudur. Çinko bu enzimin inhibitörüdür. O_2^- 'nin H_2O_2 'ye dönüşümü de hem bakır hem de çinko içeren bir enzim olan SOD tarafından katalizlenmektedir. (150).

Çinko tarafından serbest radikal oluşumunun antagonize edilme mekanizmaları: (150)

- * Cu ve Fe / askorbat ile uyarılan DNA kırıklarını azaltır.
- * Eritrositlerde Fe^{+++} askorbatın uyardığı methemoglobin oluşumunu azaltır.
- * O_2^- , OH ve hipoklorit oluşumunu sağlayan sistemleri antagonize eder.
- * Ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz yoluyla üretilen O_2^- ve OH oluşumunu azaltır.
- * Eritrosit membranlarında ksantin oksidaz aracılı çapraz bağlanma oluşumunu azaltır.
- * Cu^{++} aracılı kemilüminesansı, benzoat hidrosilasyonu ve askorbat oksidasyonu azaltır.

2.5.4. Çinko Eksikliği İle İlişkili Bazı Klinik Durumlar

İnsanlarda çinko noksanlığının önemi 1960'lara kadar ortaya konulamamıştır. İran'da 1958 yılında Dr. Prasad, 21 yaşında olmasına karşın 10 yaşında gibi görünen bir hastada gelişme geriliği, hepatosplenomegali, toprak yeme, demir eksikliği, mental letarji gibi bazı klinik bulgulardan çinko eksikliğinin sorumlu olabileceğini düşünmüştü. Bir süre sonra Dr. Prasad, Mısır'da, 1963 yılında benzer bulguları taşıyan çocuklarda ilk defa kanda çinko ölçümleri yaparak bu elementin eksikliğini göstermiştir. O tarihten sonra, toprak yiyen çocuklarda tanımlanan bu klinik tablo, araştırmacının adı ile "Prasad Sendromu" olarak literatüre geçmiştir (151).

Yetersiz maternal çinko alımı, dolaşımdaki çinko düzeylerinde azalmaya ve gelişen fetüste nöral tüp gelişimi aşamasında bu eser elementin kullanılmasının azalmasına neden olmaktadır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yetersiz çinko alımı nöral tüp defekti ile ilişkili bulunmuştur (152). Bazı çalışmalarda çinkodan

fakir diyet ve düşük serum çinko düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve diyabet prevalansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (131).

2.6. Demir ve Biyolojik Önemi

Eritrosit ve diğer hücrelerde bol miktarda bulunan Fe, esansiyel eser elementlerin en önemlisidir. Fe, oksijen taşınması, depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi, çoğalmasında ve esansiyel enzimatik reaksiyonların katalizinde kullanılan vazgeçilmez bir elementtir (153, 154).

Organizmadaki demir dengesi, besinlerle alınan demir ve çeşitli yollarla vücuttan kaybedilen demir ile sağlanır. Demir özellikleri itibarıyla özel bir element olup genellikle gıdalarla günlük 20-25 mg demir alınmasına rağmen, bağırsaklardan ancak 1-2 mg/gün miktarında emilir (155).

Normal bir insan vücudunda 40-50 mg/kg demir bulunur. Organizmadaki depo demiri ferritindir. Vücuttaki tüm hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur. Ferritin apoferritin ve demirden oluşur ve plazmadaki normal değerleri 12-325 µg/L'dir (156). Demir eksikliği durumunda 10 µg/L'nin altına iner, fazlalık durumunda ise artar (157). Karaciğerde sentezlenen transferrinin plazma konsantrasyonu ortalama olarak 2.5-3 gr/L'dir. Normal koşullarda transferrinin üçte biri demir ile bağlıdır ve ferrik durumdaki iki demir molekülünü taşıyabilir (156, 158).

2.6.1. Absorbsiyon, Metabolizma ve Atılım

Demirin en önemli özelliği ferrik ve ferröz form olmak üzere iki oksidasyon durumunda da bulunabilmesidir. Ferrik haldeki demir non fonksiyonedir. Demir serbest halde vücut için zararlıdır ve bu sebeple kural olarak herhangi bir proteinle kompleks yapar. Sağlıklı insanlarda total vücut demiri çok dar sınırlarda tutulur. Erişkinlerde ortalama vücut total demiri 3-5 gr'dır. Demir aktif olarak atılamaz. Demir dengesi atılımın artırılması yerine emilimin azaltılıp artırılması şeklinde sağlanır. Günlük demir kaybı en fazla gastrointestinal sistemden olmak üzere ortalama 1mg'dır. Demirin büyük kısmı (%75) hemoglobin ve miyoglobin gibi hem proteinlerine bağlı olarak bulunur. Kalan kısmı ferritin ve hemosiderin gibi depo proteinleriyle, sitokrom

ve katalaz gibi kritik enzim sistemlerinde yer alır. Normalde her gün çok küçük miktarda demir vücuda girer ve vücudu terk eder. Erişkinler demir ihtiyacının %95'ini eritrositlerin retikulo endotelial sistemde yıkılmasından ortaya çıkan demirin tekrar kullanılmasıyla karşılar. Çocuklarda ise bu oran %70 dir (159).

Fe metabolizmasının eşsiz doğasından dolayı Fe homeostazı, özelleşmiş mekanizmalar tarafından sağlanır. Fe, oksidasyon ve redüksiyon ile ilgili metabolik olaylarda rol alır. Fe, iki form (Fe^{+2} ve Fe^{+3}) sayesinde hem elektron alabilmekte hem de verebilmektedir. Demirin vücuttaki en önemli rolü, eritrositlerin içinde hemoglobin yapımına katılarak bunun aracılığıyla dokulara oksijen taşımaktır. Ayrıca oksijen verebilen birçok pigment ve enzimde de yer almaktadır (160, 161).

Hem demirinin biyoyararlanımı nonhem demire göre çok daha fazladır. Diyetle alınan diğer maddelerden hem demirinin emilimi çok az etkilenirken non hem demirin emilimi ise 10 katına kadar değişebilmektedir. Askorbatlar, sitratlar ve aminoasitler emilimi artırırken fitatlar, tannin, toprak, kil emilimi azaltmaktadır. Kobalt, kurşun ve çinko emilimde yarışırken kalsiyum demir emilimini inhibe etmektedir. Sonuç olarak demir emilimini belirleyen en önemli üç etken; vücut demir depoları, eritropoez hızı ve alınan demirin biyoyararlanımıdır (162).

2.6.2. Demirin Antioksidan Özelliği

Demir eksikliği nedeniyle demir depolarında azalma sonrasında eritroid ve eritroid dışı dokulara demir sunumu azalır. Hematopoez bozulur, miyoglobin, CAT, peroksidaz, ribonükleotid redüktaz gibi demir içeren proteinlerin sentezi azalır. Ayrıca eritrositler içerdikleri intrasellüler enzimatik antioksidanlar (SOD, CAT, GPx) nedeniyle kandaki esas antioksidan savunma faktörünü oluştururlar. Demir eksikliği anemisi durumunda dokulara oksijen taşıyan eritrosit sayısında azalma, antioksidan savunmanın bozulması sonucu oksidatif stres artar (163). Oluşan oksidatif stresten yine membrandaki yüksek çoklu doymamış yağ asitleri nedeniyle en çok eritrositler etkilenir (164).

Demir, vücuttaki hemoglobin ve diğer pek çok proteinin sentezi, oksijen transportu, DNA sentezi, elektron transportu gibi metabolik olaylar için gerekli bir element olmasına rağmen serbest olarak bulunan demir, serbest radikallerin oluşumu

vasıtasıyla hücrelere toksik etki de gösterir. Bu nedenle organizmada demir transferrine bağlanarak taşınır, ferritin ya da hemosiderin gibi protein kompleksleri halinde depolanır, hemoglobin, miyoglobin içinde tutularak kullanılır. Demir eksikliğinin oral tedavisi sırasında emilen demir transferrine bağlandığı için oksidatif stres oluşturmaz (165).

Demir eksikliği anemisi durumunda eritrositlerin antioksidan kapasitelerinin düştüğü, lipid peroksidasyonunun hızlandığı gösterilmiştir (166, 167). Demir eksikliği anemisi olan grupta oksidatif stresin artışı, eritrositlerin içerdiği, etkinliği yüksek antioksidan sistemin (SOD, GPx gibi) bu hastalarda yetersiz olması ve anemi sonucu oluşan hipoksik durum nedeniyle iskelet kası, kalp, karaciğer ve kan hücrelerinde mitokondrial fonksiyon bozuklukları sonucu artan süperoksit salınımına bağlanabilir (168).

2.6.3. Demir Eksikliği İle İlişkili Bazı Klinik Durumlar

Demir eksikliği anemisine bağlı görülebilecek bulgular eksikliğin ve aneminin şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Sistemlere göre bulgular şu şekilde sınıflandırılabilir (169, 170).

a) Sindirim Sistemi: Anoreksi (büyüme geriliği, persentillerde gerilik), pica, atrofik glossit, anguler stomatit, özefagial webler, aklorhidri, eksüdatif enteropati, malabsorbsiyon, sitokrom oksidaz ve süksinil dehidrogenaz aktivitesinde azalma, intestinal permeabilite indeksinde artış, hepatosplenomegali, disakkaridazlarda azalma ve anormal laktoz tolerans testi.

b) Merkezi Sinir Sistemi: İritabilite, yorgunluk, iletişim bozuklukları, algılama fonksiyonlarında azalma, papil ödemi, nöbetler.

c) Kardiyovasküler Sistem: Kardiyak atım ve kalp hızında artış, kardiyak hipertrofi, plazma volümünde artış, kalp yetmezliği.

d) Kas-İskelet Sistemi: Myoglobin ve sitokrom c'de azalma, egzersiz intoleransı, fiziksel performansta azalma.

e) Bağışıklık Sistemi: Enfeksiyonlara eğilimde artma, lökosit transformasyonunda azalma, lökosit myeloperoksidazında azalma, cilt hipersensitivitesinde azalma.

2.7. Bakır ve Biyolojik Önemi

Yapılan çalışmalarda bütün türler için Cu'nun esansiyel bir besin ve indirgeyici aktif bir metal olduğu gösterilmiştir. Son on yılda kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi birçok hastalığın gelişim ve ilerlemesinde rol oynadığı için bu elementin eksikliği daha çok dikkati çeker hale gelmiştir. Gebelikte bu elementin eksikliği belirgin yapısal malformasyonlar, kalıcı nörolojik ve immünolojik anormalliklerle sonuçlanmaktadır (171).

2.7.1. Absorbsiyon, Metabolizma Ve Atılım

Erişkinlerde toplam olarak 100- 120 mg bakır bulunmaktadır. Karaciğer, beyin, kalp ve böbrekler en yüksek oranlarda bakır ihtiva eden organlardır (172).

1948'de fetal gelişimde Cu'nun esansiyelliği gebe koyunlarda gösterilmiştir. Cu eksikliği sonucunda kuzularda progresif myelopati ve ataksiyle giden nörodejenaratif bir bozukluk ortaya çıkmıştır (173). Amerika ve Kanada'da diyetle alınması gereken Cu miktarı erişkin erkek ve kadın için günlük 9 mg olarak bildirilmiştir (174).

Kan Cu'nun yaklaşık % 90-95'i plazmada bir plazma proteini olan seruloplazmine bağlı olarak bulunur. Eritrositlerde Cu SOD ile birlikte olabilir veya aminoasit karışımıyla kompleks oluşturabilir. Bütün vücut sıvıları Cu bileşimlerine sahiptir. En yüksek oranda da safrada bulunur (175, 176).

2.7.2. Bakırın Antioksidan Özellikleri

Bakır enzimleri vücutta dağılmış halde bulunur. Bakırın elektron ve O₂ transportu, oksidasyon- redüksiyon reaksiyonlarında katalizör ve O₂ radikallerinin hasarına karşı hücreyi koruma gibi görevleri vardır. Sitokrom C oksidaz, dopamin β hidroksilaz, tirozinaz, lizil oksidaz ve SOD gibi enzimlerin yapısına girer. Bu enzimler moleküler oksijeni direkt bağlarlar ve reaksiyona girerler (177).

Seruloplazmin, hematopoezis için Fe'in mobilizasyonunda ve birçok substratın oksidasyonunda rol oynar. Seruloplazmin oksidatif hasardan hücreleri korumak için oksijen radikallerinin ayıklanması ve inflamasyonun akut faz reaksiyonunu içeren

enzimler arasındadır. Aynı zamanda karaciğerden hücrelere Fe tranportunda fonksiyon görür. Tirozinaz, saç, göz, deri rengi için ve ultraviyole maruziyetine karşı korunmak için melanin pigmenti sentezinin ilk basamağında gerekli bir enzimdir. Dopamin- β -hidroksilaz katekolamin sentezinde anahtar bir enzimdir. Adrenalin epinefrin içeren kromaffin granüllerinde olduğu kadar sinapsların yanında norepinefrin depo granüllerinde de konsantredir. Moleküler oksijen ve askorbat yardımıyla norepinefrine dopaminin hidroksilasyonunu katalizler. SOD Zn-Cu içeren bir enzimdir ve ökaryotik hücre sitozolünde geniş bir alana dağılmıştır. Çalışmalarda Zn-Cu içeren SOD'nin antioksidan savunma için önemli olduğu gösterilmiştir. Cu bağımlı SOD özellikle karaciğer, böbrek, adrenal ve kırmızı kan hücrelerinde bulunur. SOD ve sitokrom c oksidaz aktivitesi şiddetli bakır eksikliği olan hayvanlarda önemli ölçüde azalmış ve düşük bakırlı diyetle beslenen bazı insanlarda daha da azaldığı gözlenmiştir. Lizil oksidaz ise kollojen ve elastin polipeptid zincirlerinin spesifik çapraz bağlantıları için gereklidir. Sitokrom c oksidaz, mitokondride elektron trasport zincirinin terminal enzimi olup, O_2 'nin iki H_2O 'ya indirgenmesini katalizler (178-180).

Çinko ve bakırın travmalı hastalarda serum düzeylerinin birinci günde düşmeye başladığı, 7. günde en alt düzeye ulaştığı ve 21. günde normal düzeye döndüğü bildirilmektedir. Çinko ve bakırın yara iyileşmesinde ve kırık iyileşmesinde önemli etkileri vardır (181, 182).

Yarayı korumak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için çinko oksit ve diğer çinko türevlerinin eski çağlardan beri kullanıldığı bilinmektedir. Çinkonun yara iyileşmesindeki etkileri Lavy (183) ile Pories ve ark.'nın (184) çalışmalarıyla gösterilmiştir. Yara iyileşmesinde, çinkonun kollajen metabolizmasını ilgilendiren çeşitli basamaklarda önemli rolleri vardır. Çinko eksikliğinde epitelizasyon hızı ve yara gerilim kuvveti azalır, kollajenin sentez hızı ve fiziksel özellikleri (üç boyutlu yapısı) olumsuz yönde etkilenir. Yara iyileşmesinde sentezlenen kollajen miktarı ile birlikte kollajenin intra ve intermoleküler bağlanmalarının (cross linking) artması da önemlidir. Bu kovalent bağların oluşumundan Cu bağımlı bir enzim olan lizil oksidaz sorumludur. Bu enzimin aktivasyonunda çinkonun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Çinko eksikliğinden en önce zarar gören, hücre proliferasyonundan

sorumlu olan çinko-bağımlı DNA polimeraz ve transkriptaz enzimleridir. Sonuçta, epitel ve fibroblast proliferasyonu oldukça yavaşlar (185).

2.7.3. Bakır Eksikliği İle İlişkili Bazı Klinik Durumlar

Bakır eksikliğinin birçok evcil, vahşi hayvan ve bazı insan popülasyonlarında önemli bir problem olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (186, 187).

Yenidoğanlarda Cu metabolizmasının genetik bozukluğu sonucunda Cu eksikliğine neden olan Menkes hastalığı ortaya çıkar. Bakır eksikliğine daha nadir olarak parenteral beslenme yapılan hastalarda, metabolik hastalık nedeniyle sentetik diyetle beslenenlerde, prematüre bebeklerde, yoğun olarak inek sütüyle beslenen bebeklerde ve malabsorbsiyonlu hastalarda rastlanabilir (187, 188).

Genetik bozukluk sonucunda ortaya çıkan Cu toksisitesi de (Wilson hastalığı) önemli bir sağlık problemidir. İlk kez 1912 yılında tanımlanan Wilson hastalığı kalıtsal bir hastalıktır. Cu'nun transportunda bozukluk oluşması sonucu karaciğer ve beyinde yoğun Cu birikimiyle karakterizedir (177, 189). Vücuttaki artmış Cu bir risk oluşturabilir. Özellikle akut Cu zehirlenmesi birçok patolojiye yol açabilir ve ağır vakalarda ölüme sebep olur. Kronik Cu zehirlenmesi ise ağır karaciğer hastalığı ve nörolojik bozukluklara yol açar (171).

Bakır ve çinko gibi bazı elementlerin karsinogenezisde de önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Çeşitli tümörlerde çinko seviyesinin azaldığı bakır seviyesinin arttığı belirtilmiştir (190, 191).

Bakır eksikliğinin en dramatik bulgusu domuz, tavuk, kedi, tavşan ve sığırlarda ana arterlerin ani rüptürü şeklinde gözlenmiştir. Menkes hastalığının son döneminde ana arterde rüptür veya arteriyal tromboz görülür (192).

2.8. Sevofluran

2.8.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluranın kimyasal açılımı "2,2,2 trifloro-1- triflorometil etil eter"dir. Molekül ağırlığı 201 g, kaynama noktası 58.5°C, özgül ağırlığı 1,53, oda ısısında buhar

basıncı 157 mmHg dır. Sevofluran, metil isopropil eter'in oldukça florlanmış türevidir. 1970'de izole edilmiş, 1981'de ilk klinik uygulaması bildirilmiştir. Klinik ve deneysel çalışmalarda düşük kan/gaz partiyon katsayısına sahip oluşu (0.59), hızlı indüksiyon ve hızlı derlenme özelliğini sağlamaktadır. Bu özellikleri yanı sıra anestezi derinliğinin daha iyi kontrolü, kardiyovasküler etkilerinin olumlu oluşu da sevoflurana avantaj sağlamaktadır (77, 193-195).

Sevofluran keskin olmayan hoş kokusu ve minimal respiratuar iritabilitesi ile maske indüksiyonu için uygundur. Sevofluran anestezisinin kontrolünün kolay olması yumuşak indüksiyon ve hızlı uyanma sağlaması pediatrik anestezi için ideal bir ajan olmasına neden olmaktadır. Diğer inhalasyon ajanlarıyla karşılaştırıldığında, miyokard depresan etkisinin ve kardiyak aritmi yapıcı etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir (194-196).

Sevofluranın MAC değeri yetişkinlerde % 1.7- 2.05, yenidoğan-1-6 aylık süt çocuklarında % 3.3, 6 ay-12 yaş arası çocuklarda ise % 2.5 olarak belirtilmiştir (195).

% 60 azot protoksit ilavesi ise sevofluran MAC değeri yaklaşık olarak % 25 oranında azalmaktadır (197). Sevofluran MAC değerini düşürdüğü öne sürülen diğer ilaçlar; barbitüratlar, narkotikler, benzodiazepinler, alkol, ısı ve periferik katekolamin seviyelerini etkileyen ilaçlardır (198).

2.8.2. Sevofluran ve Oksidatif Stres

Sevofluranın miyokardial iskemi sonrası reperfüzyon fazında miyokardial disfonksiyon ve nekrozu önlediği, laparoskopik kolesistektomilerde daha az lipit peroksidasyonuna neden olarak oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir (2, 199). Sevofluran ile propofol anestezisi alan hastaların postoperatif kardiyak enzim ve sol ventrikül kontraktıl fonksiyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada sevofluran ile anestetize hastalarda sol ventrikül fonksiyonunda düzelme ve salınan kardiyak enzimlerde azalma tespit edilmiştir (200). Sevofluran protein kinaz C aktivasyonu, mitokondrial K⁺ATPaz kanallarının açılması, reaktif oksijen parçacıklarının meydana gelmesi yoluyla iskemiyle indüklenen ATP deplesyonu, kalsiyum akımı ve oksidatif strese karşı kalbi

korumaktadır (201). Sevofluranın ayrıca postiskemik polimorfonükleer nötrofillerin adezyonunu azalttığı da çalışmalarda gösterilmiştir (202).

Çalışmalarda sevofluran ile genel anestezi uygulamalarında oksidatif stres oluşturmadığı ya da desflurandan daha düşük seviyede oluştuğu gösterilmiştir (2, 25, 26). Desfluran, sevofluran ve propofol anestezisinin oksidatif duruma etkisini belirlemek amacıyla domuzlar üzerinde yapılan çalışmada sevofluran verilen grupta hem BAL sıvısında hem de dolaşımda GPx ve MDA seviyelerinde anlamlı değişiklikler saptanmadığı, sonuç olarak sevofluranın oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine etkisi olmadığını bildirilmiştir (25). Laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalarda desfluran ve sevofluranın serbest radikal oluşturarak yaptığı sitotoksik etkinin araştırıldığı bir çalışmada sevofluran grubunda MDA ve karbonil bileşiklerin daha az arttığı, desfluran grubunda ise anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (26). Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda sevofluran ve desfluran anestezisinin oksidatif stres ile antioksidatif cevap üzerindeki etkilerinin BAL ve plazma MDA ve SOD seviyelerine bakılarak araştırıldığı bir başka çalışmada ise her iki ajanın da lipit peroksidasyonuna neden olduğunu ancak indüksiyon sonrası ve postoperatif 0. dakikalarda ölçülen plazma ve alveolar MDA değerlerinin desfluran grubunda sevoflurana göre daha yüksek tespit edildiğini göstermişler, desfluranın sevoflurandan daha fazla lipit peroksidasyonuna neden olduğunu belirtmişlerdir. Plazma SOD konsantrasyonlarında ise desfluran grubunda yükselme bulurken sevofluran grubunda ise azalma olduğunu belirtmişlerdir. SOD'ın artmış olmasını oluşan oksidatif strese yanıt olarak değerlendirmişlerdir (2).

2.9. Desfluran

2.9.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Desfluran (1,2,2,2-tetrafloroetil diflorometil eter)'in kimyasal formülü CHF₂-O-CHFC₃ molekül ağırlığı 168.04, özgül ağırlığı (4°C-20°C arası) 1.465'dir. Desfluran 1992'den beri rutin olarak kullanılan bir halojenli florinize edilmiş volatil anesteziktir. Bir metil eter olan desfluranın kimyasal yapısı izoflurana çok benzer. İzoflurandan tek farkı alfa-etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu

bulunmasıdır. Bu değişiklik molekülün kanda erirliğini azaltmaktadır. Kaynama noktası 23.5°C'dir. 20°C'de buhar basıncı 664 mmHg'dir. Yüksek rakımlı bölgelerde oda ısısında kaynadığı için özel bir vaporizatör gerektirir. Isıtılan vaporizatör elektrik enerjisi gerektirmektedir (30, 77, 193, 203).

Desfluran düşük kan/gaz partiyon katsayısı (0.42) ile hızlı anestezi indüksiyon ve derlenmeye neden olur ve alveolar konsantrasyonunda hızlı değişikliği sağlar (204). Yağ/gaz partiyon katsayısı ise 18.7'dir. Yağda erirliğinin az olması ise etkinliğinin azlığı ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar. MAC değeri çeşitli deneklerde % 5.7- 10 arasında iken insanlarda %100 oksijen içinde % 6- 7.25, % 60 azot protoksit içinde ise % 4'dür. Tek başına kullanıldığında idame için % 6- 8 yoğunlukta verilmesi gerekir (193).

2.9.2. Desfluran ve Oksidatif Stres

Desfluranın daha az metabolize olması nedeniyle daha az oksidatif strese neden olabileceği ve antioksidan etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir.

Desfluran ve sevofluranın sol ventrikül fonksiyonlarını koruduğu, daha az miyokardial hasara neden olduğu, miyokardial enfarktüs sonrası spontan ventriküler disritimleri engellediği gösterilmiştir (205, 206).

Sevofluran ve desfluranın eritrositlerdeki oksidatif durumunun araştırıldığı bir çalışmada desfluranın oksidan ya da antioksidan sisteme etkisinin olmadığı gösterilmiştir (207). Ancak birçok çalışmada desfluranın lokal ve sistemik oksidatif strese neden olduğu da gösterilmiştir (2, 25, 26, 208, 209). Desfluran, sevofluran ve propofol anestezinin oksidatif duruma etkisini belirlemek amacıyla domuzlar üzerinde yapılan çalışmada desfluranın BAL sıvısı ve dolaşımında MDA'da anlamlı bir artma ve BAL sıvısı ile dolaşımında GPx üzerinde anlamlı azalma yaptığı görülmüştür. Sonuç olarak desfluranın oksidatif stresi artırıcı potansiyel etkisi olduğu belirtilmiştir (25). Laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalarda desfluran ve sevofluranın serbest radikal oluşturarak yaptığı sitotoksik etkinin araştırıldığı bir çalışmada desfluran grubunda MDA ve karbonil bileşiklerin sevofluran grubuna göre daha fazla arttığı, desfluranın oksidatif stresi arttırdığı ve antioksidan mekanizmaları

olumsuz yönde değiştirdiği desfluran azot karışımı kullanıldığında bu etkinin daha da arttığı bildirilmiştir (26).

Mekanik ventilasyon sırasında volatil anesteziklerin pulmoner sistem ve Kupfer hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonun arttırdığı belirtilmiştir (210, 211). Domuz akciğerinde desfluran anestezisi ile oluşan oksidatif stresin, makrofajlarda proinflamatuvar sitokinlerin aşırı artışı ile ilgili olabileceği ifade edilmektedir (25). Desfluran anestezisi altında opere edilen hastaların kanında vitamin C ve E' nin desfluranın oksidatif toksisitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada desfluranın E vitamini seviyelerini azaltarak lipid peroksidasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (212).

İnhaler anestezi sırasında azalmış kan akımı nötrofil aktivasyonu ile karakterize edilir (36, 213). Aktive nötrofiller ekstrasellüler sıvı içinde ROS üretimi ile doku yaralanmasını indüklediği bildirilmiştir (214). İskemi/reperfüzyon hasarı da serbest radikal üretimine, polimorfonükleer lökosit içeren kemotaksis, proteolitik enzimlerin degranülasyonu ve üretimi, kompleman, koagülasyon faktörleri ve sitokinlerin salınımına neden olabilir (211, 213). Akciğer ve karaciğerde iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası nötrofil aktivasyonu ve oksidatif hasarın rolü gösterilmiştir (36, 214-216). Desfluran ile indüklenen nötrofil aktivasyonu ve iskemi/reperfüzyon hasarı ROS'nın aşırı üretilmesine ve biyolojik membran akışkanlığı kaybına neden olarak lipid peroksidasyonuna neden olabilir (211, 213).

2.10. Propofol

2.10.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Propofol intravenöz yoldan kullanılan anestezik maddedir. Genel anestezik etkisi gamma-aminobutirik asit inhibisyonunu kolaylaştırmasıyla açıklanır. Propofol (2,6 diisopropyl phenol) iki isopropil grubu bağlanmış bir fenol halkasıdır. Suda erimez. Soya yağı, gliserol ve yumurta lesitini emulsiyonunda (%10 soya yağı, %1.2 yumurta fosfatidili, %2.25 gliserol) eritilmiştir. Yağda kolay eridiğinden etkisi çok çabuk başlar. Dağılım yarı süresi 2-8 dakikadır. Karaciğerdeki konjugasyonu sonucunda inaktif metabolitleri oluşur. Metabolitleri idrarla atılır (217).

Mevcut intravenöz ajanların içinde eliminasyon yarı ömrü en kısa olanıdır. İndüksiyon amaçlı olarak 2-2.5mg/kg iv bolus şeklinde kullanılır. Anestezi idamesinde bolus veya infüzyon halinde kullanılabilir. Sedasyon amaçlı kullanılacaksa 0.2-0.5mg/kg başlangıç dozundan sonra 0.5-2mg/kg/saat hızda infüze edilebilir. Ayrıca 1-1.5mg/kg dozda elektrokonvulziv tedavide de yeterli sedasyon sağlamaktadır (193).

2.10.2. Propofol ve Oksidatif Stres

Propofolün potansiyel antioksidan özelliği, endojen antioksidan vitamin E'ye benzemektedir (218, 219). Nöroprotektif etkisinin de propofolün fenol halka yapısının antioksidan özelliği ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir. Propofol lipid peroksil radikalleri ile etkileşir ve nisbeten daha stabil olan propofolfenoksi radikalleri oluşturarak, lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Ayrıca propofol lipid peroksidasyonu başlamasında oldukça güçlü reaktif metabolit olan peroksinitriti temizler (220). Peroksinitrit bakterisidal etkisi dolayısıyla propofolün peroksinitrit temizleyici etkisi, muhtemelen bu ilaca fagositoz suprese edici özellik kazandırmaktadır. Propofolün akut akciğer hasarı gibi peroksinitrit oluşumunun önemli olduğu hastalıklarda yararlı olabileceği gösterilmiştir (217).

Propofolün antioksidan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada trombosit membranında lipid peroksidaz üretiminin inhibisyonu ve glutatyon antioksidan sistemindeki değişikliklerle propofolün antioksidan etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (221). Propofolün antioksidan etkileri bütihidroksitolüen ve alfa-tokoferol benzeri diğer bilinen antioksidanlarla gösterdiği kimyasal benzerliğe atfedilmiştir (218, 219). Bu antioksidan maddeler membran fosfolipidlerini bağlar ve serbest radikalleri yakalarlar, böylece membran yağ asit molekülleri ile aktarma zincirini engelleyerek antioksidan özellik gösterirler (66).

Propofol eritrositleri oksidatif ve fiziksel stresten korumaktadır. Ters olarak volatil anestezikler eritrosit membran akışkanlığını azaltarak hemolizi indüklerler (222). Propofolün endotoksinlerin indüklediği serbest radikal bağımlı ve oksijenazların katalizlediği lipid peroksidasyonunu belirgin olarak azalttığı bu

şekilde periferik arteriyel oksijen saturasyonundaki bozulmayı engellediği de belirtilmiştir (223).

Propofolün lipid peroksit oluşumunu inhibe ettiği ancak GSH üzerine etkisi olmadığı bildirildiği gibi (33), çeşitli hayvan dokularında ve rat beynindeki anoksi-hiperoksi modelinde GSH'ü arttırdığı da bildirilmiştir (34, 35).

2.11. Azot Protoksit (N₂O)

İlk kez 1800 yılında Humprey Davy tarafından analjezik ve öforik özelliği tanımlanmış; cerrahi ağrının giderilmesinde kullanılmıştır. O zamandan günümüze cerrahi ve dental anestezide yaygın olarak kullanılmaktadır. Öforik özelliği nedeniyle, keyif verici olarak partilerde kullanılmıştır. Az da olsa günümüzde de bu şekilde kullanıldığı bilinmektedir (77).

2.11.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Azot protoksit klinikte kullanılan tek inorganik anestetik maddedir. Renksiz, kokusuzdur. Yanıcı ve patlayıcı değilse de oksijenin yakıcı etkisini destekler. Normal şartlarda gaz halindedir. Basınçla sıvılaşır. Kanda erirliği az olup, kan:gaz partiyon katsayısı düşüktür (0,47). Bu özellik etkisinin hızlı başlayıp, hızlı sonlanmasını, dolayısı ile anestezinin daha kolay kontrol edilmesini sağlar. Ancak yine bu özellik nedeniyle anestetik etkinliği zayıf bir maddedir (193).

2.11.2. Klinik Uygulama

İyi bir analjezik, ancak zayıf bir anestetiktir. MAC değeri 104 olup, hastaların çoğunda tek başına anestezi sağlayamaz. Genellikle % 50- 70 oranında diğer anestetiklerle birlikte kullanılır. Çok hafif bir kokusu vardır. Solunum yollarını irrite etmez. Diğer ajanların etkisini potansiyelize etmez. Additif etki ile onların MAC değerlerini azaltır (77). Klinik uygulamada önemli olacak bir özellik de azot protoksitin ikinci gaz ve konsantrasyon etkisidir. Birlikte verildiği inhalasyon

anestetiğinin alveolar yoğunluğu, bu ajanın tek başına uygulanmasına göre daha hızlı olarak yükselir ve etki başlaması hızlanır (193).

Kapalı boşluklara diffüzyon etkisi gösterir. Bu etkinin sonucu boşluğun genişleyebilir (kompliyant) veya genişleyemez (kapalı, non-kompliyant) olmasına göre değişir. Birinci grupta mide ve barsaklar, pnömotoraks, periton boşluğundaki gaz, cerrahi amfizem ve gaz embolisi sayılabilir. Kapalı boşluklar içinde de orta kulak, nazal sinüsler, subdural ve sisternal boşluklar, vitreus boşlukları sayılabilir.

Bu bölgelerde normalde azot bulunur ve erirliğinin az olması (kan/gaz partiyon katsayısı =,015) nedeniyle kan tarafından uzaklaştırılmaz. Ancak erirliği daha yüksek olan azot protoksit bu bölgelere taşınır ve boşluk içine diffüze olur. Kapalı boşluklar genişleyemeyeceği için bölgelerde basıncı arttırabilir (77). Pnömotoraks ve gaz embolisinde bu etkisi hızla gelişir. Bu nedenle intestinal obstükiyonda, emboli olsalığı yüksek girişimlerde azot protoksit kullanılmamalıdır (77). Endotrakeal tüp balonu ve balon-uçlu kateterler içine diffüze olarak kısa sürede balon volümlerini 2-3 katına çıkarabilir. Pnömoensefalografi ile oluşturulan veya orta kulak gibi genişleyemeyen boşluklarda hava varsa veya timpanoplasti yapılacaksa (greftin yeri değişebilir) azot protoksit kullanılmamalı veya greft konmasından en az yarım saat önce kesilmelidir. Dekolman ameliyatından sonra, retinayı yerinde tutmak için vitreus içinde oluşturulan gaz kabarcığı içindeki basıncı arttırabilir. Gaz verilmeden önce azot protoksit kesilmelidir (77).

Diffüzyon hipoksisine (Fink fenomeni) en sık neden olan ajandır. Esasta konsantrasyon etkisinin tersi olup, yüksek konsantrasyonda kullanıldığı için anlamlı boyuta ulaşmaktadır. Bu da genellikle azot protoksit için geçerlidir. Azot protoksitin kanda erirliği nitrojenin 34 katıdır. Yani, kan nitrojenden çok daha fazla azot protoksit taşıyabilir. Girişim sonunda azot protoksit kesildiğinde, büyük miktarda azot protoksit kanı terk etmeye başlar ve ekspirasyon volümü inspirasyon volümünü aşar. Bu arada fazla miktarda karbondioksitte uzaklaştırılmış olacağından, PCO_2 düşer ve solunum depresyonu gelişir. Bu olayın daha da önemli yanı, büyük miktarda azot protoksitin alveoler oksijeni dilüe ederek hipoksiye neden olmasıdır. Azot protoksitin kesilmesini izleyen 10 dk. içinde ve giderek azalan bir etki söz konusudur. Bu nedenle azot protoksit kesildikten sonra hastaya 5 dk. kadar süre ile %100 oksijen verilmelidir (77). Azot protoksitin analjezik etkisi kısmende olsa

opioid reseptörü ve endorfin sistemi ile etkileşmesine bağlıdır. Naloksan, azot protoksitin analjezik etkisini önemli derecede antagonize etmektedir (77).

2.11.3. Azot Protoksit ve Oksidatif Stres

İnsan dokularında enzimatik reaksiyonlarla metabolize edilmez. Vitamin B12 ile fiziko kimyasal reaksiyona girerek moleküler nitrojene ve serbest radikallere indirgenerek barsak bakterileri tarafından metabolize edilir. B12 vitaminini inaktif forma dönüştürerek uzun süreli kullanımda magaloblastik ve polinöropatik etki gösterebilir. Metionin sentetaz inhibisyonu ile DNA sentezini etkiler. Nitekim deneysel olarak reproduktif fonksiyon üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir (77, 193).

N₂O'in mesleki maruziyeti sonucu ameliyathane personelinde infertilite, spontan abortus ve doğum defekterinin arttırdığı bildirilmiştir (224-226). Yapılan çalışmalarda N₂O'in tek başına ya da halojenlenmiş hidrokarbonlarla birlikte ameliyathane personelinde kromozom anomalileri olduğu gözlemlenmiştir (227-230).

N₂O'in DNA hasarına hangi mekanizma ile yol açtığı tam anlaşılamamış olmakla birlikte N₂O'in oksidatif stres mekanizması üzerinden DNA hasarına neden olabileceği düşünülmektedir (231). Oksijen ve azot kaynaklı serbest radikallerin DNA hasarı oluşturduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (232, 233).

N₂O'in Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonlarını katalizleyerek serbest radikallerin oluşumunu arttıran düşük molekül ağırlıklı demir türlerinin sitozolik konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (234). Buna ek olarak N₂O'nin vitamin B12 metabolizmasındaki metionin sentetazı inaktive ederek homositeinin metionine remetilasyonunu inhibe etmekte, süperoksit ve hidroksil radikallerin oluşumu arttırmaktadır (235-237). Yapılan bir çalışmada N₂O'e maruz kalanlarda serum vitamin B12 seviyelerinin azaldığı, homosistein seviyelerinin ise arttığı gösterilmiştir (238). Homositein düzeyleri azaldıkça GPx gibi antioksidan enzimlerin artması N₂O konsantrasyonu ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi gösterebileceği düşünülmektedir (231).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurul Komitesi onayı (08.03.2011, Toplantı karar no: 2011/02) ve yazılı hasta onamları alınarak, 2011-2012 yıllarında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, prospektif, randomize ve çift kör olarak gerçekleştirilmiştir.

Elektif şartlarda genel anestezi altında tek taraflı turnike uygulanarak alt ekstremitte operasyonu planlanan hastalardan kardiyovasküler, solunum sistemi, serebrovasküler hastalığı olmayan, ciddi karaciğer, böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <60 ml/dk), diabetes mellitus, gebelik, obezite (BMI>30), otoimmün hastalık bulunmayan, immunsupresan ajanlar ile tedavi almamış olan, son 3 ay içinde selenyum, çinko, bakır, ve antioksidan tedavi öyküsü olmayan, kullanılacak ilaçlara karşı alerji hikayesi olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Preanestezik değerlendirmede ASA (American Society of Anesthesiologists) risk sınıflaması I-III olan, 18 yaş üstü, 60-100 kg ağırlığında 60 hasta bilgilendirilmiş onam formu alınması ardından çalışmaya dahil edildi. Olgular randomize üç eşit gruba ayrıldı [Grup S (Sevofluran), Grup D (Desfluran), Grup P (Propofol)].

Turnike süresi 60 dakikadan kısa veya 150 dakikadan uzun olan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara operasyondan 30 dakika önce 0.07 mg/kg im midazolam premedikasyonu uygulandı. Operasyon odasına alınan hastalara standart anestezi monitörizasyonu elektrokardiyogram (DII derivasyonu), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve noninvaziv arteriyel kan basıncı ölçümleri ile yapıldı ve bazal değerler kaydedildi. Geniş bir kubital vene 16 G anjioket ile damar yolu açıldı. Bazal (T1) serum selenyum, bakır, çinko, demir, MDA ve GPx seviyelerinin tespiti için 10 mL kan örneği biyokimya tüpüne alındı. Diğer kola sıvı infüzyonları için 20 G anjioket ile damar yolu açıldı. 8-10 ml/kg/saat hızda salin infüzyonu başlandı.

Tüm hastalara 1 dakika süreyle 10 L/dk %100 oksijen ile preoksijenasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonu 2- 2.5mg/kg propofol ve 1mg/kg lidokain ile sağlandı. Kas gevşetici olarak rokuronyum 0.6 mg/kg dozda verildikten 2 dakika (dk) sonra entübasyon yapıldı.

Anestezi idamesi Grup S’de 1 MAC sevofloran ile %50:50 O₂:N₂O olacak şekilde 4L/dk taşıyıcı gaz altında, Grup D’de 1 MAC desfluran ile %50:50 O₂:N₂O olacak şekilde 4L/dk taşıyıcı gaz altında, Grup P’de 6 mg/kg/saat propofol ve 1 µg/kg/saat fentanil iv infüzyonu ile, %50:50 O₂:hava şeklinde 4L/dk taze gaz uygulanarak sağlandı. Her üç grupta da ventilasyon tidal volüm (TV) 6-8 ml/kg I:E oranı 1:2, solunum frekansı ise normokapniyi temin edecek olan Et CO₂ (35-40 mmHg) düzeyini sağlayacak şekilde sağlandı.

Entübasyonu takiben opere edilecek ekstremitelere eleve edildikten sonra Esmarch bandajı ile sarılarak, 300 mmHg basınçta turnike uygulandı. İntraoperatif arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı değerlerinde bazal değerlerin % 20 ve üzeri artış olduğunda 50 µg fentanil iv uygulanması planlandı.

Hastaların demografik verileri, operasyon ve turnike süreleri, kullanılan fentanil miktarları, kanama, verilen kan miktarları, Amerikan Anesteziyoloji Derneği’nin ASA risk sınıflaması (ASA I-III), operasyon çeşidi (1-ayakta fraktür, 2-tibia fraktürü, 3-diz meniskopati, 4-ayakbileği fraktürü, 5-diz protezi olarak kaydedildi), meslek grupları (1- madenci, 2-serbest meslek, 3-memur, 4-demirci, 5-kaynakçı 6-işsiz olarak kaydedildi), intraoperatif ek ilaç kullanımı (1-yok, 2-feniramin maleat + deksametazon, 3-metilprednisolon + ranitidin, 4- gliserol trinitrat olarak kaydedildi), postoperatif ek sorunlar (1-var, 2-yok, 3-bronkospazm, 4-bulantı, 5-kusma, 6-kaşıntı olarak kaydedildi), sigara ve alkol kullanma öyküsü var/yok olarak kaydedildi. Operasyon bitmeden son cilt sütürüne başlandığında anestezi kesilerek hasta % 100 O₂ ile ventile edildi. Kas gevşetici etkisi 0,05 mg/kg neostigmin ve 0,01 mg/kg atropin iv ile antagonize edildi.

Tüm hastalara postoperatif ağrı kontrolü için operasyon bitiminden 15 dk önce 1 mg/kg iv tramadol uygulandı. Postoperatif analjezi idamesi tramadol iv hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile bolus 10 mg, kilit 10 dk olacak şekilde ayarlanarak uygulandı. Tüketilen tramadol miktarları kaydedildi.

Postoperatif 0. (T2), 24. (T3) ve 48.(T4) saatlerde serum selenyum, bakır, çinko, demir, MDA ve GPx seviyelerinin tespiti için yeniden kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden biyokimya laboratuvarında 5000 devirde beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı, elde edilen serum -40⁰ de saklandı.

MDA ölçümü: Serum MDA düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle Agilent 1200 markalı HPLC (Münih, Almanya) cihazında immundiagnostik markalı MDA'nın ticari kitleri (Bensheim, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Çalışmanın prensibi derivasyon reaktifi ile yapılan örnek hazırlama işlemi sonucu MDA floresan bir ürüne çevrilmesine dayanmaktadır. Floresan ürüne çevrilen MDA içeren 20 µl reaksiyon karışımı 30°C'de reverse faz C18 kolon kullanılarak ayrıştırılması sonrası 515 nm eksitasyon ve 553 nm emisyonunda florometrik ölçümü yapıldı. Yöntemin dedeksiyon limiti 0.15 µmol/L ve linearitesi 100 µmol/L'dir.

Gpx ölçümü: Serum GPx aktivitesi Paglia ve Valentine metodu ile ölçüldü. Enzim aktivitesi ölçümünde, H₂O₂ substrat olarak kullanıldı ve NADPH'nin oksidasyonu 340 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak saptandı. Sonuçlar U/L olarak verildi.

Eser element ölçümü:

Bakır ve çinko: Serum bakır ve çinko düzeyleri kolorimetrik yöntemle UV-1601 spektrofotometre (Shimadzu, Tokyo, Japan) cihazında FAR-SRL markalı (Verona, İtalya) bakır ve çinko ticari kitleri ile çalışıldı.

Selenyum: Çalışma Perkin Elmer marka Atomik Absorbsiyon Spektrometresi (AAS) ile yapıldı.

Hidrür sistem (FIAS) kullanıldı.

1 birim serum + 6 birim asit çözeltisi (perklorik/nitrik asit çözeltisi 5/1) 1 saat 120°C'de hidroliz edildi.

3 mL %50 HCl eklendi ve 1 saat 120°C'de tekrar hidroliz edildi.

Sonra 3 mL su ilave edildi ve son okutma yapıldı.

5 nokta kalibrasyon yapıldı. Kalibrasyon için Inorganic Ventures marka stok kullanıldı.

Kontrol olarak iki düzey kullanıldı:

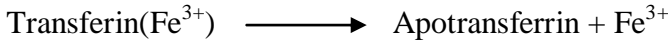
- Serenorm Trace Elements Serum L-1 (Selenyum düzeyi 100-114 µg/L)
- Serenorm Trace Elements Serum L-2 (Selenyum düzeyi 153-173 µg/L)

Serum selenyum düzeyi için ölçüm yapılan laboratuvardaki referans aralık 46-143 µg/L'dir.

Demir: Demir ölçümü Ferrozin yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Demir asidik koşullar altında transferrinden salıverilir ve ferroz formuna indirgenerek kolorimetrik ölçüm için bir kromojenle birleşir. Bu prosedürde demir, bir protein presipitasyonu adımı ve herhangi bir endojen bakır etkileşimi mevcut olmaksızın, direkt olarak ölçülür.

Ferrik demir asidik bir ortamda taşıyıcı proteini transferrinden ayrılır ve eşzamanlı olarak ferroz formuna indirgenir. Daha sonra ferroz demir hassas bir demir indikasyonu olan ferrozinle kompleks oluşturur ve 571/658 nm'de absorbans sergileyen bir renkli kromofor ortaya çıkarır.

Reaksiyon Denklemi:



Referans değerler:

Erkek: 65 –175 µg/dL (11.6 –31.3 µmol/L)

Kadın: 50 –170 µg/dL (9.0 –30.4 µmol/L)

3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamında toplanan veriler “SPSS for Windows 16.0” programına aktarılarak değerlendirildi. Ortalama değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Gruplara ait niteliksel veriler olan cinsiyet, ASA, meslek, madencilik öyküsü, operasyon çeşidi, sigara ve alkol kullanımı, intraoperatif ek ilaç, postoperatif ek sorun dağılımlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

Sürekli değişkenler olan operasyon ve turnike süreleri, intraoperatif kanama ve verilen kan miktarları, serum Se, Cu, Zn, Fe, MDA ve GPx seviyeleri ve tüketilen tramadol miktarlarının gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis Varyans Analizi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bu değişkenler grup içinde preoperatif bazal değerler ile karşılaştırıldığında Friedman testi ve Wilcoxon testi kullanıldı.

Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi, “ $p<0.05$ ” değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarına ait demografik veriler, ASA risk sınıflaması Tablo 4’de gösterilmiştir. Her birinde 20’şer olgunun bulunduğu gruplarda Grup S’de 16, Grup D’de 13, Grup P’de 11 olgu erkekti (p=0.241). Yaş ortalamaları Grup S’de 41,8±12.2 yıl, Grup D’de 39.4±14.2 yıl ve Grup P’de 41,0±17.7 yıl (p=0.845) olarak saptandı. Tüm grupların boy ortalamaları 1.7±0.1 m (p=0.753) idi. Ortalama vücut ağırlığı Grup S’de 71,9±11.1 kg, Grup D’de 77.1±12.1 kg, ve Grup P’de 75.7±11.0 kg (p=0.180) idi. Grup S’de 6, Grup D’de 5, Grup P’de 5 olgu ASA-I idi (p=0.644). Gruplar arasında belirtilen değişkenler yönünden farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4. Çalışma Gruplarının Demografik Verileri ve ASA Risk Sınıflaması.BMI: Vücut Kitle indeksi (ort ±SS).

	Grup S (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	p
Cinsiyet (E/K)	16/4	13/7	11/9	0.241
Yaş (yıl)	41,8±12.2	39.4±14.2	41,0±17.7	0.845
Boy (m)	1.7±0.1	1,7±0.1	1.7±0.1	0.753
Vücut ağırlığı (Kg)	71,9±11.1	77.1±12.1	75.7±11.0	0.180
BMI	24.7±2.9	26.1±3.3	25.6±3.6	0.236
ASA (I/II/III)	6/12/2	5/11/4	5/14/1	0.644

Çalışma gruplarına ait operasyon çeşidi, meslek, madencilik, alkol kullanımı verileri Tablo 5’de gösterilmiştir. Grup D’de alkol kullanan kişi yok iken Grup S’de 1, Grup P’de 5 kişinin alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Gruplar arasında alkol kullanımı dışında belirtilen değişkenler yönünden farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 5. Gruplara Ait Operasyon ve Meslek Çeşidi, Madencilik Öyküsü, Sigara ve Alkol Kullanımı.

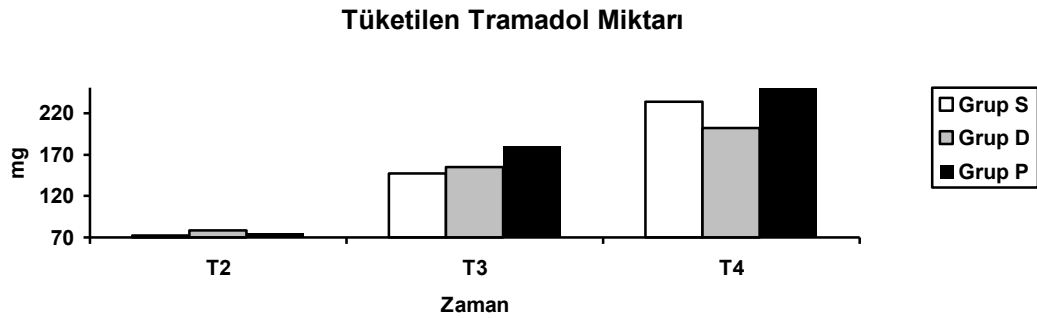
	Grup S (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	P
Meslek (1/2/3/4/5/6)	3/9/3/1/2/2	4/5/3/1/0/7	1/9/3/0/0/7	0.337
Madencilik (+/-)	3/17	4/16	1/19	0.364
Operasyon çeşidi (1/2/3/4/5)	4/9/5/2/0	0/6/13/0/1	3/6/6/2/3	0.063
Sigara (+/-)	12/8	8/12	9/11	0.420
Alkol (+/-)	1/19	0/20	5/15	0.020

+: öyküsü var
-: öyküsü yok

İntraoperatif ve postoperatif dönemde tüketilen tramadol miktarları Tablo 6, Grafik 1'de gösterilmiştir. Tramadol tüketimi açısından gruplar arasında fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 6. Gruplarda Tüketilen Tramadol Miktarları (mg) (ort ±SS).

Zaman	Grup S (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	P
T1	-	-	-	-
T2	72.5±10.3	78.2±12.7	75.7±11.5	0.167
T3	174.5±41.4	155.2±47.4	180.2±42.2	0.086
T4	234.0±67.8	202.0±73.3	250.2±79.1	0.097



Grafik 1. Tüketilen Tramadol Miktarı.

Gruplara ait operasyon süresi, turnike süresi, intraoperatif kanama miktarı, verilen kan miktarları (ünite cinsinden), intraoperatif ek ilaç uygulanması, postoperatif ek sorun verileri Tablo 7’de gösterilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında Grup D’nin turnike süresi ve intraoperatif kanama miktarı Grup S’den daha düşük olarak bulundu ($p<0.05$). Grup P ile karşılaştırıldığında ise Grup D’de operasyon ve turnike süreleri ile intraoperatif kanama miktarı daha düşük olarak gözlemlendi ($p<0.05$). Yalnızca Grup S’de intraoperatif kan transfüzyonu yapılmıştı. Gruplar arasında belirtilen diğer değişkenler yönünden farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 7. Gruplara Ait Operasyon ve Turnike Süreleri, İntraoperatif Kanama Miktarı, Verilen Kan Miktarları, İntraoperatif Ek İlaç, Postoperatif Ek Sorun Dağılımları (ort \pm SS).

	Grup S (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	P
Operasyon süresi(dk)	137.7 \pm 67.3	102.7 \pm 34.6	160.5 \pm 62.0*	0.005
Turnike süresi(dk)	88.4 \pm 21.6*	77.2 \pm 22.3	101.0 \pm 21.7*	0.004
İntraoperatif kanama (mL)	163.5 \pm 245.2*	52.5 \pm 51.5	168.0 \pm 107.6*	0.000
İntraoperatif verilen kan (ünite)	0.2 \pm 0.5	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.045
İntraoperatif ek ilaç (1/2/3/4)	19/1/0/0	15/0/4/1	14/2/2/2	0.181
Postoperatif ek sorun (yok/bronkospazm)	20/0	18/2	20/0	0.126

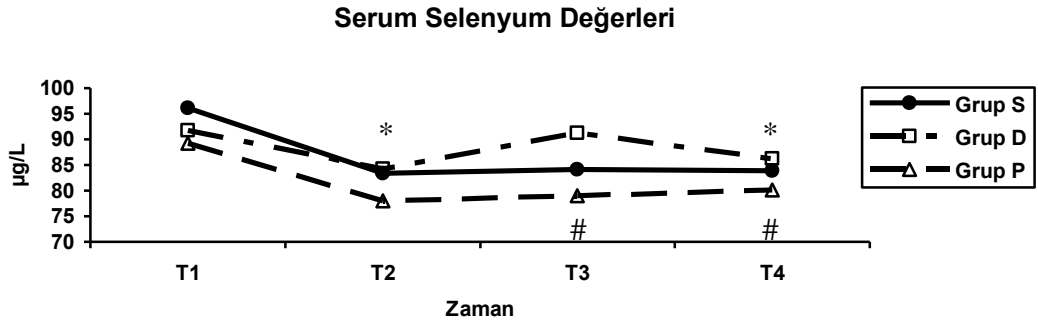
* $p<0.05$: Grup D ile karşılaştırıldığında.

Grupların serum selenyum değerleri Tablo 8 ve Grafik 2’de gösterilmiştir. Gruplar selenyum değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark gözlenmedi ($p>0.05$). Gruplar selenyum değerlerindeki zamansal değişim yönünden kendi içinde incelendiğinde farklılık saptandı ($p<0.05$). T1’de ölçülen bazal değerlerle karşılaştırıldığında Grup S’de T2 ve T4 değerlerinin, Grup P’de T3 ve T4 değerlerinin bazal değerden daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo 8. Grupların Serum Selenyum Değerleri (µg/L) (ort ±SS).

Zaman	Grup S (n=20)	P ¹	Grup D (n=20)	P ¹	Grup P (n=20)	P ¹	P ²
T1	96.1±35.5	-	91.7±30.5	-	89.3±28.1	-	0.799
T2	83.4±32.4	0.033	84.2±30.4	0.064	78.0±28.5	0.052	0.926
T3	84.1±35.9	0.055	91.2±32.7	0.948	79.0±26.7	0.006	0.542
T4	83.9±25.3	0.021	86.2±29.7	0.142	80.1±28.7	0.046	0.771

p¹: Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında.
p²: Gruplar arasında karşılaştırıldığında.



* Grup S kendi içinde T1 değeri ile karşılaştırıldığında p<0.05
Grup P kendi içinde T1 değeri ile karşılaştırıldığında p<0.05

Grafik 2. Serum Selenyum Değerleri.

Grupların serum bakır değerleri Tablo 9, Grafik 3'de gösterilmiştir. Gruplar bakır değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında her ölçümde zamanında fark gözlemlendi (p<0.05). Grup D'deki serum bakır değeri her ölçümde diğer gruplardan daha düşük bulundu. Gruplar bakır değerlerindeki zamansal değişim yönünden kendi içinde incelendiğinde bazal değerlere göre fark gözlemlenmedi (p>0.05).

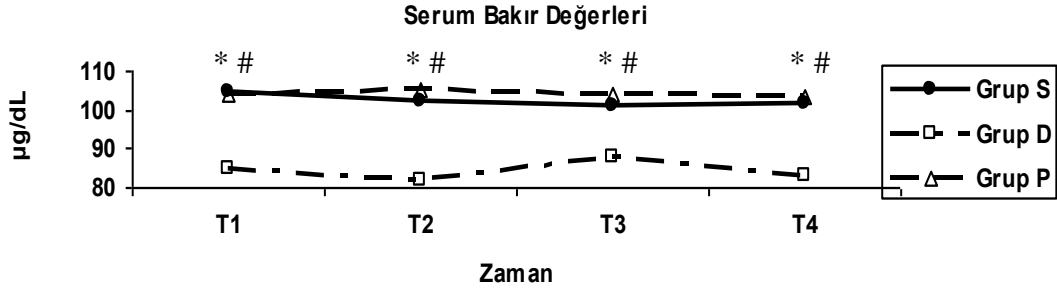
Tablo 9. Grupların Serum Bakır Değerleri ($\mu\text{g/dL}$) (ort \pm SS).

Zaman	Grup S (n=20)	P ¹	Grup D (n=20)	P ¹	Grup P (n=20)	P ¹	P ²
T1	104.4 \pm 10.8*	-	84.8 \pm 23.2	-	104.3 \pm 4.4*	-	0.001
T2	102.2 \pm 7.7*	0.270	82.0 \pm 20.4	0.204	105.3 \pm 7.8*	0.455	0.000
T3	101.3 \pm 7.6*	0.243	87.8 \pm 42.1	0.519	103.7 \pm 8.8*	0.448	0.000
T4	101.4 \pm 6.3*	0.477	82.8 \pm 21.6	0.381	103.3 \pm 7.8*	0.155	0.002

p¹: Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında.

p²: Gruplar arasında karşılaştırıldığında.

*Grup D ile karşılaştırıldığında p<0.05



*Gruplar karşılaştırıldığında p<0.05

Grup S ve P Grup D ile karşılaştırıldığında p<0.05

Grafik 3. Serum Bakır Değerleri.

Grupların serum çinko değerleri Tablo 10, Grafik 4'de gösterilmiştir. Gruplar çinko değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında her ölçüm zamanında fark gözlemlendi (p<0.05). Grup D'deki serum çinko değeri Grup S ile karşılaştırıldığında T1, T2 ve T4 zamanlarında; Grup P ile karşılaştırıldığında T1, T2, T3 ve T4 zamanlarında daha yüksek bulundu (p<0.05). Gruplar çinko değerlerindeki zamansal değişim yönünden incelendiğinde T1'de ölçülen bazal değerlerle karşılaştırıldığında Grup D'de T3 değeri, Grup P'de T3 ve T4 değerleri bazal değerden daha düşük bulundu (p<0.05).

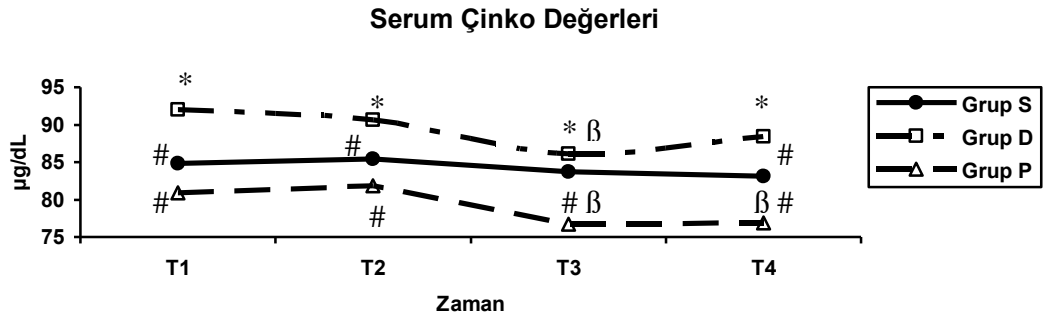
Tablo 10. Grupların Serum Çinko Değerleri (µg/dL) (ort ±SS).

Zaman	Grup S (n=20)	p ¹	Grup D (n=20)	p ¹	Grup P (n=20)	p ¹	p ²
T1	84.8±11.3*	-	92.0±13.6	-	80.9±11.0*	-	0.006
T2	85.4±10.8*	0.643	90.6±8.6	0.810	81.8±8.3*	0.777	0.006
T3	83.7±7.3	0.532	86.1±6.2	0.036	76.7±7.9*	0.009	0.001
T4	83.1±9.6*	0.546	88.4±5.7	0.350	76.9±8.8*	0.005	0.000

p¹: Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında.

p²: Gruplar arasında karşılaştırıldığında.

*Grup D ile karşılaştırıldığında p<0.05



*Gruplar karşılaştırıldığında p<0.05

Grup S ve P Grup D ile karşılaştırıldığında p<0.05

β Grup P ve D kendi içinde T1 değeri ile karşılaştırıldığında p<0.05

Grafik 4. Serum Çinko Değerleri.

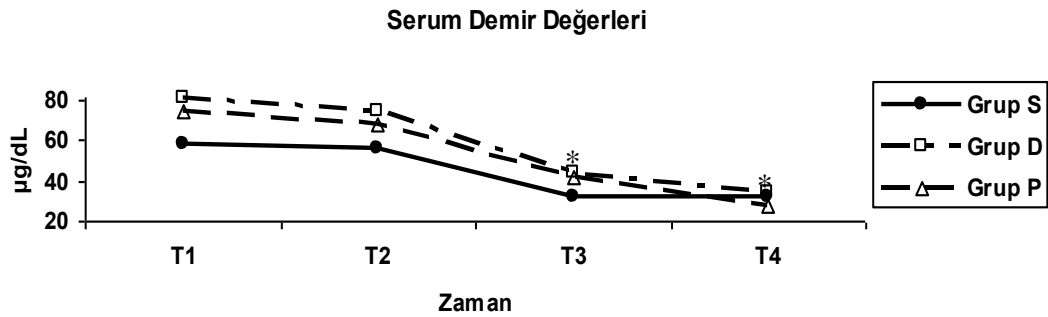
Grupların serum demir değerleri Tablo 11, Grafik 5'de gösterilmiştir. Gruplar demir değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark gözlenmedi (p>0.05). Gruplar demir değerlerindeki zamansal değişim yönünden incelendiğinde her üç grupta da T1'de ölçülen bazal değerlerle karşılaştırıldığında T3 ve T4 değerleri bazal değerden daha düşük bulundu (p<0.05).

Tablo 11. Grupların Serum Demir Değerleri ($\mu\text{g/dL}$) (ort \pm SS).

Zaman	Grup S (n=20)	p ¹	Grup D (n=20)	p ¹	Grup P (n=20)	p ¹	p ²
T1	58.2 \pm 27.4	-	80.7 \pm 44.0	-	74.6 \pm 29.6	-	0.141
T2	55.7 \pm 29.1	0.147	74.6 \pm 41.6	0.112	67.4 \pm 30.7	0.126	0.310
T3	32.3 \pm 32.6	0.002	43.9 \pm 40.0	0.000	41.9 \pm 30.3	0.003	0.516
T4	32.2 \pm 25.6	0.002	34.6 \pm 27.6	0.001	27.8 \pm 18.7	0.000	0.629

p¹: Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında.

p²: Gruplar arasında karşılaştırıldığında.



* Gruplar kendi içinde T1 değeri ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$

Grafik 5. Serum Demir Değerleri.

Grupların serum GPx değerleri Tablo 12, Grafik 6'da gösterilmiştir. Gruplar GPx değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında T2 de ölçülen değerlerde fark olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Grup S'deki serum GPx değeri Grup P ile karşılaştırıldığında T2 de daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Gruplar GPx değerlerindeki zamansal değişim yönünden kendi içinde incelendiğinde T1'de ölçülen bazal değerlerle karşılaştırıldığında Grup S'de ve Grup P'de T4 GPx değerleri bazal değerden daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup D de ise zamansal değişim yönünden hiçbir dönemde fark gözlenmedi.

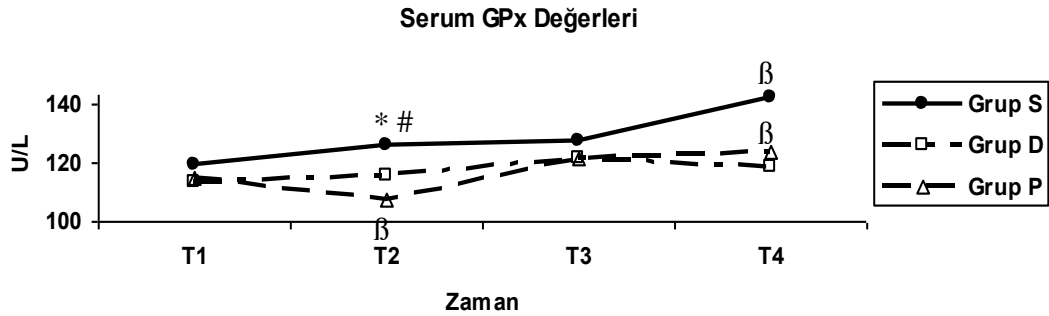
Tablo 12. Grupların Serum GPx Değerleri ((U/L) (ort ±SS).

Zaman	Grup S (n=20)	p ¹	Grup D (n=20)	p ¹	Grup P (n=20)	p ¹	p ²
T1	119.4±18.3	-	113.5±30.5	-	114.9±14.5	-	0.788
T2	125.7±20.9 #	0.126	115.9±22.4	0.751	107.7±13.3	0.048	0.025
T3	127.2±27.3	0.064	121.5±24.9	0.145	121.2±17.5	0.204	0.865
T4	142.0±37.6	0.005	118.9±26.5	0.433	123.6±14.9	0.014	0.127

p¹: Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında.

p²: Gruplar arasında karşılaştırıldığında.

Grup P ile karşılaştırıldığında p<0.05



*Gruplar karşılaştırıldığında p<0.05

Grup S ve Grup P karşılaştırıldığında p<0.05

β Grup S ve Grup P kendi içinde T1 değeri ile karşılaştırıldığında p<0.05

Grafik 6. Serum Gpx Değerleri.

Grupların serum MDA değerleri Tablo 13, Grafik 7'de gösterilmiştir. Gruplar serum MDA değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında her ölçüm zamanında fark gözlemlendi (p<0.05). Grup S'deki serum MDA değerleri Grup D ile karşılaştırıldığında T1'de, Grup P ile karşılaştırıldığında T1, T2, T3 ve T4 zamanlarında daha yüksek bulundu (p<0.05). Gruplar MDA değerlerindeki zamansal değişim yönünden kendi içinde incelendiğinde T1'de ölçülen bazal değerlerle karşılaştırıldığında Grup S ve Grup P'de T4 değerleri bazal değerden daha düşük bulundu (p<0.05).

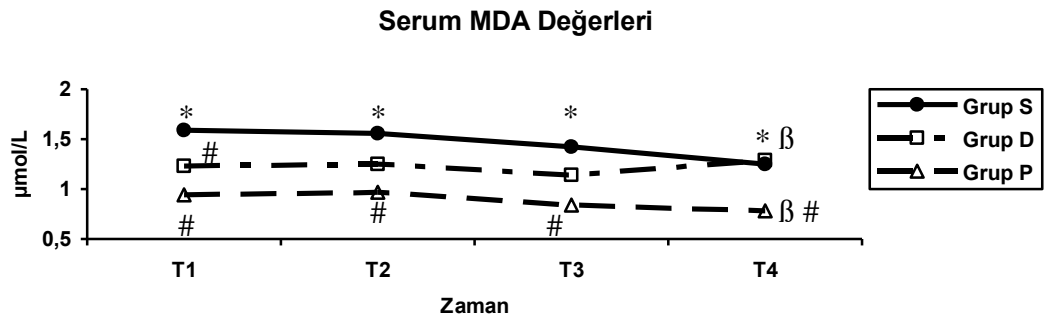
Tablo 13. Grupların Serum MDA Değerleri (µmol/L) (ort ±SS).

Zaman	Grup S (n=20)	p ¹	Grup D (n=20)	p ¹	Grup P (n=20)	p ¹	p ²
T1	1.59±0.82	-	1.23±0.85*	-	0.94±0.28*	-	0.007
T2	1.56±0.79	0.627	1.25±0.85	0.575	0.97±0.49*	0.955	0.010
T3	1.42±0.79	0.161	1.14±0.77	0.737	0.84±0.35*	0.185	0.040
T4	1.25±0.55	0.013	1.29±1.16	1.000	0.78±0.30*	0.014	0.010

p¹: Grup içinde T1 ile karşılaştırıldığında.

p²: Gruplar arasında karşılaştırıldığında.

*Grup S ile karşılaştırıldığında p<0.05



*Gruplar karşılaştırıldığında p<0.05

Grup S ile karşılaştırıldığında p<0.05

β Grup S ve Grup P kendi içinde T1 değeri ile karşılaştırıldığında p<0.05

Grafik 7. Serum MDA Değerleri.

5. TARTIŞMA

Genel anestezi altında turnike kullanılarak ekstremite cerrahisi uygulanan olgularda yapılan bu çalışmada; sevofluran ve propofol idamelerinin Se ve MDA seviyelerini azaltıp GPx seviyelerini arttırdığı; sevofluranın Zn seviyelerini değiştirmediği, propofolün ise Zn değerlerini azalttığı, ancak desfluran uygulamasının ise Zn, Se, MDA ve GPx seviyelerini değiştirmediği gözlendi. Ayrıca, her üç farklı genel anestezi idamesinin de bazal değerlere göre serum Fe seviyelerini azalttığı, Cu seviyelerini değiştirmediği belirlendi.

Yapılarında eşleşmemiş elektron içeren atom veya bileşikler serbest radikaller olarak tanımlanmaktadır (239, 240). Oksijen türevi radikaller biyolojik sistemin en iyi bilinen serbest radikalleridir. Canlı hücrelerde normal süreçte fizyolojik miktarlarda üretilir. Aşırı oluştuklarında hücre ve doku hasarına neden olurlar (39, 40).

Serbest radikaller ile organizmanın antioksidan mekanizması arasında kritik dengenin bozulmasıyla oluşan oksidatif zarar, oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır (19, 20). Oksidatif stresin patolojik durumların nedeni mi olduğu veya patolojik durumlar sonucunda mı ortaya çıktığı tartışmalı bir konudur (241). Çünkü ROS'nın birçok hücreyel eylemde fizyolojik rollerinin olduğu bilinmektedir (48).

Genel anestezi immünolojik savunma mekanizmalarını bozarken makrofajlarda da inflamatuvar reaksiyonu indükler (25). Sonuçta inflamasyon mediatörleri ile serbest oksijen radikalleri ortama salınır (36, 213, 214). Serbest radikallerin neden olduğu membran hasarı genel anestezi esnasında MDA gibi lipit peroksidasyon ürünleri görülmesiyle belirlenir (2).

Genel anestezi uygulamalarının oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda iskemi reperfüzyon modelinden yararlanılmaktadır (2, 26). İskemi reperfüzyon oluşturan etkenlerden biri de turnike kullanımıdır. Turnike kullanılan cerrahilerde turnike inflasyonundan sonra ekstremitede iskemi oluşmakta, turnikenin çözülmesi ise reperfüzyon hasarına yol açmaktadır. Dolayısı ile turnike kullanımı oksidatif stres oluşumunu arttırmaktadır (7, 78). Bu nedenle çalışmamızı genel anestezi uygulamalarının oksidatif strese olan etkilerini daha iyi gözleyebilmek için turnike kullanılan alt ekstremite cerrahilerinde gerçekleştirdik.

İskemi reperfüzyon hasarı, anestezi pratiğinde lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı açan oldukça önemli patofizyolojik olaylardan biridir (242). Uzamış iskemi hücrede metabolik ve yapısal değişikliklere neden olur. Hücre içinde bir dizi kimyasal reaksiyon başlatan iskemi, daha sonraki reperfüzyon döneminde doku zedelenebilirliğini arttıran proinflamatuvar bir durum başlatır (82). Kas iskemisi, hipoksik hücresel değişiklikler, anaerobik glikoliz ve reperfüzyon sonucu nötrofil aktivasyonu oluşumunun yanı sıra reaktif oksijen ürünlerinin ve vazoaktif maddelerin salınımına yol açmaktadır (242, 243). Tekrar normale dönen kan akışı ile hücresel proteinler, DNA ve plazma membranı hasar görmektedir. Hücre membranına verilen zarar çok daha fazla serbest radikalin salınımına neden olmaktadır (86).

Çeşitli deneysel ve klinik araştırmalarda turnikeye bağlı iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde serbest radikallerin azaltılması amacı ile immünsüpresifler, kortikosteroidler, anestezik ajanlar, çeşitli anestezi metodları ve antioksidanların kullanımı araştırılmıştır (9-12). Anestezik ajanların turnikeye bağlı iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkileri de farklı çalışmalarda ele alınmış ve anestezik ajanların lökosit fonksiyonunu inhibe ederken yüksek reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyerek antioksidan özellik gösterebileceği vurgulanmıştır (69, 244, 245).

Allouchiche ve ark. (25) genel anestezinin oksidatif duruma etkisini belirlemek amacıyla domuzlar üzerinde propofol (8 mg/kg/saat), desfluran (% 10) ve sevofluran (%2.5) anestezisini karşılaştırmışlardır. Ortalama 120 dakikalık genel anestezi süresince plazma ve alveolar MDA, SOD ve GPx konsantrasyonlarını ölçmüşler. Domuzlarda; propofolün hem bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında hem de dolaşımda GPx düzeylerinde anlamlı artışlar yaptığı, MDA düzeylerinde ise anlamlı düşüşler yaptığı görülmüştür. Buna karşın desfluranın BAL sıvısı ve dolaşımda MDA'da anlamlı bir artma ve BAL sıvısı ile dolaşımda GPx üzerinde anlamlı azalma yaptığı görülmüştür. Sevofluran verilen grupta ise hem BAL sıvısında hem de dolaşımda GPx ve MDA seviyelerinde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.

Sonuç olarak desfluranın oksidatif stresi artırıcı potansiyel etkisi olduğu, propofolün lipid peroksidasyonunu azaltarak antioksidan sisteme olumlu etkileri olduğu, sevofluranın ise oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde propofol ile genel anestezi

uygulaması GPx düzeylerinde artışa, MDA düzeylerinde azalmaya neden olmuştur. Allouchiche ve ark.'nın (25) çalışmasında kullanılmış olan sevofluran konsantrasyonu %2,5 iken bizim çalışmamızda %2 idi. Ayrıca N₂O'in de başlı başına ROS'ların oluşumuna neden olup oksidatif stresi arttırabildiği bilinmektedir (231). Oksidatif stres durumunda oluşan hasara karşı SOD, GPx ve CAT gibi antioksidan enzimler artmaktadır (95). Çalışmamızda sevofluran grubunda GPx düzeyleri bazal değere göre artmıştır. Çalışmamızda sevofluranın etkisindeki bu farklılığın kullanılan sevofluran konsantrasyonlarındaki farklılıktan ve taşıyıcı gaz olarak N₂O kullanmış olmamızdan kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Çalışmamıza benzer şekilde sevofluranın miyokardial iskemi sonrası reperfüzyon fazında miyokardial disfonksiyon ve nekrozu önlediği, laparoskopik kolesistektomilerde daha az lipid peroksidasyonuna neden olarak oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları olumlu yönde etkilediği, protein kinaz C aktivasyonu, mitokondrial K⁺ATPaz kanallarının açılması, reaktif oksijen parçacıklarının meydana gelmesi yoluyla iskemiyle indüklenen ATP deplesyonu, kalsiyum akımı ve oksidatif strese karşı kalbi koruduğu, ayrıca postiskemik polimorfonükleer nötrofillerin adezyonunu azalttığı önceki çalışmalarda belirtilmiştir (2, 199, 200, 202). İzdeş ve ark.'nın (246) genel ve spinal anestezide iskemi ve reperfüzyon hasarını karşılaştırdıkları çalışmalarında oksidatif stresin sevofluran ve nitroz oksit ile yapılan genel anestezi grubunda spinal anestezi uygulamalarına oranla daha az olduğu (antioksidan aktivitenin daha fazla olduğu) belirtilmiştir.

Sıvacı ve ark. (26) laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalarda 1 MAC sevofluran (%50 azot protoksit eklenen ve azot protoksit kullanılmayan 2 grup) veya 1 MAC desfluran (%50 azot protoksit eklenen ve azot protoksit kullanılmayan 2 grup) kullanmışlar, ortalama 70 dakika süren ameliyatların postoperatif 6. ve 24. saatlerdeki kan örneklerinde ölçüm yapmışlar ve bu iki ajanın serbest radikal oluşturarak yaptığı sitotoksik etkiyi gözlemişlerdir. Bu etkiyi plazma MDA düzeyi, protein karbonil ve SH grubu düzeyleri ile değerlendirmişlerdir. Ölçümlerinde, sevofluran grubunda MDA ve karbonil bileşiklerinin daha az arttığını, desfluran grubunda ise anlamlı artış olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada desfluranın oksidatif stresi arttırdığı ve antioksidan mekanizmaları olumsuz yönde değiştirdiğini,

desfluran azot karışımı kullanıldığında bu etkinin daha da arttığı kanısına varmışlardır.

Köksal ve ark. (2) laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda sevofluran ve desfluran anestezisinin oksidatif stres ile antioksidatif cevap üzerindeki etkilerini BAL ve plazma MDA ve SOD seviyelerine bakarak araştırdıkları çalışmalarında her iki ajanın da lipit peroksidasyonuna neden olduğunu ancak indüksiyon sonrası ve postoperatif 0. dk'da ölçülen plazma ve alveolar MDA değerlerinin desfluran grubunda sevoflurana göre daha yüksek tespit edildiğini göstermişler, desfluranın sevoflurandan daha fazla lipit peroksidasyonuna neden olduğunu belirtmişlerdir. Plazma SOD konsantrasyonlarında ise desfluran grubunda yükselme bulurken sevofluran grubunda azalma olduğunu belirtmişlerdir. SOD'ın artmış olmasını oluşan oksidatif strese yanıt olarak değerlendirmişlerdir.

Propofolün antioksidan kapasiteyi destekleyici etkisi önceki çalışmalarda gösterilmiştir (221, 222, 247). Trombosit membranının da lipit peroksidaz üretiminin inhibisyonu ve glutasyon antioksidan sistemindeki değişikliklerle propofolün antioksidan etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (221). Propofolün antioksidan etkileri bütihidroksitolüen ve alfa-tokoferol benzeri diğer bilinen antioksidanlarla gösterdiği kimyasal benzerliğe atfedilmiştir (218, 219). Bu antioksidan maddeler membran fosfolipidlerini bağlar ve serbest radikalleri yakalarlar, böylece membran yağ asit molekülleri ile aktarma zincirini aksatarak antioksidan özellik gösterirler (66).

Tsuchiya ve ark. (222) propofolün E vitaminine benzer şekilde eritrosit membran akışkanlığını artırarak hemolizi önlediği ve antioksidan aktivite gösterdiğini saptamışlardır. Propofol eritrositleri oksidatif ve fiziksel stresten korumaktadır. Ters olarak volatil anestezikler eritrosit membran akışkanlığını azaltarak hemolizi indüklerler. Basu ve ark. (223) deneysel olarak oluşturdukları domuz endotoksemisinde propofolün endotoksinlerin indüklediği serbest radikal bağımlı ve oksijenazların katalizlediği lipit peroksidasyonunu belirgin olarak azaltarak periferik arteriyel oksijen saturasyonundaki bozulmayı engellediğini belirtmişlerdir.

Aldemir ve ark. (248) turnikeye bağlı iskemi reperfüzyon hasarı gelişen diz artroplastisi olgularında propofolün turnike açılmasından sonra MDA seviyelerini

bazal seviyelerin altına düşürerek antioksidan etkiye sahip olabileceğini belirtmişlerdir.

Arnaoutoglou ve ark. (249) diz cerrahisinde turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarında 3 µg/kg fentanil+ 2-2.5µg/kg propofol indüksiyonu sonrasında 6-10 mg/kg propofol idamesi uyguladıkları grup ile 3 µg/kg fentanil+ 5 mg/kg tiyopental indüksiyonu sonrasında %66:33 N₂O:O₂ taşıyıcı gaz altında %1.5-2 konsantrasyonda sevofluran uyguladıkları grubun MDA seviyeleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, propofol kullanılan grupta turnikenin açılmasından 30 dk sonra MDA seviyelerinin bazal değerlere göre düştüğünü sevofluran kullanılan grupta ise çok az yükseldiğini belirtmişlerdir. MDA aslında erken dönemde yükselebilen lipid peroksidasyon göstergesidir. Bizim MDA ölçümlerimiz Arnaoutoglou ve ark.'ın çalışmasına göre daha geç dönemde yapıldı. Çalışmamızda N₂O:O₂ oranı Arnaoutoglou ve ark.'nın çalışmasına oranla daha düşük idi. İndüksiyonda tüm gruplarımıza propofol uyguladık. Çalışmamızda Arnaoutoglou ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak sevofluranın antioksidan etkinliğinin bu nedenlerden kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Desfluranın daha az metabolize olması nedeniyle daha az oksidatif strese neden olabileceği ve antioksidan etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir. Türkan ve ark.'nın (207) sevofluran ve desfluranın eritrositlerdeki oksidatif durumu araştırdıkları çalışmalarında desfluranın oksidan ya da antioksidan sisteme etkisinin olmadığı gösterilmiştir. De Hert ve ark.'nın (250) yüksek riskli koroner cerrahi hastalarında propofol, desfluran ve sevofluranın miyokardial fonksiyonlara etkisini araştırdıkları çalışmalarında desfluran ve sevofluranın sol ventrikül fonksiyonlarını koruduğu, daha az miyokardial hasara neden olduğu, propofolün ise koruyucu etki göstermediği gösterilmiştir. Welborn ve ark. (251) desfluran ve sevofluranın miyokardial enfarktüs sonrası spontan ventriküler disritmileri engellediğini bildirmişlerdir.

Desfluranın bu olumlu etkileri yanında birçok çalışmada lokal ve sistemik oksidatif strese neden olduğu da gösterilmiştir (2, 25, 26, 208, 209). Mekanik ventilasyon sırasında volatil anesteziklerin pulmoner sistem ve Kupfer hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir (210, 211). Domuz akciğerinde desfluran anestezisi ile oluşan oksidatif stresin, makrofajlarda

proinflamatuar sitokinlerin aşırı artışı ile ilgili olabileceği ifade edilmektedir (25). Sedlic ve ark. (208) desfluranın flavoprotein oksidasyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Ceylan ve ark.'nın (212) desfluran anestezisi altında opere edilen hastaların kanında vitamin C ve E'nin desfluranın oksidatif toksisitesi üzerine etkilerinin arştırdıkları çalışmalarında, desfluranın E vitamini seviyelerini azaltarak lipid peroksidasyonuna neden olduğu belirtilmiştir. İnhaler anestezi sırasında azalmış kan akımı nötrofil aktivasyonu ile karakterizedir (36, 213). Aktive nötrofiller ekstrasellüler sıvı içinde ROS üretimi ile doku yaralanmasını indüklerler (214). İskemi/reperfüzyon hasarı da serbest radikal üretimi, polimorfonükleer lökosit içeren kemotaksis, proteolitik enzimlerin degranülasyonu ve üretimi, kompleman, koagülasyon faktörleri ve sitokinlerin salınımına neden olabilir (211, 213). Akciğer ve karaciğerde iskemi/reperfüzyon hasarı sonrası nötrofil aktivasyonu ve oksidatif hasarın rolü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (36, 214-216). Desfluran ile indüklenen nötrofil aktivasyonu ve iskemi/reperfüzyon hasarı ROS'nın aşırı üretilmesine ve biyolojik membran akışkanlığı kaybına neden olarak lipid peroksidasyonuna neden olabilir (211, 212).

Kronik alkol tüketiminde etanolün metabolizması sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin oksidatif stresi arttırdığı (MDA düzeylerini arttırdığı) ve antioksidan kapasite üzerine olumsuz etkileri olduğu (GPx düzeylerini düşürdüğü) belirtilmiştir (252, 253). Çalışmamızda gruplar arasında alkol tüketimine bakıldığında desfluran grubunda alkol tüketiminin hiç olmadığı, bu nedenle gruplar arasında alkol tüketiminde anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda turnike süresi de desfluran grubunda daha kısa idi. İskemi reperfüzyona bağlı hücre hasarı ve oksidatif stres oluşumu iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak artar (83). Çalışmamızda sevofluran grubu haricinde diğer iki grupta kan transfüzyonu uygulanmamıştı. Wardle ve ark. (254) prematüre bebeklerde kan transfüzyonunu takiben oksidatif hasarın arttığını belirtmişlerdir. Kan transfüzyonu ile MDA arasındaki ilişki serbest Fe fazlalığının oksidatif etkisi olabilir, çünkü transfüze edilen kandaki eritrositlerin yıkımına bağlı olarak eritrositlerden serbest Fe salınımı artar (255). Serbest demirin Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile H₂O₂ ve süperoksitten yüksek reaktiviteli hidroksil radikali oluşturarak doku hasarı yaptığı belirtilmiştir (256). Çalışmamızda desfluran grubunda oksidatif stresin görülmemesi nedenleri düşünüldüğünde desfluran

grubunda alkol tüketiminin olmaması, turnike süresinin diğer her iki gruptan kısa olması ve desfluran grubunda kan ürünü kullanılmamasından da kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Sigara yüksek konsantrasyonda nitrojenoksidler içerir. Esas olarak nitrik oksitten oluşan bu yapılar daha sonra nitrojen diokside dönüşür. Nitrojen dioksit bir serbest radikaldir. Sigarada ayrıca çeşitli kinon ve hidrokionlardan kaynaklanan semikinonlar gibi başka serbest radikaller de mevcuttur (257). Çalışmalarda sigara içenlerde lipid peroksidasyon göstergesi olarak plazma MDA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (258, 259). MDA'nın gösterdiği lipid peroksidasyonunun artmış olması diğer sitotoksik aldehyitlerle birlikte sigaranın zarar verici etkisinden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (258). Ancak sigara içimiyle MDA düzeylerinin değişmediğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur (260, 261). Sigaraya bağlı serbest radikal saldırısının diğer bir hedefi olan solubl ve proteine bağlı SH gruplarıdır. Antioksidan sistem elemanlarından SH içeren GSH'un sigara içimiyle akciğerlerde azaldığı bildirilmiştir (262). Buna rağmen eritrosit GSH miktarının arttığı veya değişmediği şeklinde çalışmalar da mevcuttur (260, 261, 263). Çalışmamızda gruplar arasında sigara kullanımı açısından farklılık olmaması nedeniyle sigara kullanımının çalışma sonucunu etkilemediği kanısındayız.

Antioksidanlar, vücutta sentezlenen enzimler ve besinlerle alınabilen antioksidan vitaminler olmak üzere iki grupta toplanabilirler. Antioksidan enzim sistemleri içinde, GPx, SOD ve CAT enzimleri, albümin, transferin, laktoferin gibi ekstrasellüler proteinler bulunmaktadır. Bu enzimlerin aktivitesi, serbest radikallerin sentezi ve yıkılım hızına, beslenme ve eser elementlerin (Se, Mn, Zn, Cu, Fe) alınmasına bağlıdır. Antioksidan vitaminler arasında ise E, C vitamini ve karotenoidler bulunmaktadır. Antioksidan enzimlerden SOD'ın yapısında Cu, Zn ve Mn, GPx'de ise Se iyonu bulunmaktadır (18-20).

Antioksidan olarak önemli bir yer tutan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur. GSH, proteinlerdeki SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar (93). Aarts ve ark. (33) ratlardan elde edilen mikrozomlarda propofolün antioksidan etkinliğini araştırdıkları çalışmada α -tokoferol eksikliği olan mikrozomlarda propofol varlığındaki GSH'un lipid peroksit oluşumunu etkili şekilde inhibe ettiğini, bu

etkisini de α -tokoferole benzer şekilde etki ederek gösterdiğini belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda sevofluran ve desfluran ile genel anestezi uygulamalarının GSH düzeylerini düşürdüğü de gösterilmiştir (26, 264, 265).

Selenyum çok sayıda biyolojik fonksiyona sahiptir ve en önemlisi antioksidan etkisidir. Bu etkisi, selenosistein formunun Txn redüktazlar ve GPx'ların aktivitesinde bulunmasına bağlıdır. Bu nedenle serum selenyum seviyelerinin düşük olduğu durumlarda bu enzimlerin aktivitesi azalmaktadır. (115, 116).

Genel popülasyonda eser elementlerin eksikliğinin sık olabileceği ve bu nedenle hasarlanma öncesi eser elementlerin takviyesinin çeşitli hastalıkların mortalite ve morbiditesini olumlu yönde etkileyebileceği belirtilmiştir (21, 22). Bazı kanserler ve kronik hastalıklar ile kan selenyumu ve GPx aktivitesinin düşük düzeyleri arasında ilişkinin olduğu bildirilmiştir (23, 24). Kaymak ve ark. (266) tavşanlarda tekrarlayan sevofluran anestezisinin genotoksik etkilerini Comet testi ile inceledikleri bir çalışmada, periton içine uygulanan selenyum desteğinin, anesteziye bağlı oluşan DNA hasarına karşı koruyucu rolü olduğunu bildirmişlerdir.

Glutasyon peroksidazlar çoğu dokuda eksprese olan selenosistein içeren enzimlerdir. Selenyuma bağımlı GPx hücrede büyük ölçüde sitozolde bulunur, hem H_2O_2 hem de diğer peroksitler üzerine etkilidir. Selenyumdan bağımsız GPx ise mitokondride yer alır ve sadece organik peroksitleri indirgediği bilinir (116).

Eser element düzeyindeki değişikliklerin antioksidan savunma mekanizmasının etkinliğini azaltarak serbest oksijen radikallerinin hücre bütünlüğü üzerine olumsuz etkilerinin artmasına neden olduğu belirtilmiştir. Eser elementlerin ve bunlardan özellikle Zn, Cu ve Fe'nin lipid peroksidasyon üzerine önemli etkileri vardır (267, 268). Salonen ve ark. (269) tarafından plazma Cu seviyesi yüksek insanlarda lipid peroksidasyonunun damar duvarına olumsuz etkileri sonucu, miyokard enfarktüs riskinin normal popülasyonla kıyaslandığında dört kat fazla olduğu gösterilmiştir.

SOD enziminin kofaktörü olan Zn, serbest oksijen radikal tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır (270). Cerrahi müdahale sırasında oluşan serbest radikallerin, antioksidanlar tarafından temizlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. En güçlü antioksidan savunma sistemi olan SOD görevini yapabilmesi için yeterli miktarda Zn iyonuna ihtiyaç duymaktadır. SOD enziminde Zn enzimin stabilize olmasını sağlarken, Cu enzimin aktivitesinden sorumludur (271-273). Kısacası, enzimin aktive

olabilmesi için ortamda yeterli Zn iyonu bulunmalıdır. Müdahale sonrası azalan serum Zn seviyesi, SOD enziminin aktivitesini azaltabilir ve buna bağlı olarak serum Cu düzeyinde artışa neden olabilir (274, 275).

Kanserli bireylerin erken evrelerinde serum Cu/Zn oranının değişmediğini ancak ileri evrelerde serum Cu/Zn oranında anlamlı bir artış gözlemlendiği belirtilmiştir (276). Gerek dokuda, gerekse serumda artan Cu/Zn oranının bozulmuş bir antioksidan savunmayı ifade edebileceği bildirilmektedir (271). Çalışmamızda 48.saatteki ölçümler bazal değerlere göre kıyaslandığında propofol grubunda Cu seviyeleri değişmezken Zn seviyeleri azalmış, sevofluran ve desfluran gruplarında Cu ve Zn seviyelerinde fark gözlenmemiştir.

Demirin en önemli özelliği ferrik ve ferröz form olmak üzere iki oksidasyon durumunda da bulunabilmesidir. Ferrik haldeki demir non fonksiyoneldir. Demirin büyük kısmı (%75) hemoglobin ve miyogloblin gibi hem proteinlerine bağlı olarak bulunur. Kalan kısmı ferritin ve hemosiderin gibi depo proteinleriyle, sitokrom ve antioksidan sistemde görev alan CAT gibi kritik enzim sistemlerinde yer alır (159). Aslan ve ark. (277) çalışmalarında artmış oksidatif stresin demir eksikliği anemisinin patogenezinde bir rol oynayabileceğini, demir eksikliği anemili hastalarda demir replasman tedavisi ile birlikte antioksidan vitaminlerin verilmesi ile daha iyi yanıtlar alınabileceğini ve demir eksikliği anemisi ile ilgili semptomların erken düzelmesinin sağlanabileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda her üç grupta da demir seviyesi postoperatif dönemde düşmüştür ($p < 0.05$).

Yapılan çalışmalarda anestezi ajanlarının postoperatif dönemde kandaki eser element seviyelerini azaltabileceği ya da arttırabileceği gösterilmiştir (37, 38, 278-280). Alarcon ve ark.'nın (279) izofluran anestezisi altında cerrahi geçiren hastaların serum Cu, Zn, Mn, Fe ve Co düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında Zn'nun postoperatif dönemde arttığını göstermişlerdir. Serum Zn'nun artış nedeni düşünüldüğünde kullanılan anestezi ajanlarının farmakolojik etkilerinin bir sonucu olarak çinkonun intestinal ve renal eliminasyonunu azaltarak ya da depolandığı organlardan (kas, kemik) ayrılmasını arttırarak serum çinko seviyelerini arttırmış olabileceği belirtilmiştir (281, 282) 24 saat sonra çinko seviyelerinin düşmesi ise cerrahi sonrası kas hiperkatabolizması nedeni ile idrar yoluyla atılımının artmasına bağlanmıştır (283).

İzofluran anestezisi sonrası 24. saatte Cu seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (284). Bu artışın nedeni serum protein taşıyıcısı olan serüloplazmin artışına, safra atılımının azalmasına, cerrahi travmaya metabolik yanıt olarak postoperatif aşamada üretilmesine, doku travması ve sekonder enfeksiyonların interlökin-1 yapımını uyarmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (285). İnterlökin-1 enfeksiyon, inflamasyon, yaralanmalar ve metal iyonlarının metabolizmasını düzenleyen diğer stres faktörlerinin oluşmasında anahtar rol oynamaktadır (247, 286).

Lökositik endojen mediatörü olan İnterlökin-1'in hepatik Zn ve Fe seviyelerini arttırdığı, Cu seviyelerini ise azalttığı ve serum Fe seviyelerini azaltarak hiperkupremiye neden olduğu gösterilmiştir (286, 287). Benzer şekilde başka bir çalışmada da genel anestezi sonrası demir seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (288). Serum demirinin azalmasının sebebi de İnterlökin-1'in hasarlı dokulardan salınmasına bağlanmıştır (247, 286, 287).

Türkan ve ark. (37) halotan, enfluran ve izofluran anestezisi uygulanan hastalarda eritrosit antioksidan enzim aktivitesi (SOD, GPx) ve eser element (Cu, Zn, Se) düzeyinin düştüğünü saptamışlardır. Türkan ve ark.'nın (38) yaptıkları bir başka çalışmada pasif atık sistemi olan ameliyathanelerde kronik olarak anestezi gazlarına maruz kalanlarda, SOD ve GPx antioksidan enzimleri ile bunların kofaktörü Se, Cu ve Zn düzeyleri, hastanenin diğer bölümlerinde çalışan ve anestezi gazlarına maruz kalmayan personele göre düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda kronik olarak anestezi gazlarına maruz kalmanın, antioksidan enzim sistemini etkilediği bildirilmiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda; genel anestezi idamesinde sevofluran, desfluran ve propofol uygulamalarının serum selenyum, bakır, çinko demir seviyeleri ve MDA ve GPx ölçümleri ile antioksidan kapasite üzerine etkileri araştırıldı. Olgulardan anestezi induksiyonundan önce, postoperatif 0. 24, ve 48. saatlerde serum selenyum, bakır, çinko, demir, MDA ve GPx seviyelerinin tespiti için kan örnekleri alındı.

Grup S ve P'de oksidatif stres belirteçlerinden MDA seviyelerinin postoperatif 48.saatte bazal değerlere göre azaldığı ve antioksidan durum belirteçlerinden GPx seviyelerinin bazal değerlere göre arttığı, Grup D'de ise MDA ve GPx seviyelerinin değişmediği gözlemlendi. Eser elementlerden selenyumun Grup S ve P'de, çinkonun Grup P'de, demirin her üç grupta da postoperatif dönemde azaldığı, bakırın ise her üç grupta da değişmediği gözlemlendi.

Çalışma sonunda MDA ve GPx belirteçleri dikkate alındığında propofol ile genel anestezi idamesinin oksidatif strese karşı antioksidan sistemi aktive ettiği ve antioksidan sistemin kullanımına bağlı olarak Se ve Zn seviyelerini azalttığı, sevofluran ile genel anestezi idamesinin oksidatif strese karşı antioksidan sistemi aktive ettiği ve antioksidan sistemin kullanımına bağlı olarak Se seviyelerini azalttığı, desfluran ile genel anestezi idamesinin oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine bir etkisi olmadığı ve dolayısıyla eser element seviyelerini değiştirmedeği, ancak her üç yöntemin de serum demir seviyelerini azalttığı kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Miller RD, ed. Anesthesia. 5th ed. New York. Churchill Livingstone 2000; 1104-5, 2118-36.
2. Köksal GM, Sayilgan C, Aydin S, Uzun H, Oz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 217-20.
3. Halliwell B, Borish E, Pryor W. A, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-45
4. Clark I. A. Tissue damage caused by free oxygen radicals. *Pathology* 1986; 18: 181-6.
5. Mccard JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652-9.
6. Ilizarov AM, Koo HC, Kazzaz JA, Mantell LL, Li Y, Bhapat R. Over expression of manganese superoxide dismutase protects lung epithelial cells against oxidant injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 436-41.
7. Mathru M, Dries DJ, Barnes L, et al. Tourniquet-induced exsanguination in patients requiring lower limb surgery. An ischemia-reperfusion model of oxidant and antioxidant metabolism. *Anesthesiology* 1996; 84: 14-22.
8. Concannon MJ, Kester CG, Welsh CF, et al. Patterns of free-radical production after tourniquet ischemia implications for the hand surgeon. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 846-52.
9. Bulkley GB. Free radicals and other reactive oxygen metabolites: clinical relevance and the therapeutic efficacy of antioxidant therapy. *Surgery* 1993; 113: 479-83.
10. Friendl HP, Till GO, Trentz O, et al. Role of oxygen radicals in tourniquet-related ischemia-reperfusion injury of human patients. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 1109-12.

11. Sarıcaoğlu F, Dal D, Salman AE, et al. Effects of low-dose n-acetyl-cysteine infusion on tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury in arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 847-51.
12. Orban JC, Levraut J, Gindre S, et al. Effects of acetylcysteine and ischaemic preconditioning on muscular function and postoperative pain after orthopaedic surgery using a pneumatic tourniquet. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 1025-30.
13. Nilges MJ, Swartz HM, Riley PA. Identification by electron spin resonance of free radicals formed during the oxidation of 4-hydroxyanisole catalyzed by tyrosinase. *J Biol Chem* 1984; 259: 2446-51.
14. Traverse JH, Nesmelov YE, Crampton M, Lindstrom P, Thomas DD and. Bache RJ. Measurement of myocardial free radical production during exercise using EPR spectroscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: 2453-8.
15. Zweier JL, Kuppusamy P. Electron paramagnetic resonance and characterisation of free radicals in the intact beating heart: A Technique for detection and characterisation of free radicals in whole biological tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 5703-7.
16. Tuğ T, Terzi S M, Özdemir N, Özçelik M. Akut atak ve atak sonrası stabil dönemdeki kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda oksidatif mekanizmaların değerlendirilmesi. *Türk Toraks Dergisi* 2003; 4: 12-5.
17. Garewal HS. ed. *Antioxidants and disease prevention*. 1th ed Florida. CRC Press LLC, 1997; 3-19.
18. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4: 92-101.
19. Rock CL, Jacob RA, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 693-702.
20. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 669: 7-20.

21. Black RE, Sazawal S. Zinc and childhood infectious disease morbidity and mortality. *Br J Nutr* 2001; 85: 125-9.
22. Gupta P, Narang M, Banerjee BD, Basu S. Oksidatif stres in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: A case control study. *BMC Pediatrics* 2004; 4: 14.
23. Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, et al. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. *Acta Biochim Pol* 2003; 50: 1147-54.
24. Ryhan-Harshman M, Aldoori W. The relevance of selenium to immunity, cancer and infectious/inflammatory diseases. *Can J Diet Pract Res* 2005; 66: 98-102.
25. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001; 93: 981-5.
26. Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem* 2006;39:293-8.
27. Naziroglu M, Gunay C. The levels of some antioxidant vitamins, glutathione peroxidase and lipoperoxidase during the anaesthesia of dogs, *Cell Biochem Funct* 1999; 17: 207-12.
28. Durak I, Ozturk H. S, Dikmen B, et al. Isoflurane impairs antioxidant defence system in guinea pig kidney, *Can J Anaesth* 1999; 46: 797-802.
29. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-93.
30. Kotani N, Takahashi S, Sesler DI, et al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1999; 91: 187-97.

31. Kotani N, Hashimoto H, Sesler DI, et al. Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89: 1250-6.
32. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, et al. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1995; 23: 646-51.
33. Aarts L, Van Der Hee R, Dekker I, et al. The widely used anesthetic agent propofol can replace alpha-tocopherol as antioxidant. *FEBS Lett* 1995; 357: 83-5.
34. De La Cruz JP, Sedeño G, Carmona JA, Sanchez De La Cuesta F. In vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth Analg* 1998; 87: 1141-6.
35. De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeño G, Sanchez De La Cuesta F. Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998; 800: 136-44.
36. Yağmurdu H, Cakan T, Bayrak A, Arslan M, Baltacı B, Inan N, et al. The effects of etomidate, thiopental, and propofol in induction on hypo perfusion–reperfusion phenomenon during laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 772-7.
37. Türkan H, Bukan N, Sayal A, Aydın A, Bukan MH. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and trace elements. *Biol Trace Elem Res* 2004; 102: 105-12.
38. Türkan H, Aydın A, Sayal A. Effect of volatile anesthetics on oxidative stress due to occupational exposure. *World J Surg* 2005; 29: 540-2.
39. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721-4.
40. Fridovich I. Oxygen toxicity: A radical explanation. *J Exp Biol* 1998; 201: 1203-9.
41. Jankow RP, Negus A, Tanswell AK. Antioxidants as therapy in the newborn: some words of caution. *Pediatr Res* 2001; 50: 681-7.

42. Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 327-47.
43. Gori T, Lisi M, Farkoni S. Ischemia and reperfusion: The endothelial perspective. A radical view. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 35: 31-4.
44. Jamieson D, Chance B, Cadenas E, Boveris A. The relation of free radical production to hyperoxia. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 703-19.
45. Mates JM, Perez-Gomez C, De Castro I. Antioxidant Enzymes and Human Diseases *Clinical Biochemistry* 1999; 32: 595-603.
46. Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY et al. Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research* 2002; 51: 571-8.
47. Zimmerman JJ. Defining the role of oxyradicals in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 616-7.
48. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007; 115, 81-103.
49. Zhang J.Z, Wu Y, Williams B.Y, Rodney G, Mandel F, Strasburg, G.M, Hamilton, S.L. Oxidation of the skeletal muscle Ca²⁺ release channel alters calmodulin binding. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999; 276: 46-53.
50. Huang X, Moir R.D, Tanzi R.E, Bush A.I, Rogers J.T. Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012: 153-63.
51. Liocney SI, Fridavich I. Superoxide and nitric oxide: consequences of varying rates of production and consumption: a theoretical treatment. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 137-41.
52. Jensen SJK, Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure: Theory and Computation in Chemistry* 2003; 666: 387-92.

53. Seaver LC, Imlay JA. Are respiratory enzymes the primary sources of intracellular hydrogen peroxide? *J Biol Chem* 2004; 279: 48742-50.
54. Imlay J.A. Pathways of oxidative damage. *Annu Rev Microbiol* 2003; 57: 395-418.
55. Reeves M.A, Hoffmann P.R. The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 2457-78.
56. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 324-9.
57. Scandalios J.G. Oxidative stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 995-1014.
58. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985; 311: 617-31.
59. Buettner GR, Schafer FQ. Free radicals, oxidants, and antioxidants. *Teratology* 2000; 62: 234-7.
60. Lennon SV, Martin SJ, Cotter TG. Dose-dependent induction of apoptosis in human tumour cell lines by widely diverging stimuli. *Cell Prolif* 1991; 24: 203-14.
61. Matés JM, Sánchez-Jiménez FM. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 157-70.
62. Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999; 32: 595-603.
63. Ogita H, Liao J. Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium* 2004; 11: 123-32.
64. Jelakovic G, Glud C. Surviving antioxidant supplements. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 742-3.
65. Kuyvenhoven JP. Oxidative stress and diabetes mellitus, pathogenesis of long-term complications. *Eur J Int Med* 1999; 10: 9-19.

66. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-22.
67. Rahman I, Tomasi A. 2nd international meeting on free radicals in health and disease. The role of oxidants and antioxidants in the regulation of chronic diseases, May 8-12, 2002, Istanbul, Turkey. *Free Radic Res* 2003; 37: 349-54.
68. Turner TT, Lysiak JJ. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. *J Androl* 2008; 29: 488-98.
69. Sarıcaoğlu F, Dal D, Salman AE, Daral MN. Ketamin sedation during spinal anesthesia for arthroscopic knee surgery reduced the ischemia-reperfusion injury markers. *Anesth Analg* 2005; 101: 904-9.
70. Valenzuale A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Sci* 1991; 48: 301-9.
71. Kam PC, Kovonogh R, Yoong FF. The arterial tourniquet; pathophysiological consequences and anaesthetic implications. *Anaesthesia* 2001; 56: 534-45.
72. Hagenow RR, Bridenbaugh PO, Van Egmand J, Stuebing R. Tourniquet pain: a volunteer study. *Anaesth Analg* 1986; 65: 1175-80.
73. Abdel-Salam A, Eyres KS. Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1995; 77: 250-3.
74. Aho K, Sainio K, Kianta M, et al. Pneumatic torniquet paralysis. *J Bone Joint Surg*. 1983; 65: 441-3.
75. Pointel JP, Bour C, Isselin J, Braun FM, Merle M, Debry G. Sympathectomy of the digital arteries in acro-syndromes. *J Mal Vasc* 1986; 11: 90-2.
76. Heppenstall RB, Scott R, Sapega A, Park YS, Chance B, et al. A comparative study of the tolerance of skeletal muscle to ischemia: Tourniquet application compared with acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 820-8.
77. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji*. (Çev.Ed: Tulunay M, Cuhruk H) 4. Baskı. İstanbul. 2008; 155-178, 849-50.

78. Wakai A, Wang JH, Winter DC, et al. Tourniquet-induced systemic inflammatory response in extremity surgery. *J Trauma* 2001; 51: 922-6.
79. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81: 637-47.
80. Parks DA, Granger DN. Xanthine oxidase. Biochemistry distribution and physiology. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986; 548: 87-99.
81. Crack PJ, Taylor JM. Reactive oxygen species and the modulation of stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 1433-44.
82. Chamoun F, Burne M, O'Donnell M, Rabb H. Pathophysiologic role of selectins and their ligands in ischemia reperfusion injury. *Front Biosci* 2000; 5: 103-9.
83. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53: 135-59.
84. Kuzu MA, Koksoy C, Kale IT, Tanık A, Terzi C, Elhan AH. Reperfusion injury delays healing of intestinal anastomosis in a rat. *Am J of Surg* 1998; 176: 348-51.
85. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65-83.
86. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 2332-6.
87. Liao SL, Chen WY, Raung SL, Kuo JS, Chen CJ. Association of immune responses and ischemic brain infarction in rat. *Neuroreport* 2001; 12: 1943-7.
88. Sugawara T, Fujimura M, Noshita N, Whan G, Saito A, Hayashi T, Narasimhan P, Maier CM, Chan PH. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *NeuroRx* 2004; 1: 17-25.
89. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1998; 36: 33-6.

90. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. Fırat Tıp Derg 2005; 10: 117-22.
91. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. YYU Vet Fak Derg 2004; 15: 91-6.
92. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. Biochem J 1984; 222: 1-15.
93. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. Life Sci 1997; 60: 2255-71.
94. Sun Y, Oberley WL, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem 1988; 34: 497-500.
95. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. J. Clin. Chem. 1992; 38: 66-70.
96. Uslu E, Belce E, Seymen P, Kökoğlu E. Kolorektal kanserde metastazın serum total siyalik asit düzeyleri üzerine etkisi. Cerrahpaşa Tıp Derg 2000; 31: 231-4.
97. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. Cancer Res 1994; 54: 1969-75.
98. Toppel AL. Lipid peroxidation damage to cell components. Fed Proc 1973; 32: 1870-4.
99. Brigelius-Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. Free Radic Biol Med. 1999; 27: 951-65.
100. Brigelius-Flohe R, Wingler K, Müller C. Estimation of individual types of glutathione peroxidases. Methods Enzymol 2002; 347: 101-12.
101. Mayes PA. The pentose phosphate pathway & other pathways of hexose metabolism. Murray RK, Granner DK, Mayes PA et al. (Eds.) Harper's Biochemistry. California. Appleton & Lange 1991: 189-98.

102. Abiaka C, Al-Awodi F, Alsoyer H. Activities of erythrocyte antioxidant enzymes in cancer patients. *J Clin Lab Anal* 2002; 16: 167-71.
103. Kumaragrupan R, Subapriya R, Viswanathon P. Tissue lipid peroxidation and antioxidant status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clin Chim Acta* 2002; 325: 165-70.
104. Selvendiran K, Singh JPV, Krishnan KB, Sakthisekaran D. Cytoprotective effect of piperine against benzo(a)pyrene induced lung cancer with reference to lipid peroxidation and antioxidant system in swiss albino mice. *Fitoterapia* 2003; 74: 109-15.
105. Slaga TJ, Bracken WM. The effects of antioxidants on skin tumor initiation and aryl hydrocarbon hydroxylase. *Cancer Res* 1977; 37: 1631-5.
106. Anderson ME, Meister A. Glutathione monoesters. *Anal Biochem* 1989; 183: 16-20.
107. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan biyokimyası. Yaşlanma biyokimyası. 1. baskı. Ankara. Palme Yayıncılık 2002; 665-74.
108. Mc Cord JM. The superoxide free radical: Its biochemistry and pathophysiology. *Surgery* 1983; 94: 412-4.
109. Köhrle J. The trace element selenium and thyroid gland. *Biochimie* 1999; 81: 527-33.
110. Moghadaszadeh B, Beggs AH. Selenoproteins and their impact on human health through diverse physiological pathways. *Physiology* 2006; 21: 307-15.
111. Tinggi U. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia : a review. *Toxicol Lett* 2003; 137: 103-10.
112. Sunde R.A. A molecular biology of selenoproteins. *Annu Rev Nutr* 1990; 10: 451-74.
113. Nicol C, Herdman J, Sattar N, et al. Changes in concentrations of plasma selenium and selenoproteins after minor elective surgery: further evidence for a negative acute phase response. *Clin Chem* 1998; 44: 1764-6.

114. Kaeck M, Lu J, Strange R, Ip C, Ganther H.E, Thompson H.J. Differential induction of growth arrest inducible genes by selenium compounds, *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 921-6.
115. Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins; a review. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 836-43.
116. Berggren M, Mangin J, Gasdaska J, Powis G. Effect of selenium deficiency on rat thioredoxin reductase activity. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 187-93.
117. Lim TT, Goh KH. Selenium extractability from a contaminated fine soil fraction: implication on soil cleanup. *Chemosphere* 2005; 58: 91-101.
118. Rostruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-90.
119. Robberecht HJ, Deelstra HA. Factors influencing blood selenium concentrations: a literature review. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994; 8: 129-43.
120. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 829-34.
121. Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A. Age-related reference values for serum selenium concentrations in infant and children. *Clin Chem* 2002; 48: 555-60.
122. Fan AM, Kizer KW. Selenium. Nutritional, toxicologic, and clinical aspects. *West J Med* 1990; 153: 160-7.
123. Diplock AT. Trace elements in human health with special reference to selenium. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1313-22.
124. Fox J.M. Selenium: Nutritional Implications and Prospects for Therapeutic Medicine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1992; 14: 275-87.

125. Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M. Antioxidant enzyme activities of human peripheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. *Biol Trace Elem Res* 2005; 106: 29-40.
126. Rayman MP. The importance of selenium to human health, *Lancet* 2000; 356: 233-41.
127. Selenium. Monograph. *Altern Med Rev* 2003; 8: 63-71.
128. Burk RF. Selenium, An Antioxidant Nutrient. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 75-9.
129. Burk RF. Selenium: Recent Clinical Advances. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 162-6.
130. Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 203-15.
131. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 2002; 41: 606-11.
132. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Min KS. Paradigm shift in zinc: Metal pathology. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196: 1-7.
133. Harris E.D. Cellular transporters for zinc. *Nutr Rev* 2002; 60: 121-4.
134. Sato M, Kondoh M. Recent studies on metallothionein: Protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. *Tohoku J Exp Med* 2002; 96: 9-22.
135. Chevion M. a site specific mechanism for free radical induced biological damage: The essential role of redox – active transition metals. *Free Radic Biol Med* 1988; 5: 27-37.
136. Bhat R, Hadi S.M. DNA breakage by tannic acid and cu (II): sequence specificity of the reaction and involvement of active oxygen species. *Mutat Res* 1994; 313: 39-48.
137. Hanada K, Sawamura D, Hashimoto I, et al. Epidermal proliferation of the skin in metallothionein-null mice. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 259-62.

138. Hennig B. Antioxidant-like properties of zinc in activated endothelial cells. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 152-8.
139. Vallee B.L, Auld D.S. Short and long spacer and other features of zinc binding sites in zinc enzymes, *FEBS Lett* 1989; 257: 138-40.
140. Laith J.H, Lee M.B, Wright P.E. Zinc finger proteins: New insights into structural and functional diversity. *Curr Opin Struct Biol* 2001; 11: 39-46.
141. Klug A, Rhodes D. Zinc fingers: A novel protein motif for nucleic acid recognition, *TIBS* 1987; 7: 464-69.
142. Boyunağa H, Çelik C. Serbest radikaller ve hücre sel denge. *Bilim Teknik Dergisi* 1996; 347: 98-100.
143. Zhou Z, Sun X, Lambert J.S, Saari J.T, Kang J.Y. Metallothionein-independent zinc protection from alcoholic liver injury. *Am J Pathol* 2002; 160: 2267-74.
144. Conte D, Narindrasorasak S, Sarkar B. In vivo and in vitro iron replaced zinc finger generates free radicals and causes DNA damage. *J Biol Chem* 1996; 271: 5125-30.
145. Fu HW, Moomaw JF, Moomaw CR, Casey PJ. Identification of cysteine residue essential for activity of protein farnesyl transferase, Cys 299 is exposed only upon removal of zinc from the enzym. *J Biol Chem* 1996; 271: 2841-8.
146. Hesketh JE. Zinc binding to tubulin. *Int J Biochem* 1983; 15: 743-6.
147. Kelly RE, Mally MI, Evans DR. The dihydroorotase domain of the multifunctional protein CAD. Subunit structure, zinc content, and kinetics. *J Biol Chem* 1986; 261: 6073-83.
148. Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 281-91.
149. Cousins JR. Absorbtion, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: Speacial reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985; 65: 238-309.

150. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 399-411.
151. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron anemia hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961; 31: 532-46.
152. Velie EM, Block GS, Gary MS, et al. Maternal supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 605-16.
153. Hall JO. Appropriate methods of diagnosing mineral deficiencies in cattle. *Tri-State Dairy Nutrition Conference*. Utah 2006; 43-50.
154. Fairbanks V, Beutler E. Iron metabolism. In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA eds. *Hematology*. 4th ed. New York. McGraw-Hill 1990; 329-32.
155. Nancy C, Andrews KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In Nathan DG, Orkin SH ed. *Nathan and Oski's haematology of infancy and childhood*. Philadelphia. W.B Saunders Company 1998; 424-52.
156. Massey AC. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *The Med Clin North Am* 1992; 76: 549-66.
157. Kushner JP. Hypochromic Anemias. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JD. Eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 19th Edition. Philadelphia. WB Saunders Company 1992; 839-46.
158. Sayınalp N. Demir Eksikliği Anemisi. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1995; 8: 3-6.
159. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996; 54: 295-317.
160. Nadadur SS, Srirama K, Mudipalli A. Iron transport & homeostasis mechanisms: their role in health & disease. *Indian J Med Res* 2008; 128: 533-44.
161. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.

162. Hallberg L, Rossander L, Skanberg AB. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 988-96.
163. Yılmaz K, Kahraman A, Bodur S, Koçar S, Köken T. Reduced glutathione and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of patients with iron-deficiency anemia. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; 24: 305-8.
164. Aslan M, Horoz M, Kocyigit A, et al. Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia. *Mutat Res* 2006; 601: 144-9.
165. Zager RA. Parenteral iron compounds: potent oxidants but mainstays of anemia management in chronic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 24-31.
166. Kumerova A, Lece A, Skesters A, Silova A, Petuhovs V. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater Med Pol* 1998; 30: 12-5.
167. Vives Corrons JL, Miguel-García A, Pujades MA, et al. Increased susceptibility of microcytic red blood cells to in vitro oxidative stress. *Eur J Haematol* 1995; 55: 327-31.
168. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 1986; 6: 13-40.
169. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16: 265-85.
170. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 981-95.
171. Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 268-98.
172. McFadden SL, Ding D, Burkard RF, Jiang H, Reaume AG, Flood DG, Salvi RJ. Cu/Zn SOD deficiency potentiates hearing loss and cochlear pathology in aged 129,CD-1 mice. *J Comp Neurol* 1999; 413: 101-12.
173. Gambling L, McArdle HJ. Iron, copper and fetal development. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 553-62.

174. Atkinson RL, Dahms WT, Bray GA, Jacop R, Sandstead HH. Plasma zinc and copper in obesity and after intestinal bypass. *Ann Intern Med* 1978; 89: 491-3.
175. Gubler CJ, Lahey ME, Cartwright GE, Wintrobe MM. Studies in copper metabolism. IX. The transport of copper in the blood. *J Clin Invest* 1953; 32: 405-14.
176. Mc Cord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (haemocuprein). *J Biol Chem* 1969; 244: 6049-55.
177. Harris ED. Copper in human and animal health. In: Rose J. Ed. Trace elements in health. London. Butterworths 1983; 44-6.
178. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 797S-811S.
179. Lönnerdal B. Copper nutrition during infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1046-53.
180. Milne DB. Assessment of copper nutritional status. *Clin Chem* 1994; 40: 1479-84.
181. Andrean O, Larsson SE. Multiple trauma and zinc metabolism in adult rats. *J Trauma*. 1984; 24: 332-6.
182. Eksikoğlu F, Yetkin H, Atik S. The role of trace elements in fracture healing. *Gazi Med J* 1994; 5: 67-9.
183. Lavy UI. The effect of oral supplementation of zinc sulphate on primary wound healing in rats. *Br J Surg* 1972; 59: 194-6.
184. Pories WJ, Henzel JH, Rob CG. Acceleration of healing with zinc sulphate. *Ann Surg* 1967; 165: 432-6.
185. Underwood JE. Zinc. In: Trace elements in human and animal nutrition; New York Academic Press 1977; 196-237.
186. Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism requirements of men. *J Nutr* 1979; 109: 1979-2066.

187. Sandstead HH. Copper bioavailability and requirements. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 809-14.
188. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 294-301.
189. Wilson, SAK. Progressive lenticular degeneration; A familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-509.
190. Gupta SK, Shukla VK, Vaidya MP, Roy SK, Gupta S. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1993; 52: 172-5.
191. Gupta SK, Singh SP, Shukla VK. Copper, zinc, and Cu/Zn ratio in carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 2005; 91: 204-8.
192. Mills CF, Dalgarno AC and Wenham G. Biochemical and pathological changes in tissues of Friesian cattle during the experimental induction of copper deficiency. *Br J Nutr* 1976; 35: 309-31.
193. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul. Logos Yayıncılık Tic. AS. 2004; 65-125, 670-1, 740-55.
194. Gregory GA. Pediatric Anesthesia. 3th ed. New York. Churchill Livingstone 1994; 765-80.
195. Lerman J, Sikich N, Kleinmann S, et al. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 1994; 80: 814-24.
196. Kern C, Erb T, Frei F. Haemodynamic responses to sevoflurane compared with halothane during inhalational induction in children. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 439-44.
197. Taguchi M, Watanabe S, Asakura N, et al. End-tidal sevoflurane concentrations for laryngeal mask airway insertion and for tracheal intubation in children. *Anesthesiology* 1994; 81: 628-31.
198. Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 906-22.

199. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury. An update for anesthesiologists. *Can J Anaesth* 2002; 49: 777-91.
200. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003; 91: 551-65.
201. Ruijter W, Muster RJ, Boer C, et al. The cardioprotective effects of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K (+) (ATP) channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth Analg* 2003; 97: 1370-6.
202. Heindle B, Reichle FM, Zahler S, et al. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* 1999; 91: 521-30.
203. Weiskopf RB, Eger EI, Ionescu P, Yasuda N, Cahalan MK, Freire B, Peterson N, Lockhart SH, Rampil IJ and Laster M. Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 74: 570-4.
204. Eger EI 2nd. Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 75: 3-9.
205. De Hert SG, Cromheecke S, Ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003; 99: 314-23.
206. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, and Callan CM. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg* 1996; 83: 917-20.
207. Türkan H, Sayal A, Aydin A, Karahalil B. Effect of sevoflurane and desflurane on markers of oxidative status in erythrocyte. *Toxicol Ind Health* 2011; 27: 181-6.

208. Sedlic F, Pravdic D, Ljubkovic M. Differences in production of reactive oxygen species and mitochondrial uncoupling as events in the preconditioning signaling cascade between desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2009; 109: 405-11.
209. Türkan H, Aydın A, Sayal A, Eken A, Akay C, Karahalil B. Oxidative and antioxidative effects of desflurane and sevoflurane on rat tissue in vivo. *Arh Hig Rada Toxicol* 2011; 62: 113-9.
210. Mc Cord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-63.
211. Jaeschke H. Mechanism of liver injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia–reperfusion and other acute inflammatory conditions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 1083-8.
212. Ceylan BG, Nazıroğlu M, Uğuz AC, Barak C, Erdem B, Yavuz L. Effects of vitamin C and E combination on element and oxidative stress levels in the blood of operative patients under desflurane anesthesia. *Biol Trace Elem Res* 2011; 141: 16-25.
213. Boisset S, Steghens JP, Favetta P, Terreux R, Guitton J. Relative antioxidant capacities of propofol and its main metabolites. *Arch Toxicol* 2004; 78: 635-42.
214. Erol A, Reisli R, Reisli I, Kara R, Otelcioglu S. Effects of desflurane and propofol on phagocytosis and respiratory burst activity of human polymorphonuclear leucocytes in bronchoalveolar lavage. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 150-4.
215. Alessio A, Zadra P, Negri S et al. Biological monitoring of occupational exposure to desflurane. *G Ital Med Lav Ergon* 2003; 25: 137-41.
216. Sirmali M, Uz E, Sirmali R et al. Protective effects of erdosteine and vitamins C and E combination on ischemia–reperfusion-induced lung oxidative stress and plasma copper and zinc levels in a rat hind limb model. *Biol Trace Elem Res* 2007; 118: 43-52.
217. Stoelting R. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice* 3th ed. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins A Walters Kluver Company 1999; 565-9.

218. Murphy PG, Myers DS, Webster MJ, et al. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992; 68: 613-8.
219. Eriksson O, Pollesello P, Saris EN. Inhibition of lipid peroxidation in isolated rat liver mitochondria by the general anesthetic propofol. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 391-3.
220. Tsuchiya H, Ueno T, Tanaka T, Matsuura N, Mizogami M. Comparative study on determination of antioxidant and membrane activities of propofol and its related compounds. *Eur J Pharm Sci.* 2010; 39: 97-102.
221. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 1050-5.
222. 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.
223. Basu S, Mutschler DK, Larsson AO, Kiiski R, Nordgren A, Eriksson MB. Propofol (Diprivan-EDTA) counteracts oxidative injury and deterioration of the arterial oxygen tension during experimental septic shock. *Resuscitation* 2001; 50: 341-8.
224. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide, *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 993-7.
225. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants, *Am J Epidemiol* 1995; 141: 531-8.
226. Bodin L, Axelsson G, Ahlborg G. The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology* 1999; 10: 429-36.
227. S. Bonassi, A. Forni, P. Bigatti, N. Conevarollo, M. De Ferrari. Chromosome aberrations in hospital workers: evidence from surveillance studies in Italy (1963-1993). *Am J Ind Med* 1997; 31: 353-60.

228. Sardas S, Cuhruk M, Karakaya EC, Atakhurt Y. Sister chromatid exchange in operating room personnel, *Mutat Res* 1992; 279: 117-20.
229. Hoerauf K, Wiesner G, Schroegendorfer K, Jobst BP, Spacek A, Harth M. Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. *Br J Anaesth* 1999; 82: 764-6.
230. Hoerauf K, Lierz M, Wiesner G, Schroegendorfer K, Lierz O, Spacek A, Brunberg L, Nusse M. Genetic damage in operating room personnel exposed to isoflurane and nitrous oxide. *Occup Environ Med* 1999; 56: 433-7.
231. Wrońska-Nofer T, Nofer JR, Jajte J, Dziubałtowska E, Szymczak W, Krajewski W, Wąsowicz W, Rydzyński K. Oxidative DNA damage and oxidative stress in subjects occupationally exposed to nitrous oxide (N₂O). *Mutat Res.* 2012; 731: 58-63.
232. Cadet J, Douki T, Ravanat JL. Oxidatively generated base damage to cellular DNA. *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 9-21.
233. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biochemical features, *Mutat Res* 2003; 531: 5-23.
234. Van Jaarsveld H, Kuyl JM, De Wet EH, Alberts DW, Van der FD. Effect of various mixtures of diethylether, halothane, nitrous oxide and oxygen on low molecular weight iron content and mitochondrial function of the rat myocardium, *Free Radic Res Commun* 1991; 15: 151-7.
235. Nair CP, De AK, Darad R, Noronha JM. Possible involvement of superoxide radical in biochemical lesions induced by nitrous oxide. *Indian J Exp Biol* 1995; 33: 275-7.
236. Frasca V, Riazzi BS, Matthews RG. In vitro inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. *J Biol Chem* 1986; 261: 15823-6.
237. Drummond JT, Matthews RG. Nitrous oxide degradation by cobalamin dependent methionine synthase: characterization of the reactants and products in the inactivation reaction. *Biochemistry* 1994; 33: 3732-41.

238. Krajewski W, Kucharska M, Pilacik B, Fobker M, Stetkiewicz J, Nofer JR, Wronska-Nofer T. Impaired vitamin B12 metabolic status in healthcare workers occupationally exposed to nitrous oxide. *Br J Anaesth* 2007; 99: 812-8.
239. Kopani M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Biro C. Oxidative stress and electron spin resonance. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 61-6.
240. Staroverov VN, Davidson ER. Distribution of effectively unpaired electrons. *Chem Phys Lett* 2000; 330: 161-8.
241. Bjelakovic G, Gluud C. Surviving antioxidant supplements. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 742-3.
242. Dillon JP, Laing AJ, Chandler JRS, Wong JH, et al. Pravastatin attenuates tourniquet induced skeletal muscle ischemia reperfusion injury. *Acta Orthop* 2006; 77: 27-32.
243. Collaard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001; 94: 1133-8.
244. Turan R, Yagmurdur H, Kavutcu M, Dikmen B. Propofol and tourniquet induced ischemia reperfusion injury inn lower extremity operations. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 185-9.
245. Kahraman S, Kılınç K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997; 78: 279-81.
246. Izdes S, Sepici-Dincel A, Gozdemir M, Ozkan Y, Kanbak O. The effect of general and regional anaesthesia on ischemia-reperfusion injury. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 451-2.
247. Interleukin-I regulates zinc metabolism and metallothionein gene expression. *Nutr Rev* 1989; 47: 285-7.

248. Aldemir O, Çelebi H, Cevik C, Düzgün E. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1221-5.
249. Arnaoutoglou H, Vretzakis G, Souliolis D, Cambili M, Galaris D, Papadopoulos G. The effects of propofol or sevoflurane on free radical production after tourniquet induced ischemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Belg* 2007; 58: 3-6.
250. De Hert SG, Cromheecke S, Ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003; 99: 314-23.
251. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, and Callan CM. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg* 1996; 83: 917-20.
252. Peng FC, Tang SH, Huang MC, Chen CC, Kuo TL, Yin SJ. Oxidative Status in Patients with Alcohol Dependence: A Clinical Study in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 2005; 68: 17-18, 1497-509.
253. Clot P, Tabone M, Arico S, Albano E. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut* 1994; 35: 1637-43.
254. Wardle SP, Drury J, Garr R, Weindling AM. Effect of blood transfusion on lipid peroxidation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: 46-8.
255. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, Ogihara H, Tamai H, Ogihara T. Blood transfusion increases free radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child* 2001; 84: 188-193.
256. Mateos F, Brock JH, Perez-Artellano JL. Iron metabolism in the lower respiratory tract. *Thorax* 1998; 53: 574-600.
257. Ryrfeldt A, Bannenberg G, Moldeus P. Free radicals and lung disease. *Br Med Bull* 1993; 49: 588-603.

258. Demir S, Özkurt S, Köseoğlu M, Enli Y, Aslan D, Gümüşsu N. Sigara içenlerde plazma lipid peroksidasyonu. *Solunum* 2001; 3: 57-9.
259. Nadiger HA, Mathew CA, Sadasivudu B. Serum malondialdehyde (TBA reactive substance) levels in cigarette smokers. *Atherosclerosis* 1987; 64: 71-3.
260. Duthie GG, Artur JR, James WPT, Vint HM. Antioxidant status of smokers and nonsmokers. Effect of vitamin E supplementation. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570: 435-8.
261. Duthie GG, Artur JR, James WPT. Effects of smoking and vit. E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 10615-35.
262. Cotgreave IA, Johansson U, Moldeus P, Brattsand R. The effect of acute cigarette smoke inhalation on pulmonary and systemic cysteine and glutathione redox states in the rat. *Toxicology* 1987; 45: 203-12.
263. Jendryczko A, Szpyrka G, Gruszczynski J, Korowicz M. Cigarette smoke exposure of school children: Effect of passive smoking and vitamin E supplementation on blood antioxidant status. *Neoplasma* 1993; 40: 199-203.
264. Alleva R, Tomasetti M, Solenghi MD, et al. Lymphocyte DNA damage precedes DNA repair or cell death after orthopaedic surgery under general anaesthesia. *Mutagenesis* 2003; 18: 423-8.
265. Wong CH, Liu TZ, Chye SM, et al. Sevoflurane induced oxidative stress and cellular injury in human peripheral polymorphonuclear neutrophils. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1399-407.
266. Kaymak C, Kadioglu E, Basar H, Sardas S. Genoprotective role of vitamin E and selenium in rabbits anaesthetized with sevoflurane. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23: 413-9.
267. Ercan M, Cengiz D, Köksal D. The role of trace elements in the ethiology of varicose vein *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 9: 168-70.
268. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219: 1-14.

269. Salonen JT, Salonen R, Korpela H, Suntioinen S, Tuomiletho J. Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: A prospective study in men in Eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 268-76.
270. Khaled S, Brun JF, Bardet ML, Cassanas G, Monnier JF, Orsetti A. Serum zinc and blood rheology in sportsmen. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997; 17: 47-58.
271. Demirhan Ö, Demirkaya A, Erşen E, Ercan M, Kaynak K. Akciğer kanserinde serum ve dokuda eser element değişimlerinin incelenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2010; 58: 53-8.
272. Acarsoy A. İnsan sağlığında çinkonun önemi. *TÜBİTAK, Bilim Teknik Dergisi* 1996; 12: 56-7.
273. Kidd MT, Ferket PR, Qureshi MA. Zinc metabolism with special reference to its role in immunity. *World's Poultry Science Journal* 1996; 52; 308-25.
274. Broun A, Dugdill S, Wyatt M, Mantk D. Serum total antioxidant status during vascular surgery. *Biochem Soc Trans* 1998; 26: 127.
275. Edmee C, Lases MSc, Vincent AM, Duurkens MD, Wim BM, Gerritsen and Fred JLM. Haus MSc. Oxidative stress after lung resection therapy. *Chest* 2000; 117: 999-1003.
276. Ma EL, Jiang ZM. Ion-exchange chromatography in simultaneous determination of serum, copper and zinc levels in patients with cancer of digestive tract. *Chim Med J (Engl)* 1993; 106: 118-21.
277. Aslan M, Horoz M, Çelik H. Evaluation of oxidative status in iron deficiency anemia through total antioxidant capacity measured using an automated method. *Turk J Hematol* 2011; 28: 42-6.
278. Ergün Y, Öksüz H, Atlı Y, Kılınç M, Darendeli S, Ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle: comparison of the effects of subanesthetic doses of ketamine, propofol and etomidate. *J Surg Res* 2010; 159: 1-10.

279. Alarcón OM, Reinoso J, Rangel O, Silva T, Chacón A. Effect of isoflurane anesthesia on serum levels of Zn, Cu, Fe, Mn and Co in humans. *J Trace Elem Med Biol.* 1996; 10: 180-4.
280. Higgins TL, Murray M, Kett DH, Fulda G, Kramer KM Trace element homeostasis during continuous sedation with propofol containing EDTA versus other sedatives in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 413-21.
281. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA. Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology* 1974; 40: 536-42.
282. Reinhold J.G. Trace elements. A selective survey. *Clin Chem* 1975; 21: 476-500.
283. Fell G.S, Flack A, Cuthbertson D.P. Urinary zinc levels as an indicator of muscle catabolism. *Lancet* 1973; 1: 280-2.
284. Gregoriadis GC, Apostolidis NS, Romanos AN, Paradellis TP. Postoperative changes in serum copper values. *Surg Gynecol Obstets* 1982; 154: 217-21.
285. Aggett PJ. Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline. *Clin Endocrinol. Metab* 1985; 14: 513-43.
286. Klasing KC. Nutritional aspects of leukocytic cytokines. *J Nutr* 1988; 118: 1436-46.
287. Beisel WR. Trace elements in infectious processes. *Med Clin North Am* 1976; 60: 831-49.
288. Alarcon O.M, Cuicas H, Rivas E, Burguera JL, Burguera M. Effect of anesthesia with halothane on serum concentrations of iron, copper, manganese, zinc and cobalt in humans, determined by continuous flow injection and atomic absorption spectrophotometry. *Acta Cient Venez* 1988; 39: 130-4.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 08.03.2011
TOPLANTI NO : 2011/02

KARARLAR :

16 -Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-16-08/03 Protokol no'lu "Anestezi Uygulamalarının Serum Selenyum, Bakır, Çinko, Demir Seviyesi ve Antioksidan Kapasite Üzerine Etkileri" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Z.K.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı, 67600 KOZLU/ ZONGULDAK, Tel:0 372 261 02 15-25 Fax: 0 372 261 02 64