

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENEL ANESTEZİNİN NORMAL KİLOLU VE OBEZ SINIRINDAKİ
BİREYLERDE KAN LİPİD PEROKSİDASYON, ANTİOKSİDAN
VİTAMİNLER (A, C, E VİTAMİNLERİ) VE BÜYÜME HORMONU
(GH)/IGF-1 SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Anestezi Teknikeri Mahmut EVLİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU

VAN-2008

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GENEL ANESTEZİNİN NORMAL KİLOLU VE OBEZ SINIRINDAKİ
BİREYLERDE KAN LİPİD PEROKSİDASYON, ANTİOKSİDAN VİTAMİNLER
(A, C, E VİTAMİNLERİ) VE BÜYÜME HORMONU (GH)/IGF-1 SİSTEMİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Anestezi Teknikeri Mahmut EVLİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof.Dr. Burhanettin BAYDAŞ
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Fahri BAYIROĞLU
Üye

Doç.Dr. Ali ERTEKİN
Üye

TEZ KABUL TARİHİ
26/05/2008

TEŞEKKÜR

Tez alıŐmamn her aŐamasında maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Fahri BAYIROğLU 'na, tez projeme destek sağlayan Y.Y.Ü Rektörlüğü Bilimsel AraŐtırma Projeleri BaŐkanlıęı' na, alıŐmamn çeşitli aŐamalarında destek ve katkılarda bulunan Yrd. Doç. Dr.Tahir KAHRAMAN'a, ocuk Cerrahisi Uzmanı Dr. Koray TOPÇU'ya, Van Devlet Hastanesi Ameliyathane Bölümü alıŐanlarına, Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üye ve Elemanlarına, tezin hazırlanması aŐamasında gösterdiği sabır ve desteklerinden dolayı anneme, babama ve eŐime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Çizelgeler Dizini.....	VII
Şekiller Dizini.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Anestezi.....	2
2.2. Anestezi Çeşitleri.....	2
2.2.1 Genel anestezi.....	2
2.3. Anestezi ve Obezite.....	4
2.4. Anestezi ve Endokrin Yanıt.....	5
2.5. Stres Yanıt Üzerine Anestezik Ajanların Etkisi.....	7
2.6. Büyüme Hormonu (GH) ve Anestezi.....	8
2.6.1. GH salgısının geri bildirim mekanizması.....	9
2.7. İnsülin ve Anestezi.....	9
2.8. Glikoz ve Anestezi.....	11
2.9. IGF-1 ve IGFBP-3.....	12
2.10. Antioksidan Vitaminler.....	14
2.11. Malondialdehid.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Gereç.....	18
3.2. Yöntem.....	18
3.2.1. Obez sınırındaki bireyler için BKİ'nin bulunması.....	18
3.2.2. Kan örneklerinin alınması ve analizi.....	20
3.2.3. İstatistik analizler.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28

ÖZET.....	31
SUMMARY.....	32
KAYNAKLAR.....	33
ÖZGEÇMİŞ.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık kan şekeri
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
GH	: Büyüme hormonu
ATP	: Adenozintrifosfat
IGFBP-3	: İnsülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
BMI	: Body mass index
BKİ	: Beden kitle indeksi
BP	: Bağlayıcı protein
GHRF	: Büyüme hormonu salgılatıcı faktör
SRIF	: Somatostatin salgılanmasını inhibe edici faktör
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AÖN	: Anestezi öncesi normal bireyler
ASN	: Anestezi sonrası normal bireyler
AÖO	: Anestezi öncesi obez sınırındaki bireyler
ASO	: Anestezi sonrası obez sınırındaki bireyler
MDA	: Malondialdehit

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. 30-50 Yaş arası bireylerin anestezi öncesi boy, vücut ağırlığı ve BKİ'leri.....	19
Çizelge 2. Anestezi öncesi ve sonrası normal ve obez sınırdaki bireylerdeki kan parametrelerindeki değişim.....	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) IGF-1 değerlerinin karşılaştırılması.....23
- Şekil 2.** Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) MDA değerlerinin karşılaştırılması.....23
- Şekil 3.** Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) IGFBP-3 değerlerinin karşılaştırılması.....24
- Şekil 4.** Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) GH değerlerinin karşılaştırılması.....24
- Şekil 5.** Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) insülin değerlerinin karşılaştırılması.....25
- Şekil 6.** Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) glikoz değerlerinin karşılaştırılması.....25
- Şekil 7.** Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) vitamin A değerlerinin karşılaştırılması.....26
- Şekil 8.** Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) vitamin C değerlerinin karşılaştırılması.....26

Şekil 9. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) vitamin E değerlerinin karşılaştırılması.....27

1. GİRİŞ

Tıpta çok önemli bir yeri olan anestezi uygulamasının tarihi 5500 yıl kadar geriye uzanabilmektedir. Eldeki verilere göre ilk anestezinin 3500 yıl kadar önce uygulandığı bilinmektedir. Ancak, modern anestezi 1846 yılında eterin anestezik özelliklerini tanıtan Thomas Gren Morten tarafından başlatılmaktadır. Bunu daha sonra diğer anestezik ajanların ve morfin gibi anesteziklerin kullanılması takip eder.

Günümüzde obezlerde normal insanlardan çok farklı metabolik rahatsızlıkların olduğu bilinmektedir. Bu metabolik rahatsızlıklar, anestezi ve operasyon stresi vücuttaki diğer hayati işlevleri de olumsuz etkileyebilmektedir. Ayrıca normalden daha fazla vücut ağırlığına sahip bireylerde anestezinin muhtemel riskleri daha fazla gözlenebilmektedir. Obezlerde olumsuz etkilenen mekanizmalar tespit edilirse, anestezi ve operasyon öncesi uygun tedavi uygulanarak anestezinin riskleri en aza indirgenebilir.

Bu çalışmada, günümüzde dünya çapında bir problem olan aşırı kilo ve obezite durumlarında anestezi uygulamasında karşılaşılan güçlüklerle çözüm olabileceği düşüncesiyle, bu hastalarda farklılık gösteren mekanizmaların ortaya çıkarılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anestezi

Anestezi sözcüğünün, ilk olarak Yunanlı filozof Dioscorides tarafından kullanılmıştır. Daha sonra, Morton'a ilk başarılı eter uygulamasından sonra Holmes tarafından yazılan mektupta, eterin oluşturduğu durumun tanımı için teklif edildi. Anestezi, an (olumsuzluk) eki ve estezi (duyu, his) sözcüğünden oluşur ve duyarsızlık, hissizlik demektir. (Esener, 1997).

2.2. Anestezi Çeşitleri

Anestezi hastalara değişik yöntemlerle uygulanmaktadır. Bunlar;

2.2.1. Genel anestezi

Hayati fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bu durum, genel anestezik etkili ilaçların merkezi sinir sisteminde yaptığı kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, bazal gangliyonlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inici bir depresyon sonucudur. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında, kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezi üçlüsü'nü oluşturmaktadır (Esener, 1997; Uysalel 2003).

Günümüzde hızla gelişen teknoloji sebebiyle genel anestezinin sınırlarını belirlemek oldukça güçtür. Amerikan Anesteziyoloji Kurulu uygulama endikasyonlarını şu şekilde sıralamaktadır:

Geniş kapsamlı, uzun süreli ve özelliği olan cerrahi girişimler

Bebekler ve küçük çocuklar

Mental bozukluğu olan hastalar

Sosyal endikasyonlar (hastanın genel anesteziyi tercih etmesi)

Lokal anestezinin uygun ve yeterli olmadığı işlemler

Lokal anesteziklere karşı alerji anamnezi veren hastalar

Antikoagulan tedavisi alan hastalar (Esener, 1997)

Genel anestezinin klinik belirtileri

Vücutun ağırlı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Anestezi derinliği, uygulama süresince klinik belirtilerin ve cerrahi uyarının neden olduğu yanıtın yakından gözlenmesi ile değerlendirilir. Bu nedenle anesteziistin anestezi derinliği ile ilgili belirtiler, bunları değerlendirme yöntemleri ve anesteziik ilaçların etkinliği konusunda yeterli bilgiye sahip olması gerekir (Kofralı, 2003). Anesteziik ilaçlar, tüm fizyolojik sistemleri bir dereceye kadar etkilerler.

Anestezi derinliği ilk kez John Snow 1846–1858 tarihleri arasında, kloroform veya eter verilen hastalarda, anestezi derinliğinin belirlenmesine yardımcı olacak bazı belirtiler tanımlamaktadır. Bunlar arasında solunumun ritmik hale gelmesi, konjunktival reflekslerin kaybı, interkostal kas aktivitesinin giderek kaybolması, göz küresinin giderek sabitleşmesi sayılabilir (Esener, 1997).

1920’de Guedel bunları daha da geliştirerek genel anestezi sırasında 4 safha ve 3. safhada 4 basamak tanımlamaktadır. Bu safhalar, çok yavaş gelişen ve her değişikliğin sırasıyla görülebildiği eter anestezi için tanımlanmış olup, günümüzde pratik önemini büyük ölçüde yitirdiği ileri sürülmektedir (Esener, 1997).

Bugün benimsenen sınıflandırma şöyledir;

Amnezi ve analjezi evresi

Delirium ve eksitasyon evresi

Cerrahi anestezi evresi

Medüller depresyon evresi

Genel anestezi verilme yolları

Genel anestezi uygulama şekilleri;

İntravenöz

İnhalasyon

İntramuskuler

Rektal olmak üzere çeşitli yollar kullanılabilir (Esener, 1997; Kofralı, 2003; Uysalel, 2003).

İntravenöz ve inhalasyon yolu çok daha sık kullanılmaktadır.

Genel anestezi komplikasyonları

Tüm cerrahi mortalitenin %2' si anestezi ile ilgili nedenlerle olmaktadır. Anesteziye bağlı ölüm nedenleri sıklık sırasına göre:

Hipovolemi

Solunum depresyonu

Yetersiz postoperatif bakım şeklinde sıralanabilir (Saraçoğlu, 1989).

2.3. Anestezi ve Obezite

Günlük yaşantımıza makinelerin girmesi, evlerde iş kolaylaştıran aletlerin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, televizyon ve bilgisayar kullanımının yaygınlaşması, fiziksel aktiviteyi kısıtlamakta, enerji harcanmasını azaltmaktadır. Özellikle yaş ilerledikçe fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olarak enerji ihtiyacı daha da azalmaktadır (Peker ve ark., 2000).

Obezite, Latince "obesus" (yiyerek yağlanma anlamında) sözcüğünden gelmektedir. Tanım olarak obezite vücut yağının aşırı birikmesi, yani uzun dönemde pozitif enerji ve yağ dengesinin bozulmasının sonuçları olarak gözlenir. Hareketsiz, sedanter yaşam tarzı enerji dengesinin bozulmasına dolayısıyla obezitenin oluşmasına sebep olmaktadır. Obezite pandemik oranlarda dünya çapında bir problem haline gelmiş bulunmaktadır (Hansen ve ark., 2005; Hubert ve ark., 1983). Obezite, kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olmasının yanı sıra, insan vücudunda kalp ve damar sistemi

(Hubert ve ark., 1983) solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi sistemleri etkileyen ve birçok önemli rahatsızlığa zemin hazırlayan bir hastalıktır.

Obezite, hem fiziksel özellikleri, hem organ sistemlerinde yaptığı değişiklikler, hem de tedavisinde kullanılan yöntemler yönünden anestezi için özellikler taşır (Esener, 1997). Obez hastalarda damar bulunması, entübasyon ve tüpün yerinin doğrulanması, kan basıncı ölçümü, solunum kontrolü işlemleri güç olabilmektedir (Buckley 1989). Ayrıca bu hastalarda fonksiyonel rezidüel kapasitenin azaldığı durumlar (asidemi ve gebelik), oksijen saturasyon derecesinin çok önemli olduğu hastalıklar (koroner arter hastalığı, intrakraniyal basıncın artışı, anemi) ve entübasyon güçlüğü olasılıkları görülebilir (Carmichael, 1989).

Obez kişilerde karaciğerde alkolik olmayan steatohepatitin bir şekli olan yağlı infiltrasyon meydana gelir (Scheen ve ark., 2002). Karaciğer, anestezi maddelerinin detoksifiye edilmelerinde ve bunların metabolize edilerek vücuttan atılır duruma gelmelerinde önemli rol oynar. Bugün kullanılan anestezi maddelerinin birçok organ ve dokulara bu arada karaciğere de toksik etkileri olduğu bilinmektedir (Erengül, 1992). Obez hastaların kalbinde büyük değişiklikler olduğu ilk kez otopside pataloglar tarafından saptandı. Otopside, yağ infiltrasyonu olmadan sol ventrikül kitlesinde artış dikkati çekmektedir. Hipertansiyon, diyabet ve dislipideminin başlıca sebebi olduğu için obezite, kalp hastalığı ile yakından ilgilidir. Bütün bunlar koroner arter hastalığının risk faktörlerini oluşturmaktadır. İskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetersizliği şeklinde ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar obezlerde mortalite ve morbiditede önemli yer tutarlar. Obezite insülin rezistansı, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize “metabolik sendroma” neden olmaktadır (JP Adams ve ark., 2000; Peterson ve ark., 2004).

2.4. Anestezi ve Endokrin Yanıt

Anestezistin görevlerinden biri de, postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla cerrahiye verilen metabolik ve endokrin yanıtı kontrol etmektir (Beushausen ve ark., 1997; Esener, 1995). Cerrahi ve anestezi uyarı sonucu oluşan stres, bir seri metabolik ve hormonal cevaba yol açmakta ve bunun ayrıntıları üzerinde

çalışmalar halen devam etmektedir. Anestezi altındaki hastalarda gerek anesteziye gerekse cerrahiye bağlı olarak oluşan endokrin ve metabolik olayları açıklamak amacıyla çeşitli parametreler çalışılmış ve oluşan stres yanıtının düzeyinin anlaşılması amaçlanmaktadır (Schmeling ve ark., 1990; Wallin ve ark., 1988). Stres yanıtı, operasyon öncesi dönemde başlayıp operasyon anında ve operasyon sonrası dönemlerde de devam eden fizyolojik bir yanıtıdır ve doğrudan doğruya oluşan doku hasarının derecesi ile ilgilidir (Tylor, 1994; Oral ve ark., 1996). Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete oluşturan bu ağrı, önemli fizyopatolojik değişikliklere de sebep olmaktadır. Cerrahiye stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substrat açığa çıkması ile karakterize bir tablodur (Weisman, 1990; Erdine, 1993). Ağrı dışında emosyonel faktörler, ısı değişiklikleri, hipovolemi, iskemi, asidoz, enfeksiyon gibi faktörler de stres yanıtının oluşmasında rol oynar (Weisman, 1990). Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkiler. Major cerrahiden sonra stres yanıtı çok şiddetli gözlenirken küçük cerrahi müdahalelerden sonra hafif bir tablo ile karşılaşılır (Weisman, 1990; Erdine, 1993; Cross ve ark., 1987). Geniş çaplı doku hasarı sonrası hipotalamusu ve sekretuar hedef organları içeren nörojenik uyarılar nöroendokrin cevapta önemli değişiklikler oluştururlar. “Doku hasarına stres cevap” olarak isimlendirilen bu değişiklikler, katabolik hormonların (kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler) sekresyonunda artışa ve anabolik hormonların (özellikle insülin ve testosteron) inhibisyonuna sebep olur (Weisman, 1990).

Artan miktarda substrat mobilizasyonu, hiperglisemi ve negatif azot dengesi söz konusudur. Glikoneogenez, glikojenoliz, proteoliz gibi metabolik değişiklikler ve artmış lipid kullanımı kısa vadede fayda sağlarsa da uzun vadede katabolizmayı arttırdığından postoperatif iyileşme üzerine olumsuz etki oluşturur. Aşırı protein kaybı kas güçsüzlüğüne, halsizliğe yol açar ve iyileşme süresinin uzamasına neden olur. Ayrıca immünglobulin sentezinde azalma ve fagositozda zayıflama sonucu bağışıklık sistemi zayıflar ve enfeksiyonlara direnç azalır. Medulla spinalisten orta beyine ve oradan da retiküler formasyona ulaşan nosiseptif uyarılar ve serebral korteksten kalkan psişik uyarılar hipotalamik merkezleri aktive eder. Aktivasyon sonrası ACTH, beta endorfin ve diğer ön hipofiz hormonlarının salınımı başlar. ACTH’un devamlı sekresyonu, adrenokortikal cevaba, yani devamlı kortikosteroid ve mineralokortikoid salınımına sebep olur (Weisman, 1990).

Doku hasarı sonrası nosiseptif uyarılar anterior preganglionik nöronları uyarır. Böylece bir dizi uyarıcı etki başlar. Kan basıncını ve kalp verimini korumak için çeşitli adaptasyon cevaplar oluşturur. Ancak yüksek sempatik aktivenin süresi uzayınca değişen bölgesel perfüzyon, hedef organlarda fonksiyon değişiklikleri oluşturur (Schmeling ve ark., 1990). Endojen opioid sistemin stimülasyonunu takiben, hipotalamustan stres cevabın başlaması ile hipofiz bezinden hormon serbestleşmesi de uyarılır. Endokrin cevap travmanın büyüklüğü ile orantılıdır. Hormonal değişiklikler plazmada birkaç saatten bir haftaya kadar değişen bir sürede belirgin olarak gözlenmektedir. Katekolamin artışı cerrahi strese metabolik cevabın oluşmasında temel faktörlerden biridir. Cerrahinin başlaması ile plazma adrenalin ve noradrenalin düzeyleri artar ve erken düzelleme döneminde en yüksek değere ulaşır. (Schmeling ve ark., 1990; Weisman, 1990).

2.5. Stres Yanıt Üzerine Anestezik Ajanların Etkisi

Genel anesteziklerin geçici tam şuursuzluk yaptığı, merkezi ve periferik sinir sisteminin faaliyetlerini bir süre durdurduğu bilinmektedir. Ağrı duyusunun bilinçli olarak algılanmadığı, yeterli derinlikteki anestezide rağmen, cerrahi travmaya nöroendokrin yanıt oluştuğu ileri sürülmektedir (Rutberg ve ark., 1984; Carlı ve ark., 1993). Ancak Parikh ve ark. (1985), genel anesteziklerle oluşan nöroendokrin yanıtın, cerrahiye karşı oluşan yanıt ile karşılaştırıldığında çok önemsiz kaldığını bildirmektedir.

Üst karın ve göğüs cerrahisinde genel anestezi altında meydana gelen nöroendokrin cevap, afferent vagal yolun açık olması ve cerrahi işlemler sırasında splenik sinirin mekanik olarak uyarılmasıyla açıklanmaktadır (Asoh ve ark., 1983; Anand ve ark., 1990). Fentanil (50 mcg/kg) ve halotan ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada ise kan glikoz seviyesinin artmasına karşın, bu artışın anlamlı olmadığı gösterilmektedir (Malatinsky ve ark., 1986). İnhalasyon anestezikleri cerrahi uyarı öncesi katekolaminlerin sekresyonunu azaltırken cerrahi uyarıya bağlı nöroendokrin cevabı tam olarak önleyemez (Bent ve ark., 1984; Wolf ve ark., 1983). İntravenöz anesteziklerin cerrahiye endokrin ve metabolik yanıt üzerine etkileri de önemsizdir. Propofol ve tiopentalin plazma glikoz ve kortizon seviyeleri üzerine etkilerinin olmadığı bildirilmektedir (Weisman, 1990; Erdine, 1993). Cerrahi strese metabolik endokrin

cevap oluşmasında esas faktörün cerrahi travmanın derecesi olduğu ileri sürülmektedir (Curatolo ve ark., 1997).

2.6. Büyüme Hormonu (GH) ve Anestezi

GH (Büyüme hormonu) tek zincirli bir polipeptid hormondur. (Öbek, 1990). Ön hipofizin asidofil (eozinofil) hücrelerinden salgılanır. GH bütün dokularda gelişimden ve büyümeden sorumludur (Li ve ark., 1971). GH sekresyonunun kontrolü hipotalamik ve periferdeki faktörlerce koordineli şekilde yürütülür. GH-salgılatıcı faktör (GHRF), GH sentez ve sekresyonunu uyaran 44 aminoasitli hipotalamustan salgılanan bir peptittir. Somatostatin (SRIF), hipotalamusun mediyal preoptik alanından salgılanıp GH sekresyonunu inhibe eder (Castano ve ark., 2005).

GH'un sekresyon hızını artıran nedenlerin; şiddetli protein eksikliği ile birlikte açlık, hipoglisemi veya kanda yağ asidi düzeyinin azalması, egzersiz, travma ve heyecan olduğu bildirilmiştir (Müller ve ark., 1991). Artmış büyüme hormonu salgılanması, glikoz verilmesi ile baskılanırsa fizyolojik artış kabul edilir. Glikoz yüklemeye karşı (100gr) büyüme hormonu düzeyi baskılanmazsa, adenom varlığı ihtimali fazladır. Büyüme hormonu, kemik kıkırdağının protein sentezini uyarır. Bu etkide, aracı rolü somatomedin oynar. Somatomedin, büyüme hormonunun etkisi ile karaciğerde sentez edilir. Büyüme hormonunun enjeksiyonları deney hayvanında (Young köpeği) hiperglisemi ve diyabete neden olur. Pankreası çıkarılarak diabetik yapılmış köpeklerde (Houssay köpeği) hipofizektomi ameliyatı diyabeti hafifletir (Öbek, 1990).

Uygulanacak anestezi yöntemi ne olursa olsun tüm elektif cerrahilerden önce aç kalmak gerekir. İnsanlarda açlık, GH üretiminde artışla beraber ayrıca sıklığının ve konsantrasyonunun da artmasına yol açar (Hartman ve ark., 1992). Vücut kompozisyonu da GH üretimini etkilemektedir. Obez bireylerde düşük GH salgısı ve daha kısa bir GH yarılanma süresi ile ilişkili olarak GH konsantrasyonu azalmış durumdadır (Iranmanesh ve ark., 1991). GH'un GHRF'a olan cevabı obez bireylerde azalmıştır. Bu durum açlık ve kilo kaybı durumunda geri kazanılabilmektedir (Williams ve ark., 1984). Bu obeziteyle yükselmiş insülin seviyelerinin IGF-1'in ve/veya IGFBP-

3'ün konsantrasyonları yoluyla GH salgısını engelleyebileceği ihtimali yüksektir. Anoreksia nevrozalı hastalarda var olan artmış bazal GHRF-uyarımlı GH salınımı ve yükselmiş grelin hormonu seviyeleri beslenmenin GH düzenlenmesi üzerine olan etkilerini kanıtlar (Tolle ve ark., 2003).

Cerrahi uyarı ile GH salınımı artar. Stres yanıtının oluşmasında afferent nörojenik refleks uyarımın etkili olduğu ortaya konduktan sonra periferik sinir blokları ile ağrılı uyarı ve stres cevabının engellenmesi fikri doğmaktadır (Weisman, 1990).

2.6.1. GH salgısının geri bildirim mekanizması

GH'nun kendisi somatotrofun salgısı üzerine doğrudan bir geri bildirim sahiptir (Rosse ve ark., 1987). GH'nun kendisinin direkt geri bildirimine ek olarak hem hipofiz hem de hipotalamus seviyesinde, GH hormon salgısına IGF-1'in de güçlü negatif geri bildirim etkisi vardır. Plazmadan sağlanan IGF'lerce zenginleştirilmiş bir preparatın sıçanlarda intraserebroventriküler enjeksiyonları, GH salgısında azalmaya neden olmaktadır (Tannenbaum ve ark., 1983). Glikoz, hipofiz yerine daha çok hipotalamus seviyesinde etki eden bir diğer önemli GH düzenleyicisidir. Glikoz akut olarak GH salgısını inhibe eder, fakat 3-4 saat sonra tekrar eski haline dönmektedir. Buna karşın, glikozun diyabetli hastalarda görüldüğü gibi kronik olarak yüksek oluşu, muhtemelen hipotalamus seviyesinde glikoza karşı bozulmuş duyarlılık ve negatif geri bildirim inhibisyonundan (düşük IGF-1 seviyeleri) dolayı, GH salınımında artışa sebep olmaktadır (Dieguez ve ark., 1988). Serbest yağ asitlerinin (FFA) GH salgısı üzerindeki tonik inhibitör etkisi, genellikle obez bireylerde GH salgısındaki azalmadan kısmen sorumlu olabilir (Maccario ve ark., 1996).

2.7. İnsülin ve Anestezi

İnsülin küçük bir proteindir; insan insülininin molekül ağırlığı 5808 kadardır. Birbirine bir disülfid bağı ile tutunmuş iki amino asit zincirinden oluşmaktadır. İki amino asit zinciri birbirinden ayrılırsa insülin molekülünün fonksiyonel aktivitesi kaybolur. İnsülin ilk kez 1922'de Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilmiş ve ağır diabet vakalarında gece boyunca izlenen tabloda, insülin düzeyinin ölüme

götüren ani düşmelerle, normal değerler arasında değiştiği gözlenmiştir (Guyton, 1996). İnsülin pankreasta Langerhans adacıklarının Beta hücreleri tarafından salınır. İnsülin amino asit, glikoz gibi besin moleküllerinin dokular tarafından alınmasını ve glikojen, protein veya yağ olarak depo edilmesini sağlar (Powers ve ark., 2004). Pek çok araştırıcı, prolaktin ve büyüme hormonunun pankreas beta hücrelerinde insülin üretimini uyardığını rapor etmektedir (Nielsen ve ark., 2001; Fleenor ve ark., 2001).

Cerrahi girişimleri takiben hem humoral hem de hücresele immün fonksiyon baskılanmaktadır (Koçak ve ark., 2000; Salo, 2001; Taft ve ark., 1993). Genel anestezipler (yüksek doz opioidler hariç) oluşan stres yanıtı baskılayamamakta, hücresele ve humoral immün fonksiyonu deprese ederek postoperatif immün süpresyonu arttırmaktadır (Markoviç ve ark., 1993; Moore ve ark., 1988). Plazma insülin konsantrasyonunun ameliyat süresince anlamlı olarak düştüğü ve ameliyat sonrası dönemde, ameliyat öncesi normal değerlere yükseldiği birçok çalışmada gösterilmektedir. Cerrahi süresince hem insülin sekresyonu hem de plazmadaki insülin aktivasyonu azalmaktadır. Anand ve ark. (1990), kardiyak cerrahiye alınan neonatal hastalarda serum insülin seviyesinin ameliyat esnasında düşmeye başladığını, ancak 24. saatte normal seviyesine geldiğini bildirmektedirler. Carli ve ark. (1993), abdominal histerektomi ameliyatı yapılan hastalarda serum insülin seviyesinin ameliyat esnasında düşmeye başladığını ameliyat sonrası dönemde de normalin altında seyrettiğini bildirmektedirler.

Ayrıca insülin, IGF-1 sentez ve sekresyonu üzerine uyarıcı etkilere sahiptir. Portal sistemde yeterli insülin düzeylerinin bulunması karaciğerde IGF-1'in normal sekresyonu için gereklidir. Ayrıca kronik beslenmeye bağlı eksiklikler de IGF-1 sekresyonunu baskılamaktadır. Bu hastalarda düşük olan IGF-1 düzeyleri yoğun insülin tedavisi ve kalori alımının düzenlenmesiyle düzeltilebilmektedir (Chantelau ve ark., 1997). Bu sebeple uzun süreli düşük insülinizasyon ve düşük kalorili diyet alınmasının IGF-1 sentez ve sekresyonu üzerine baskılayıcı etki yaparak gelişme geriliğine yol açtığı düşünülebilir (Van Steenberg ve ark., 1995).

2.8. Glikoz ve Anestezi

Günlük besinler arasında genellikle en fazla yeri karbonhidratlar tutar. Karbonhidratların başlıca fonksiyonu, oksitlenerek diğer metabolik olaylarda yakıt görevi yapmalarıdır. Ayrıca karbonhidratların önemli bir kısmı yağa dönüşür, depolanır veya lipid metabolizmasına girerler. Karbonhidratların insan metabolizmasında başlıca temsilcisi glikozdur. Sindirim olayı sırasında özellikle glikoz, fruktoz ve galaktoz meydana gelir. Fruktoz ve galaktoz karaciğerde glikoza çevrilir. Glikoz beyin ve diğer hayati organların ana enerji kaynağıdır ve insan vücudunda en fazla bulunan endojen karbonhidrattır (Kalhan ve ark., 1999).

Açlık halinde normal bir kimsede kan şekeri 70-110 mg/dl'dir. Kan glikozunun kaynakları diyetteki karbonhidratlar ve glikoza dönüşen diğer maddelerdir (amino asitler, laktatlar vb.). Tüm vücut glikoz dengesi; karaciğer, iskelet kasları ve pankreas β hücrelerinin koordinasyonu ile sağlanır. Artan periferik ihtiyaca göre glikojen depolarını yıkan (glikojenolizis) ve diğer öncül maddelerden yeni glikoz molekülü sentezleyen (glikoneogenesis) karaciğer, başlıca glikoz kaynağıdır. Ayrıca dolaşımdaki glikoz fazlasını da glikojen (glikogenesis) olarak depolayabilmektedir. Bununla beraber, memeli türlerde tüm vücut kitlesinin yaklaşık %40'nı oluşturan iskelet kasları en önemli glikoz alım yerleridir (Henriksen, 2006).

Anestezi ve cerrahinin başlaması ile plazma adrenalin ve noradrenalin düzeyleri artar ve erken düzelme döneminde en yüksek değere ulaşır. Adrenalin hepatik glikoz üretiminde artmaya ve lipolizi stimüle ederek periferik glikoz kullanımında azalmaya neden olmakta, aynı zamanda glukagon salınımını uyarmakta ve insülin salınımını da baskılamaktadır. Cerrahi travma sonrası yaralanmış dokuda tamir işlevi, immün cevabın düzenlenmesi ve özellikle merkezi sinir sisteminde kullanılmak üzere glikoza ihtiyaç artmaktadır. En tipik yanıt kan glikoz düzeyinin travma şiddeti ile paralel artmasıdır. Artışın nedeni hem katekolaminlerin etkisi ile karaciğerde glikojen yıkımı sonucu glikoz yapımının artması, hem de insülin süpresyonu ve kortizon artması sonucu periferde glikoz kullanımının azalmasıdır. Cerrahi girişim sırası ve sonrasında hem bu nedenle, hem de tüketimin azalması ile hiperglisemi olmaktadır (Schmeling ve ark., 1990). Bunun yanı sıra bir de anestezi ve cerrahi sırasında eksojen glikoz verilmesi

intraoperatif hiperglisemi şiddetlendirebilir (Leelanukorum ve ark., 2000). Hipergliseminin hastaya bir faydası olmadığı gibi, glikozürinin ozmotik diürece neden olması, enfeksiyon riski ve serebral kan akımının azalması gibi zararları vardır (Schmeling ve ark., 1990). Bu tehlikeleri göz önüne alan bir kısım anestezi perioperatif dönemde glikoz içermeyen dengeli tuz çözeltilerini kullanma yoluna gitmişlerdir. Ancak hipergliseminin zararları ile hipoglisemi riski iyi tartılmalıdır. Hipoglisemi de tek başına geri dönüşsüz nörolojik hasara yol açabilir; bu nedenle hiperglisemiden daha fazla korkulan metabolik bir olaydır (Catlin ve ark., 1999).

Kan glikoz düzeyinin anestezi ve cerrahi sırasında önemli derecede arttığı bilinmektedir. Glikoz artışının baskılanmasında spinal ve epidural teknikler önerilmektedir (Hakanson ve ark., 1985; Lindh ve ark., 1992). Üst karın, göğüs ve büyük cerrahi girişimlerde glikoz düzeyinin çok daha fazla arttığı bilinmektedir (Lindh ve ark., 1992).

2.9. IGF-1 ve IGFBP-3

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) insülinle yapısal olarak ilişkili olan, büyüme hormonuna bağlı ve hücre proliferasyonunu uyaran polipeptid bir hormondur. IGF-1 insülin etkisinin ortaya çıkmasına benzer şekilde, IGF-1 reseptörüne bağlanarak bir protein tirozin fosforilasyon zincirleme reaksiyonuna sebep olarak büyümeyi ve metabolizmayı uyarıcı etki yapmaktadır (Hughes ve ark., 1993). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), fetal ve çocukluk evresi boyunca normal gelişimde esas rol oynar. Erişkin dönemde ise bu sistem hücre metabolizmasında rol oynadığı gibi, hücre proliferasyonu ve apoptozisin önlenmesi gibi fonksiyonların regülasyonunda da rol alır. Bununla birlikte bozulmuş stimülasyon kötü huylu büyümenin gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunabilir (Jerome ve ark., 2003). Çoğunlukla karaciğerden köken olmasına karşın, çoğu doku tarafından lokal olarak da üretilebilir ve böylece endokrin tarzda etki ederken aynı zamanda otokrin/parakrin şekilde de etkin olabilmektedir (Boule ve ark., 2001). Normalde IGF-1'in glomerülde ve toplayıcı kanallarda sentezlenip Henle kulpunun ince kolunda, distal toplayıcı tubülde, kortikal ve medullar toplayıcı kanallarda lokalize olduğunu gösteren çalışmalar vardır (New ve ark., 1996; Miyatake ve ark., 1999). Bununla birlikte, IGF-1 serum konsantrasyonu,

hücreler tarafından kullanılabilir toplam IGF-1 havuzunun göstergesi ve IGF-1 biyolojik yararlılığındaki bireyler arası farklılığın bir yansıması olarak kullanılabilir (Boule ve ark., 2001).

Kan dolaşımında IGF-1'in yarı ömrünü uzatan, dolaşımdan hedef dokulara taşınmasını kontrol eden ve hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasını düzenleyen 6 adet insülin-benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein (IGFBP) vardır. IGFBP-3 miktarca en önemlisidir ve dolaşımdaki IGF-1'in yaklaşık %80'ni asit labil alt ünite ile üçlü kompleks oluşturarak bağlamaktadır. Bu kompleks endotel membranı geçemeyecek kadar büyüktür ve bu yüzden kan dolaşımında IGF-1 için bir depo havuz olarak düşünülmektedir. IGFBP-1 ve IGFBP-2 üçlü kompleks oluşturmayan daha küçük moleküller olarak dolaşımdan damar dışı dokulara geçebilirler ve buradan IGF-1 daha kolaylıkla disosiyeye olabilir. Bu şekilde, bunlar reseptörlere sunulabilecek IGF-1 miktarını düzenlemiş olmaktadır (Kadowaki ve ark., 1996). IGFBP-3 miktarındaki bir azalmanın daha küçük proteinlere transfer edilen IGF-1 oranını artırabileceği ve böylece dokular içerisine IGF-1'in biyolojik yararlılığını artırmakta olduğu öne sürülmüştür (Holly ve ark., 1994). Bu daha küçük olan proteinlerdeki azalma, herhangi bir bağlayıcı proteine bağlı olmayan ve IGF-1 reseptörü ile ilişkiye girmedi serbest olan dolaşımdaki IGF-1 oranını yükselterek, IGF-1 biyolojik yararlılığını artırabilmektedir (Kadowaki ve ark., 1996). İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ise apoptozisi uyararak IGF-1'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif etkiye sahiptir (Fürstenberger ve ark., 2002).

Dolaşımdaki IGF-1 ile yaş arasında kuvvetli bir ilişki kurulurken (Janssen ve ark., 1998), IGFBP-3 konsantrasyonu ile ise daha az derecede ilişkisi vardır (Juul ve ark., 1994; Benbassat ve ark., 1997). Yaşa bağlı olarak IGF-1 ve IGFBP-3'deki azalmada etkili olan mekanizmalar bilinmemesine karşın, muhtemelen yaşla azalan GH konsantrasyonu ile paralellik arzemesi ve/veya (Corpas ve ark., 1993) IGF-1'in GH uyarımına karşı azalan duyarlılığı ile ilişkilidir (Lieberman ve ark., 1994). IGF-1'in kullanılabilirliği üzerine yaşın etkisi tam olarak ortaya konulmasa da, IGFBP-3'e oranla IGF-1'deki bir azalma, artan yaşın total IGF-1'deki düşmenin ortaya koyduğundan daha fazla etkin IGF-1 seviyesi düşüklüğü ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bununla beraber, orta derece BMI (26-27.9 kg/m²) olan kadınlar, hem zayıf hem de obez

olanlardan daha yüksek IGF-1 konsantrasyonlarına sahip olmuşlardır. Gerçekten de anoreksi nevrozalı hastalar düşük IGF-1 seviyelerine sahipken, vücut ağırlığı arttıkça bu değerler yükselmektedir (Argente ve ark., 1997). Obezite durumunda ise nispeten düşük IGF-1 seviyeleri görülmektedir (Gianotti ve ark., 1998). Artan yağlılık ve dolaşımdaki IGF-1 seviyeleri arasında doğrusal olmayan ilişkinin kiloya bağlı olarak insülin ve GH' daki bozulmalardan olduğu öne sürülmektedir (Kaaks ve ark., 2001; Maccario ve ark., 2002). Bazı çalışmalarda IGFBP-3 seviyesinde obezite ile küçük bir artış gözlenmesine karşın (Frystyk ve ark., 1999) bütün çalışmalar bunu doğrulamamaktadır (Schoen ve ark., 2002; Chang ve ark., 2002).

2.10. Antioksidan Vitaminler (A, E ve C Vitaminleri)

Canlılarda normal metabolik reaksiyonlar sırasında ve radyasyon, toksik kimyasal maddeler, ilaçlar gibi dış etkenlerle sürekli oluşan serbest radikaller antioksidan savunma mekanizmaları ile nötralize edilirler. Fizyolojik koşullarda serbest radikal üretimi ile antioksidan mekanizmalar arasında bir denge vardır. Bu dengenin serbest radikaller yönünde bozulması sonucunda serbest radikal düzeyi artar ve lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA gibi biyolojik moleküllerde oksidatif hasar oluşur. Karsinogenez, yaşlanma, inflamasyon, postiskemik reperfüzyon hasarı, diyabet, nörolojik, immünolojik, kardiyovasküler ve solunum hastalıklarının patogeneğinde ve ilerlemesinde oksidatif hasarın önemli rolü olduğu bildirilmektedir (Cross ve ark., 1987; Halliwell, 1987). Esasında serbest radikal molekülleri, belirli düzeyde kaldıkları sürece, organizmanın yabancı maddelere ve enfeksiyöz ajanlara karşı savunmasında önemli moleküllerdir. Ancak serbest radikaller belirli düzeyin üzerinde oluşur ve antioksidanlar yetersiz kalırsa söz konusu serbest radikaller hücrenin yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (Halliwell, 1994; Hogg, 1998). Serbest radikaller (ROS), fotooksidasyon, emisyon gibi çevresel kaynaklı olabileceği gibi, mitokondrial metabolizma ve normal hücre fonksiyonları sırasında da meydana gelmektedir (Bohr ve ark., 1999; Stohs, 1995; Gracy ve ark., 1999).

Serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasındaki hassas dengenin prooksidan ve oksidan maddeler lehine kayması oksidatif stresin gelişmesine yol açar

(Wolff, 1993; Pieper ve ark., 1995). Oksidatif stresi baskılayabilmek amacı ile antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı, azaldığı veya değişmediği bildirilmektedir (Giugliano ve ark., 1996). Ayrıca enzim aktivitesinde zamana bağlı geçici değişiklikler de etkileyici faktörlerdir. Oksidatif stres varlığında adaptif bir mekanizma ile antioksidan savunma enzimlerinin aktivitelerinin arttığı bilinmektedir (Godin ve ark., 1988; Wohaieb ve ark., 1987). Oksidatif stresin mast hücrelerinden düzenleyicilerin salınımında etkili olduğu, oksidan ve antioksidan düzeylerinin de mast hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (Wolfreys ve ark., 1997). Diğer yandan, enzimlerin serbest oksijen radikalleri ile inaktivasyonu sonucu aktivitelerinin azaldığı da bildirilmektedir (Sundaram ve ark., 1996). Radikal hasar karşısında organizmayı daha etkili korumak amacı ile antioksidan enzimlerin işbirliği gösterdiği bilinmektedir (Wayner ve ark., 1987). C ve E vitaminlerinin de antioksidan enzim sistemleri ile sinerjistik çalışmaları bildirilmektedir (Jacques ve ark., 1988).

C vitamini suda çözünebilen bir serbest radikal toplayıcıdır; kendisi dihidroaskorbata dönüşerek, serbest radikalleri indirger. Özellikle E vitamini ve C vitamini zincir kırıcı antioksidanlar olarak sayılabilir (Burton, 1994). Vitamin E serbest radikali rezonans sabitliği gösterir ve nispeten daha az reaktiftir. İkinci bir peroksil radikali ile reaksiyona girebilir ve nonradikal ürünler oluşur (Banda ve ark., 1994). Antioksidan bir madde olan E vitamini hücre solunumu ve nükleik asit sentezinde yer alır. Antioksidan gücüyle, vücut bileşimlerini oksijen etkisiyle parçalanmaktan korumaktadır. A vitamini de bu oksidasyondan etkilenen madde olduğundan; E vitamini, A vitamini oksidasyonunu da engellemektedir (Değerli, 1997; Yenson, 1988). β karoten, A ve E vitaminlerinin antioksidasyon görevleri, DNA hasarının ve kötü huylu değişiminin azaltılması yönündedir (Cho ve ark., 2003; Lee, 1999).

Bilindiği gibi bitki kökenli olan β karoten maddesi A vitaminin öncü maddesidir (Kaplan ve ark., 1987; Krinsky, 1998). Beta karoten, retina gibi dokuların membranlarında yüksek konsantrasyonlarda birikebilir. Beta karoten hem uyarılmış türleri bastırır, hem de serbest radikallerle doğrudan reaksiyona girer. A vitaminin tipik özelliği düşük oksijen basınçlarında fonksiyon görmesidir. E vitamini ile sinerjik etki gösterir. Malondialdehit oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder (Sies ve ark., 1992) ve antikanserojen etkilidirler (Sharma ve ark., 1994). A ve E vitaminleri

antioksidatif mekanizmalar yoluyla karaciğer ve böbrekte toksik serbest radikallerin oluşumunu inhibe ederler (Rana ve ark., 1996). Patojenik bir faktör olan oksidatif stresin organizmadaki birçok bozukluğa neden olduğu düşünülmektedir.

2.11. Malondialdehid (MDA)

Lipid peroksidasyonu poliansature yağ asitlerinden (PUFA) bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Oluşan lipid radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid peroksidasyonu kimyasal bir olaydır ve serbest radikaller tarafından başlatılarak membran yapısındaki poliansature yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olur (Ween ve ark., 1996). Bu lipid peroksit radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansature yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksidlerine dönüştürler (Erden, 1992).

Lipid peroksidasyonunun, zarların lipid yapısındaki değişiklikler nedeniyle fonksiyonların bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğer hücre bileşenlerine etkisi, son ürünler olan aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden oldukları düşünülmektedir (Cheeseman ve ark., 1993). Lipid peroksidasyonu en çok tartışılan serbest radikal ve çok toksik bir zincir reaksiyonudur. Kendiliğinden ilerleyen zincir reaksiyonu olması sebebiyle önemlidir (Gutteridge, 1995). Doğrudan membran yapısına ve dolaylı olarak reaktif aldehitler ile diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Dolayısıyla doku hasarına ve pekçok hastalığa sebep olur. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması yüzünden reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana gelir, membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenir.

Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşurlar. Bu bileşikler, hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki eski alanlarından difüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayabilirler. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu, malondialdehid (MDA) oluştururlar, bu da tiyobarbitürik asitle ölçülebilir. MDA, yağ asidi oksidasyonunun

spesifik veya kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon gösterir (Valenzuela, 1991).

Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar (Erden, 1992).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmada, Van Devlet Hastanesi ameliyathanesinde cerrahi rahatsızlığı dışında herhangi bir rahatsızlığı bulunmayan, yaşları 30 ile 50 arasında değişen erkek bireyler vücut ağırlıkları-beden kitle indeksleri esas alınarak obez sınırında olan 12 ve normal vücut ağırlığına sahip 11 birey olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu bireyler bir gece önceden en az 6 saat süreyle aç kalmaları sağlandı. Hastalara anestezi başlangıcında intravenöz olarak 4-7 mg/kg' dan pentotal sodyum ve 0,5 mg/kg'dan roküronyum bromür (esmeron) uygulandı. Anestezi devamı ise %50 oksijen, %40 azot protoksit ve % 2,5 sevoflorane ile sağlandı. Bireylerden anestezi öncesi ve sonrası venöz kan alındı. Bu kan örneklerinden GH, IGF-1, IGFBP-3, insülin, açlık kan şekeri, A, E ve C vitaminleri Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında, lipid peroksidasyon tayini ise Y.Y.Ü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında analiz edildi. Alınan kanlar ile yapılacak çalışmadan hastalar bilgilendirilerek onayları alındı.

3.2. Yöntem

Anestezi öncesi bireylerin boy ve kiloları tesbit edilerek, Beden Kitle İndekslerine (BKİ) göre obez sınırında ve normal vücut ağırlığına sahip olmak üzere gruplara ayrıldı.

3.2.1. Obez sınırındaki bireylerin BKİ'nin bulunması

Obezite için en yaygın kullanılan ölçüm, Beden Kitle İndeksi (BKİ) ya da İngilizce adıyla "Body Mass Index" (BMI) ve bel çevresi ölçümüdür.

BMI değeri ve anlamı

BMI, vücut ağırlığının (kg), boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplanır. Bu değer yaş ve cinsiyetten bağımsızdır. Bununla beraber, BMI kullanımı çocuklarda, hamile kadınlarda ve çok adaleli kişilerde doğru sonuç vermez; bu nedenle kullanılmamalıdır. Sağlık otoriteleri, BMI değerlerini, normal kilolu, fazla kilolu ve obez sınırdaki şeklinde gruplara ayırmaktadırlar (Anonim, 2005).

BMI Değeri	
18.5 kg / m ² 'nin altında	Zayıf
18.5-24.9 kg / m ² arasında	Normal kilolu
25-29.9 kg / m ² arasında	Fazla kilolu
30-39.9 kg / m ² arasında	Obez (şişman)
40 kg / m ² 'nin üzerinde	İleri derecede obez

Çizelge 1. 30-50 Yaş arası bireylerin anestezi öncesi boy, vücut ağırlığı ve BKİ' leri.

Grup	Hasta No	Yaş	Boy (m)	Kg	BKİ
Normal	1	51	1.76	75	24.2
	2	30	1.70	61	21.1
	3	37	1.83	70	20.9
	4	41	1.76	73	23.6
	5	42	1.75	73	23.8
	6	30	1.70	63	21.7
	7	50	1.78	65	20.5
	8	30	1.70	61	21
	9	42	1.60	55	21.4
	10	44	1.68	68	24.1
	11	36	1.80	70	21.6
Obez sınırdaki	1	40	1.60	70	27.3
	2	44	1.75	85	27.7
	3	44	1.62	68	25.9
	4	42	1.67	80	28.9
	5	30	1.80	85	26.1
	6	33	1.68	81	28.7
	7	49	1.70	82	28.3
	8	35	1.75	80	26.1
	9	31	1.80	90	27.7
	10	42	1.66	94	34.1
	11	30	1.82	92	27.8
	12	35	1.70	91	31.4

3.2.2 Kan örneklerinin alınması ve analizi

Anestezi öncesi bireylerden aç karnına steril enjektörler ile 10 cc'lik venöz kan örneği alındı. Alınan bu örneklerden ilgili kan analizleri yapıldı ve sonuçlar kontrol olarak kullanıldı. Anestezi uygulaması bittikten 30 dk sonra hastalardan aynı yöntemle ikinci defa kan örnekleri alındı ve tetkikleri yapıldı; her iki sonuç arasındaki ilişki değerlendirildi.

Büyüme hormonu (GH) tayini: Immulite 2000 marka otoanalizöründe, Biodepc firmasının ticari Growth Hormonu kiti kullanılarak İmmuno Assay yöntemiyle çalışıldı.

İnsülin hormonu tayini: Immulite 2000 marka otoanalizöründe, Biodepc firmasının ticari insülin kiti kullanılarak İmmuno Assay yöntemiyle çalışıldı.

Açlık kan şekeri tayini: Kobas Integra 800 cihazında Roche ticari kiti ile glikozoksidaz yöntemi ve spektrofotometrik ölçümle çalışıldı.

Total IGF-1 hormonu tayini: Immulite 2000 marka hormon otoanalizöründe, Biodepc firmasının ticari IGF-1 kiti kullanılarak İmmuno Assay yöntemiyle çalışıldı.

IGFBP-3 hormonu tayini: Immulite 2000 marka hormon otoanalizöründe, Biodepc firmasının ticari IGFBP-3 kiti kullanılarak İmmuno Assay yöntemiyle çalışıldı.

Lipid peroksidasyon tayini: Serbest radikallerin membranlarda doymamış yağ asidi peroksidasyonunu artırması sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit (MDA), TBARS yöntemiyle ölçülerek tüm kan lipit peroksidasyon düzeyi belirlendi (Akkuş, 1995).

A, E ve C vitaminleri tayini: HPLC yöntemiyle HP. AGİLENT 1100 Derives cihazıyla Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.2.3. İstatistik analizler

Elde edilen bulguların istatistik hesaplamaları, SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler “ortalama \pm standart sapma” olarak ifade edildi ($X \pm SD$). Gruplara varyans analizi (ANOVA) Tukey post testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlendi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada yaş aralığı 30-50 olan 11 normal, 12 obez sınırdaki toplam 23 erkek bireyin anestezi öncesi ve anestezi sonrası kanlarındaki GH, IGF-1, IGFBP-3, insülin, açlık kan şekeri, A, E ve C vitamin değerleri tespit edildi (Çizelge 2). Ayrıca sonuçlar şekiller ile de gösterildi (Şekil 1- 9).

Çizelge 2. Anestezi öncesi ve sonrası normal ve obez sınırdaki bireylerdeki kan parametrelerindeki değişim.

	AÖN	ASN	AÖO	ASO
MDA (nmol/ml)	5.24 ± 0.51	6.05 ± 0.39 ^a	6.91 ± 0.66 ^{b,c}	7.22 ± 0.69 ^{b,d}
IGF-1 (ng/ml)	134.12 ± 33.90	151.44 ± 23.41	144.33 ± 29.87	145.90 ± 21.49
IGFBP-3 (ng/ml)	3.32 ± 0.60	3.39 ± 0.62	2.89 ± 0.51	3.49 ± 0.65
GH (ng/ml)	0.58 ± 0.39	0.38 ± 0.37	0.57 ± 0.45	0.77 ± 0.39
İNSÜLİN (µIU/ml)	2.26 ± 0.75	2.94 ± 1.42	2.81 ± 1.06	3.06 ± 1.30
GLİKOZ (mg/dl)	87.50 ± 16.56	102.20 ± 27.27	75.16 ± 11.70 ^c	88.33 ± 13.29
A VİT. (µmol/L)	1.94 ± 0.41	1.57 ± 0.36	2.44 ± 0.81 ^c	2.45 ± 0.57 ^c
E VİT. (µmol/L)	22.13 ± 3.75	19.87 ± 3.87	32.70 ± 7.85 ^{b,d}	33.01 ± 5.18 ^{b,d}
C VİT. (mg/L)	2.83 ± 2.40	3.37 ± 2.46	4.15 ± 3.52	4.76 ± 4.36

^a: AÖN 'den farklıdır (p<0.01)

^c: ASN 'den farklıdır (p<0.01)

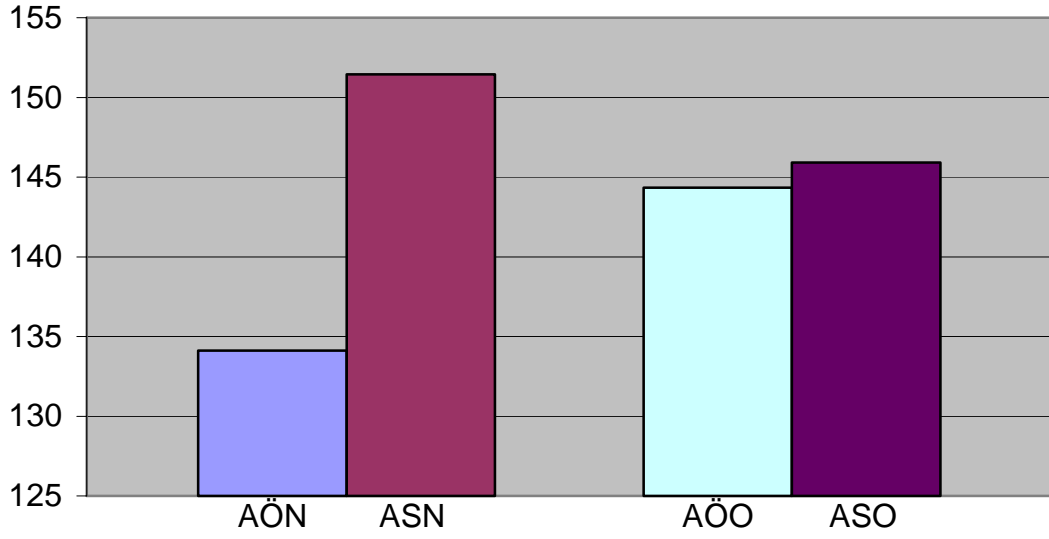
^b: AÖN 'den farklıdır (p<0.001)

^d: ASN 'den farklıdır (p<0.001)

İnsanlarda gözlenen normal değerler ve ölçüm birimleri:

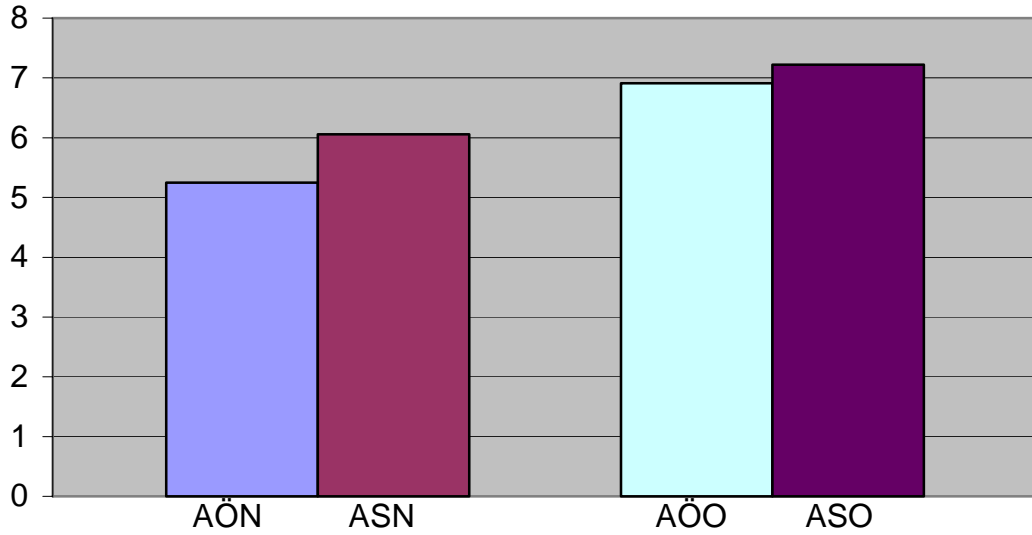
	<u>Normal değer aralığı</u>	<u>Ölçüm birimi</u>
BÜYÜME HORMONU :	0,05 – 40	ng/ml
İNSÜLİN :	5 - 25	µIU/ml
GLİKOZ :	70 - 110	mg/dl
C VİTAMİNİ :	4,6 - 14,9	mg/L
A VİTAMİNİ :	1,05 - 2,45	µmol/L
E VİTAMİNİ :	11,6 - 46,4	µmol/L
IGF-1 :	25 - 1600	ng/ml
IGFBP-3 :	0,5 - 1,4	ng/ml

IGF-1



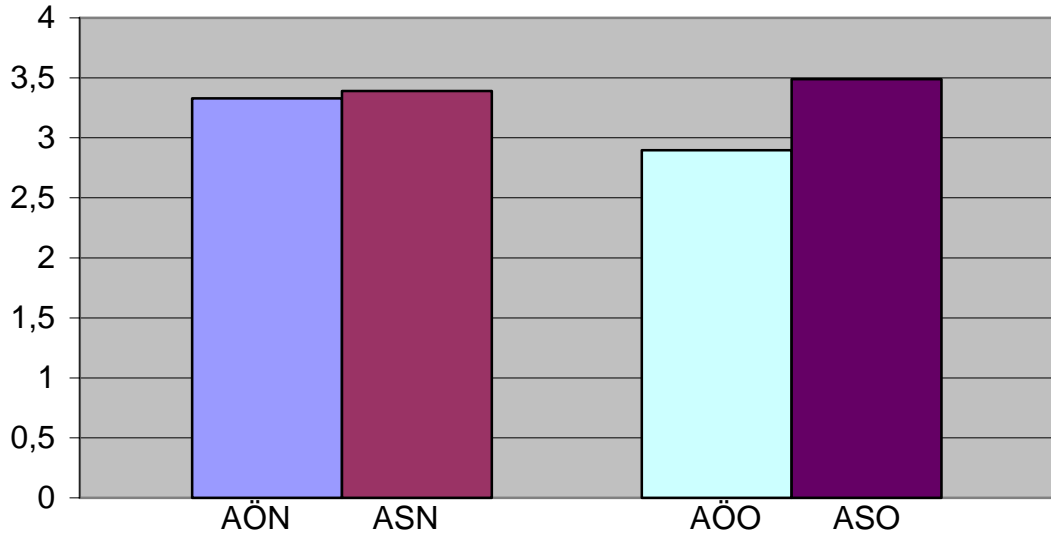
Şekil 1. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) IGF-1 değerlerinin (ng/ml) karşılaştırılması.

MDA



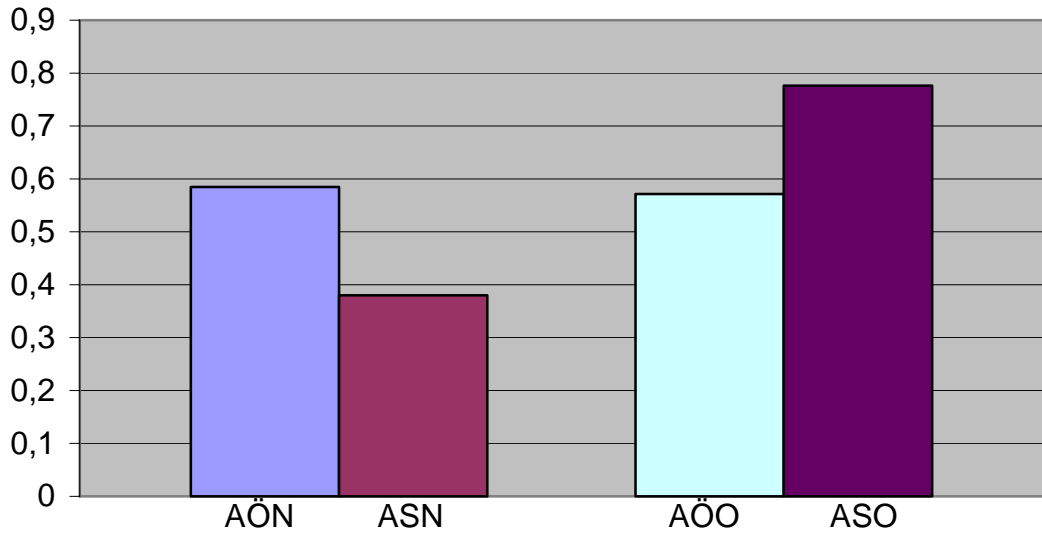
Şekil 2. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) MDA değerlerinin (nmol/ml) karşılaştırılması.

IGFBP3



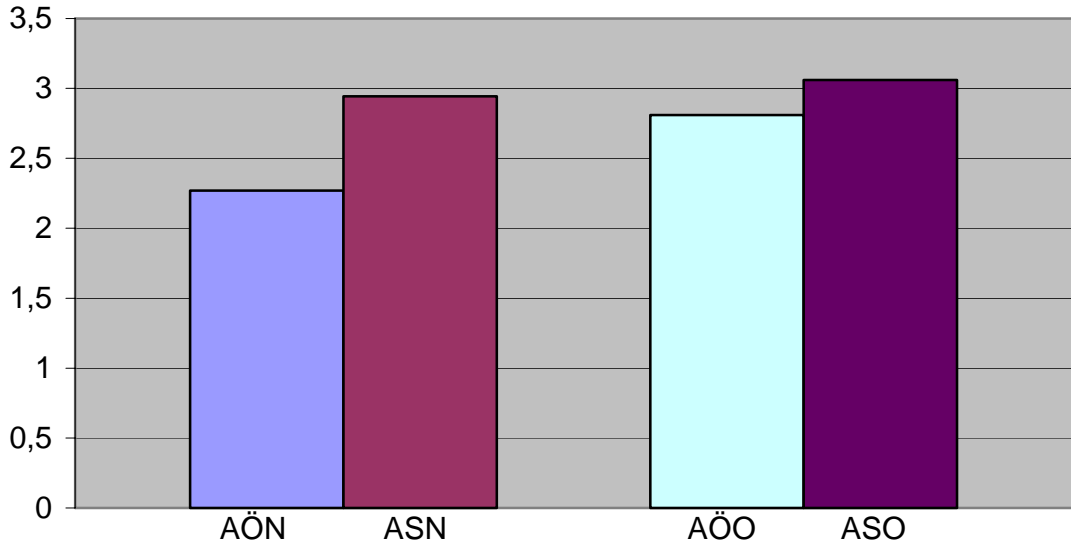
Şekil 3. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) IGFBP-3 değerlerinin (ng/ml) karşılaştırılması.

GH



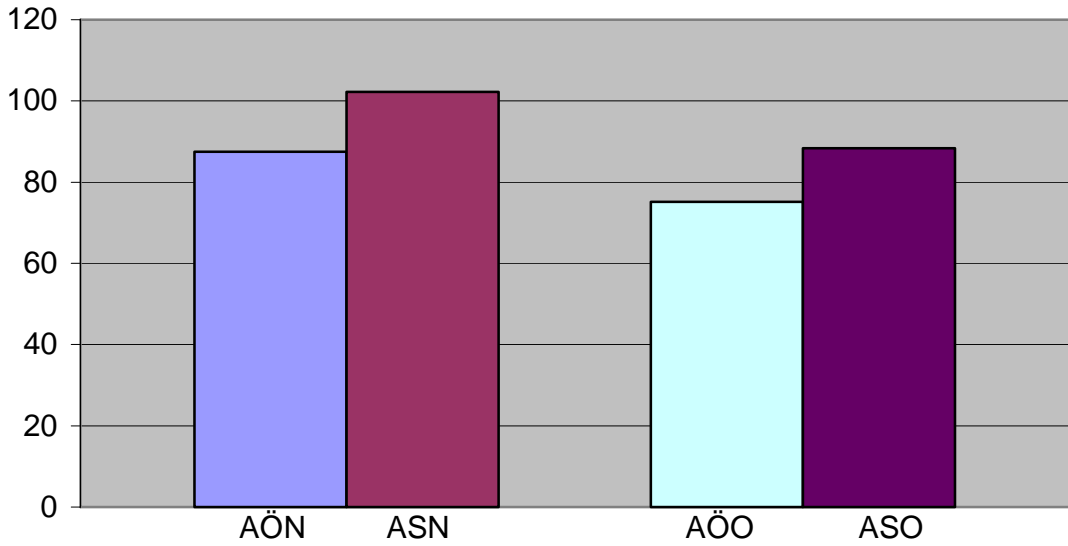
Şekil 4. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) GH değerlerinin (ng/ml) karşılaştırılması.

İNSÜLİN



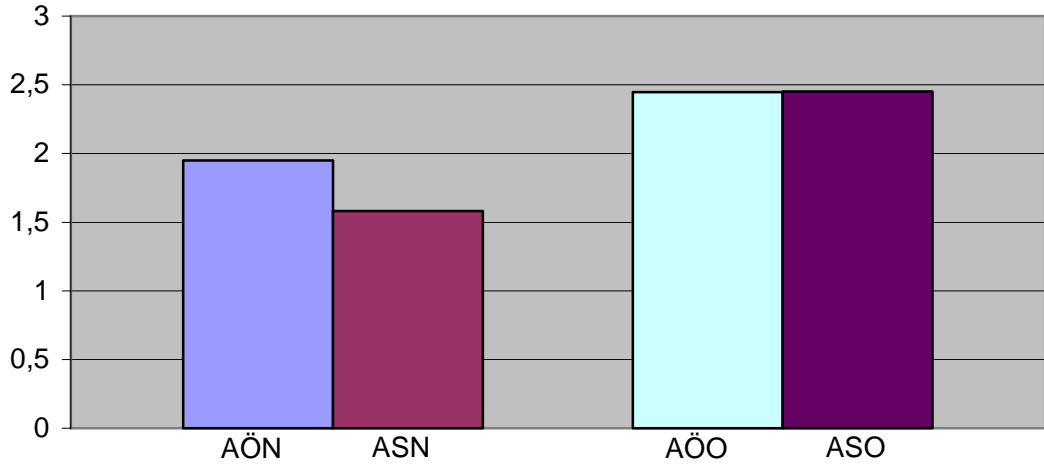
Şekil 5. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) insülin değerlerinin (uIU/ml) karşılaştırılması.

GLİKOZ



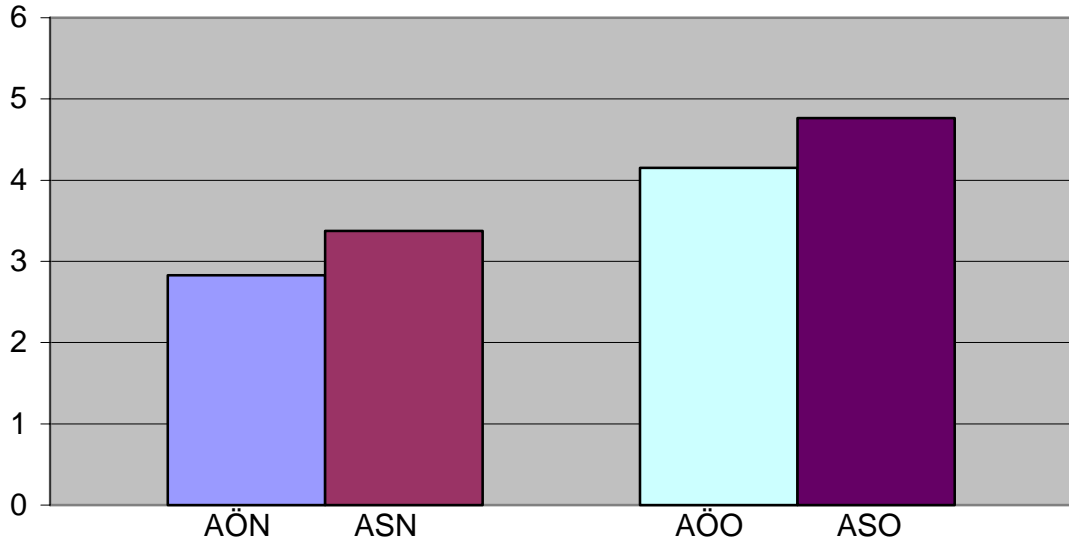
Şekil 6. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) glikoz değerlerinin (mg/dl) karşılaştırılması.

VİTAMİN A



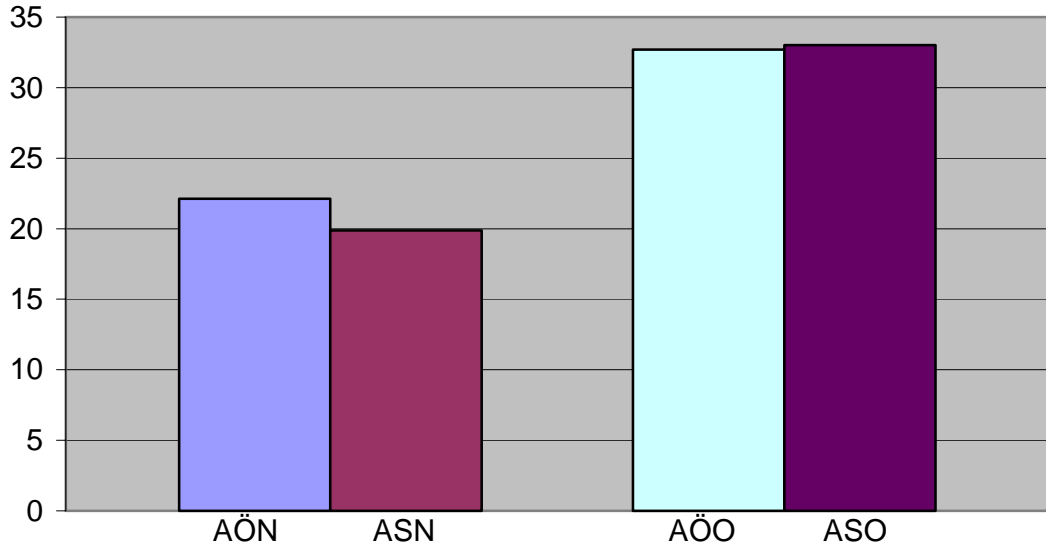
Şekil 7. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) vitamin A değerlerinin (µmol/L) karşılaştırılması.

VİTAMİN C



Şekil 8. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) vitamin C değerlerinin (mg/L) karşılaştırılması.

VİTAMİN E



Şekil 9. Anestezi öncesi ve sonrası normal (AÖN, ASN) bireyler ile anestezi öncesi ve sonrası obez sınırındaki bireylerin (AÖO, ASO) vitamin E değerlerinin ($\mu\text{mol/L}$) karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada 30 ila 50 yaşları arasında cerrahi uygulama yapılacak erkek hastalarda vücut ağırlığının normal ya da obez sınırında olmasına göre ayrılan iki grupta, genel anestezinin GH/IGF-1 sistemindeki değişmelere, insülin, IGFBP-3, glikoz, A, E ve C vitaminleri seviyeleri ile kan serumlarında lipit peroksidasyon göstergesi olarak kullanılan MDA değerlerindeki değişmeler incelendi.

Lipit peroksidasyon göstergesi olarak kullanılan MDA değerlerinin normal vücut ağırlığına sahip bireylerde anestezi uygulaması sonrası istatistiksel önemde ($p<0.01$) bir lipit peroksidasyon yani oksidasyon gerçekleştiği görülmektedir. Bu sonuçlar, çocukların cerrahi amaçlı anestezi esnasında serum vitamin seviyelerinin azaldığını ve serum MDA seviyelerinin arttığını bildiren Obara ve ark. (1985)'nin bulguları ile uyum içindedir. Buna karşın obez bireylerin anestezi öncesi lipit peroksidasyon değerleri normallerden daha yüksek olmasına karşın, anestezi sonrası değerlerde ciddi bir artış gözlenmemektedir. Bu sonuçlara bakarak, normal vücut ağırlığına sahip bireylerin serum seviyesinde anestezinin oluşturduğu lipit peroksidasyon stresine, obez sınırındaki bireylerden daha duyarlı oldukları gözlenmektedir. Tabii ki bunda normal bireylerin anestezi öncesi MDA değerlerinin daha düşük, obez sınırındaki bireylerde ise daha yüksek olması etkili olduğu söylenebilir. İlk bakışta bilinen gerçeklere aykırı gibi gözükse de, obez bireylerde lipit peroksidasyon seviyelerinin anestezi öncesi de zaten yüksek bulunması bu sonuçların ortaya çıkmasına sebep olmuştur denebilir. Bu durum Mohoro ve ark. (2006)'nin de ortaya koydukları gibi obezitenin başlı başına bir oksidatif stres sebebi olduğu bulguları ile de uyumlu haldedir. Fakat anestezi sonrası lipit peroksidasyon seviyesinin çok daha ileri boyutlarda artış göstermemesi ilginç bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun, zaten oksidatif stres baskısı altında olan obez aday bireylerde ilave lipid peroksidasyon tehditlerine karşı bir tür direnç geliştirmesi olarak yorumlanabilir. Ayrıca, aşağıda da belirtildiği gibi bu korunmada obez aday bireylerde antioksidan vitamin seviyelerinin daha yüksek olması etkili olmuş olabilir.

GH/IGF-1 sistemi glikoz, lipid ve protein metabolizmasında etkin durumdadır. Normal vücut ağırlığına sahip olan bireylerde anestezi öncesi ve sonrası IGF-1 değerleri

karşılaştırıldığında, bir yükselme gözlenmesine karşın, obez sınırındaki bireylerde bu yükselme yok denecek kadar az seviyede gözlenmektedir. Her ne kadar normal bireylerdeki IGF-1 artışı istatistiksel önemde olmasa da, bunun denekler arasındaki değer farklılığının fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Artan yağlılık ve dolaşımdaki IGF-1 seviyeleri arasında doğrusal olmayan ilişkinin kiloya bağlı olarak insülin ve GH' daki bozulmalardan olduğu öne sürülmektedir (Kaaks ve ark., 2001; Maccario ve ark., 2002). Bazı çalışmalarda IGFBP-3 seviyesinde obezite ile küçük bir artış gözlenmesine karşın (Voskuil ve ark., 2001; Frystyk ve ark., 1999). bütün çalışmalar bunu doğrulamamaktadır (Schoen ve ark., 2002; Chang ve ark., 2002). IGFBP-3 değerlerine baktığımızda obez sınırındaki bireylerde anestezi sonrası değişimin daha fazla (2.89 ve 3.49) olduğu görülmektedir. Normal bireylerde ise bu değişim oldukça dar bir sınırdadır (3.32 ve 3.39) gözlenmektedir. Bu farklılığı izah edebilecek bir referans bulunamamaktadır.

GH değerleri yine normal bireyler ile obezite sınırındaki bireyler arasında oldukça değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir. Normal bireylerde anestezi sonrası GH değerlerinde istatistikî önemde olmasa da azalma görülmesine karşın, obez sınırındaki bireylerde ise yine istatistiksel önemde bulunmasa da artış eğilimi olduğu gözlenmektedir.

İnsülin ve glikoz değerlerinin yükselme eğilimine karşın, her iki grupta da istatistikî önemde olmadığı göze çarpmaktadır. Anestezi hem normal bireylerde hem de obez sınırındaki bireylerde literatür beklentilerine uygun olarak glikoz ve insülin değerlerinin anestezi sonrası yükseldiği gözlenmektedir. Bu da literatüre uygun bir cevabın alındığını göstermektedir (Hakanson ve ark., 1985; Lindh ve ark., 1992).

A vitamininin tipik özelliği düşük oksijen basınçlarında fonksiyon görmesidir. E vitamini ile sinerjik etki gösterir. Malondialdehit oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder (Sies ve ark., 1992) ve antikansorejendirler (Sharma ve ark., 1994). A ve E vitaminleri antioksidatif mekanizmalar yoluyla karaciğer ve böbrekte toksik serbest radikallerin oluşumunu inhibe ederler (Rana ve ark., 1996). Patojenik bir faktör olan oksidatif stresin organizmadaki bir çok bozukluğa neden olduğu düşünülür. β -karoten, vitamin A ve E oksidatif strese karşı organizmayı koruyan vitaminler olarak görev yapmaktadır (Cadenas ve ark., 1995). Bu çalışmada, yukarıda da bahsedildiği gibi

MDA oranında anestezi sonrasında ciddi bir değişikliğin olmaması obez sınırdaki bireylerde iyi bir antioksidan savunma örneği gösteren A vitamininin normal bireylerden daha yüksek çıkmış olması ile açıklanabilir. Ayrıca E vitamininin de normal bireylerden yüksek bulunması ve A vitamini ile birlikte sinerjik olarak antioksidan etki göstermesi sonucu MDA değerlerinin çok fazla değişmemesine sebep olmuş olabilir. Yine bir antioksidan vitamin olan C vitamininin obez sınırdaki bireylerde yüksek bulunmuş olması da anestezinin sebep olduğu lipid peroksidasyona karşı bu bireylerin daha şanslı olmalarını sağlamış olabilir. Yine bu bulgular ratlarda enfluran anestezi ajanının kan hücreleri ve dokulardaki dejeneratif etkilerinden korumada vitamin E ve selenyum ilavesinin olumlu etkilerini bildiren Naziroğlu ve ark.'nın (1997) sonuçları ile uygunluk göstermektedir.

Sonuç olarak, anestezi uygulaması obezlerde daha dezavantajlı bir durum ortaya çıkartmasına karşı obezite sınırdaki bireylerde tesadüfen gelişen yüksek antioksidan vitamin seviyelerinden dolayı lipid peroksidasyon oluşumundan normallere göre daha az etkilenmeleri sonucunu meydana getirmiş olabilir. Bu açıdan bakıldığında, yüksek antioksidan vitamin seviyeleri obez sınırdaki bireylerde oksidasyona karşı koruyucu bir etki oluşturduğu gözlenmektedir. Bu anestezi altına alınacak bireylerde obezite riskini en aza indirmede kullanılabilecek bir uygulama olarak değerlendirilme potansiyeline sahip olabilir. Yalnız, daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

ÖZET

Evli M, Genel anestezinin normal kilolu ve obez sınırındaki bireylerde kan lipid peroksidasyon, antioksidan vitaminler (A, C ve E vitaminleri) ve büyüme hormonu (GH)/IGF-1 sistemi üzerine etkileri, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2008.

Bu çalışmada 30-50 yaşları arasındaki normal ve obez sınırındaki erkek bireylerin anestezi öncesi ve sonrası lipid peroksidasyon, antioksidan vitaminler ve GH/IGF-1 sistemi üzerine etkileri araştırıldı. Çalışma cerrahi rahatsızlığı dışında hiçbir şikayeti bulunmayan bireylerin BKİ'leri hesaplanarak 11 normal ve 12 obez sınırındaki toplam 23 birey üzerinde gerçekleştirildi. Bireylerden anestezi öncesi ve sonrasında sabah aç karnına venöz kan alınarak MDA, GH, IGF-1, IGFBP-3, AKŞ, İnsülin, Vitamin A, E ve C değerlerine bakıldı. Analizler sonucunda normal ve obez sınırındaki gruplar arasında anestezi öncesi ve sonrası lipid peroksidasyon göstergesi olan MDA değerleri ile antioksidan vitaminler arasında farklılıklar gözlenmiştir. Normal bireylerin anestezi öncesi ve sonrası MDA değerleri istatistikî olarak önem gösterirken, obez sınırındaki bireylerde değişme olmadığı gözlenmiştir. Diğer parametreler açısından bir farklılık gözlenmezken obez sınırındaki bireylerde antioksidan özellik gösteren vitamin değerlerinin yüksek olması bu gruptaki lipid peroksidasyon seviyesinin düşüklüğünden sorumlu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, Antioksidan vitaminler, GH/IGF-1 sistemi, Lipid peroksidasyon, Obez adayları.

SUMMARY

Evli M. The effects of general anesthesia on lipid peroxidation, antioxidant vitamins (A, E and C Vitamins) and GH/IGF-1 system in the normal and overweight patients, Yüzüncü Yıl University, Health Science Institute, Physiology Department, Master of Science Thesis, Van, 2008. In this study, the effect of general anesthesia on serum lipid peroxidation, antioxidant vitamins (A, E and C) and GH/IGF-1 system were investigated in the patients whose ages ranging between 30 and 50 years old males. The study was carried out on the patients who did not have any other disease except to be made surgical operation for several purposes. Their Body Mass Indexes were calculated and depending on their BMI values, they were divided into two groups as normal and overweight and included 11 and 12 persons respectively. Before and after anesthesia procedures, the blood samples were taken from the each groups and determined the serum MDA, GH, IGF-1, IGFBP3, glucose, insuline, Vitamins A, E and C levels. The findings suggested that MDA levels which a sign of the lipid peroxidation rate and the antioxidant vitamin levels differed between the normal and overweight patients before and after anesthesia. Whereas the MDA levels of the normal group after anesthesia were found to be increased significantly, the near-obese groups' MDA levels did not show any much difference when compared to the before anesthesia levels. Even though the other observed parameters did not differed much between before and after anesthesia, antioxidant vitamin levels were found to be higher significantly compared to the normals. As a conclusion, it could speculated that higher antioxidant vitamin levels in the near-obese patients might have prevented from increasing lipid peroxidation levels in this group.

Key words: Anesthesia, Antioxidant vitamins, GH/IGF-1 system, Lipid peroxidation, The near-obese group.

KAYNAKLAR

- Akkuş İ (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.
- Anand KJS, Phil D, Hansen D, Hickey R (1990). Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery, *Anesthesiology*, 73, 661-670.
- Anonim (2005). <http://www.obezitecerrahisi.com/obezite.html> Erişim tarihi (14.11.2005).
- Argente J, Caball N, Barrios V, Munoz MT, Pozo J, Chowen JA, Morande G. and Hernandez M (1997). Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulinlike growth factor axis in patients with anorexia nervosa, effect of short and long-term weight recuperation, *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 7, 2084-2092.
- Asoh T, Tsuji H, Shirasaka C, Takeuchi Y (1983). Effects of epidural analgesia on metabolic response to major upper abdominal surgery, *Acta Anaesthesiol Scand*, 27, 233-237.
- Banda M, Obazava H (1994). Soluble ascorbate free radical reductase in the human lens, *Japanese J Ophtalmology*, 38(1), 1-9.
- Benbassat CA, Maki KC and Unterman TG (1997). Circulating levels of insulin-like growth factor(IGF) binding protein-1 and -3 in aging men, relationships to insulin, glucose, IGF, and dehydroepiandrosterone sulfate levels and anthropometric measures, *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 5, 1484-1491.
- Bent JM, Paterson JL, Mashiter K (1984). Effects of high fentanyl anaesthesia on the established metabolic and endocrine response to surgery, *Anaesthesia*, 39, 19.
- Beushausen T, Mücke K (1997). Anaesthesia and pain management in pediatric burn patients, *Pediatr Surg Int*, 12, 327-333.
- Bohr VA, Diana GL (1999). Oxidative DNA damage processing in nuclear and mitochondrial DNA, *Become*, 81(1-2), 155-160.
- Boule N, Haddad E, Kenny G, Wells G and Sigal R (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes, a meta-analysis of controlled clinical trials, *JAMA*, 286, 1218-1227.
- Buckley FP (1989). Anaesthetic management of the obese patient, In *Anaesthesia*, Nimmo WS, Smith G(eds), Blackwell Sci Pub, Oxford, pp805-816.
- Burton GW (1994). Vitamin E, Molecular and biological function. *Proceedings of the Nutrition Society*, 53(2), 251-62.
- Cadenas S, Rojas C, Perez-Campo R, Loperz-Torres M, Barja G (1995). Vitamin E protects guinea pig liver from lipid peroxidation without depressing levels of antioxidants, *Int J Biochem Cell Biol*, 27, 1175-81.
- Carli F, Ronzoni G, Webster J, Kahan K (1993). The independent metabolic effects of halothane and isoflurane anaesthesia, *Acta Anaesthesiol Scand*, 37, 672-678.

- Carmichael FJ, Cruise CJE, Crago RR (1989). Preoxygenation, A study of denitrogenation, *Anesth Analg*, 68, 406-409.
- Castano JP, Delgado-Niebla E, Duran-Prado M, Luque RM, Sanchez-Hormigo A, Gracia-Navarro F, Kineman RD and Malagon MM (2005). New insights in the mechanism by which SRIF influences GH secretion, *J Endocrinol Invest*, 28, 5 suppl, 10-13.
- Catlin EA, Lee MM (1999). Neonatal endocrinology. In, McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. *Oski's Pediatrics Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 345.
- Chang S, Wu X, Yu H and Spitz MR (2002). Plasma concentrations of insulin-like growth factors among healthy men and post-menopausal women, associations with body composition, lifestyle and reproductive factors, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11, 8, 758-766.
- Chantelau E, Kohner EM (1997). Why some cases of retinopathy worsen when diabetic control improves, *BMJ*, 315, 1105-6.
- Cheeseman KH, Slater TF (1993). An introduction to free radical biochemistry, *Br Med Bull*, 49 (3), 481-493.
- Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Zhang SM, Colditz GA, Willett WC (2003). Premenopausal intakes of vitamins A, C and E, folate and carotenoid and risk of breast cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12, 13-20.
- Corpas E, Harman SM and Blackman MR (1993). Human growth hormone and human aging, *Endocrinol Rev*, 14, 1, 20-39.
- Cross CE, Halliwell B, Borish ET (1987). Oxygen radicals and human disease, *Ann Intern Med*, 107, 526-45.
- Cross GD, Barrett F (1987). Comparison of two regional techniques for postoperative analgesia in children following herniotomy and orchidopexy, *Anaesthesia*, 42, 845-849.
- Curatolo M, Petersen S, Arendt NL, Zbinden AM (1997). Epidural epinephrine and clonidine, *Anesthesiology*, 87, 785-794.
- Değerli Ü (1997). Klinik tanı ve tedavi, İstanbul.
- Dieguez C, Page MD and Scanlon MF (1988). Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states, *Clin endocrinol (oxf)*, 28, 1, 109-143.
- Erden M (1992). Serbest radikaller T. *Klin Tıp Bilim*, 12, 201-207.
- Erdine S (1993). Sinir Blokları, Emre Matbaacılık, İstanbul, ss 25-27, 301-307, 325-344.
- Erengül A (1992). Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Nobel Tıp Kitabevleri 2.Baskı Sayfa, 166-167.
- Esener Z (1995). *Pediyatrik Anestezi*. Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 48-51, 288-297.
- Esener Z (1997). *Klinik Anestezi*, Logos Yayıncılık 2. baskı.

- Feli D, Derrington C, Taylor E, Wandless JG (1988). Paediatric postoperative analgesia, *Anaesthesia*, 43, 107-110.
- Fleener DE, Freemark M (2001). Prolactin induction of insulin gene transcription, roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology*, 142(7), 2805-10.
- Frystyk J, Skjaerbaek C, Vestbo E, Fisker S and Orskov H (1999). Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects, the impact of type 2 diabetes, *Diabetes Metab Res Rev*, 15, 5, 314-322.
- Fürstenberger G, Senn HJ (2002). Insulin-like growth factors and cancer, *Lancet Oncol*, 3, 298-302.
- Gianotti L, Broglio F, Ramunni J, Lanfranco F, Gauna C, Benso A, Zanello M, Avrat E and Ghigo E (1998). The activity of GH/IGF-1 axis in anorexia nervosa and obesity, a comparison with normal subjects and patients with hypopituitarism or critical illness, *Eat Weight Disord*, 3, 2, 64-70.
- Giugliano D, Ceriello A. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications, *Diabetes care*, 19, 257-267.
- Godin DV, Wohaieb SA, Garnett ME, Goumeniouk AD (1988). Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes, *Mol Cell Biochem*, 44, 223-231.
- Gracy RW, Talent JM, Kang Y, Conrad CC (1999). Reactive oxygen species, the unavoidable environmental insult, *Mutt Res*, 428(1-2), 17-22.
- Gutteridge JMC (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage, *Clin Chem*, 41, 1819-1828.
- Guyton AC (1996). *Tıbbi Fizyoloji*, M.D, cilt, 2 Merk yayıncılık –İstanbul
- Hakanson E, Rutberg H, Jorfeldt L, Martensson J (1985). Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine, on the metabolic response to upper abdominal surgery, *Br J Anaesth*, 57, 394-399.
- Halliwell B. (1987) Oxygen radicals and human disease, *Ann Intern Med*, 107, 526-45.
- Halliwell B. (1994) Free radicals and antioxidant, a personal view, *Nutr Rev*. 52, 253-265.
- Hansen K, Shriver T and Schoeller D (2005). The effects of exercise on the storage and oxidation of dietary fat, *Sport Med*, 35, 5, 363-373.
- Hartman ML, Veldhuis JD, Jahnsen ML, Lee MM, Alberti KG, Samojlik E and Thorner MO (1992). Augmented growth hormone (GH) secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a two day in normal men, *J Clin Endocrinol Metab*, 74, 4, 757-765.
- Henneberg SW (1993). Hole P. Postoperative pain management in children, *Acta Anaesthesiol Scand*, 37, 26-29.
- Henriksen EJ (2006). Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes, *Free Radic Biol Med*, 40, 1, 3-12.
- Hogg N (1998). Free radicals in disease, *Semen Repaired Endocrine*, 16(4), 242-248.

- Holly JM and Hughes SC (1994). Measuring insulin-like growth factors, why, where and how, *J Endocrinol*, 140, 165-169.
- Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, Castelli WB (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease, a 26 year follow up participants in the Framingham Heart Study, *Circulation*, 67, 968-977.
- Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA, Kahn BB, Ferrara CM, Shepherd P, Fisher EC, Wolfe RR, Elahi D and Evans WJ (1993). Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subject with impaired glucose tolerance, *Am J Physiol*, 264, E855-E862.
- Iranmanesh A, Lizarralde G and Veldhuis JD (1991). Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men, *J Clin Endocrinol Metab*, 73, 5, 1081-1088.
- Jacques PF, Chylack LT, McGandy RB, Hartz SC (1988). Antioxidant status in persons with and without senile cataract, *Arch Ophthalmol*, 106, 337-340.
- Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, de Jong FH and Lamberts SW (1998). Serum free IGF-1, total IGF-1, IGFBP-1 and IGFBP-3 levels in an elderly population, relation to age and sex steroid levels, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48, 4, 471-478.
- Jerome L, Shiry L, Jones BL (2003). Deregulation of the IGF axis in cancer, epidemiological evidence and potential therapeutic interventions, *Endocr Relat Cancer*; 10, 561-578.
- Johnston DG (1982) Alberti, *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, Volume 11, No 2, Saunders Comp.
- JP Adams, PG Murphy (2000). Obesity and in anaesthesia intensive care, *Br J anaesht*, 85(1), 91-108.
- Juul A, Main K, Blum WF, Lindholm J, Ranke MB and Skakkebaek NE (1994). The ratio between serum levels of insulin growth factor(IGF)-1 and the IGF binding proteins(IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 41, 1, 85-93.
- Kaaks R and Lukanova A (2001). Energy balance and cancer, the role of insulin and insulin-like growth factor-1, *Proc Nutr Soc*, 60, 1, 91-106.
- Kadowaki T, Tobe K, Honda-Yamamoto R, Tamemoto H, Kaburagi Y, Momomura K, Ueki K, Takahashi Y, Yamauchi T, Akanuma Y and Yazaki Y (1996). Signal transduction mechanism of insulin and insulin-like growth factor-1, *Endocr J*, 43, Suppl, s33-41.
- Kalhan SC, Kılıç İ (1999). Carbohydrate as nutrient in the infant and child, range of acceptable intake, *E J Clin Nutr*, 53, S 94-S100.
- Kaplan AL (1987). Carotenes, methods in clinical chemistry. Ed, Amadeo J. Pesce, Lawrence A. Kaplan. St. Louis, The C.V.Mosby Company, 513-519.
- Koçak Z, Altuncan AA, Güler T, Oral U (2000). Koroner arter cerrahisinde yüksek doz opioid ve total intravenöz anestezi yöntemlerinin kompleman ve immünglobulin

değişikliklerine etkileri, Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası, 28,21-28.

Kofralı G (2003). Anesteziye Temel konular Nobel Tıp Kitabevleri.

Krinsky NI (1998). The antioxidant and biological properties of the carotenoids. *Ann N Y Acad Sci*, 854, 443-7.

Lee IM (1999). Antioxidant vitamins in the prevention of cancer, *Proc Assoc Am. Physicians*, 111, 10-5.

Leelanukorum R, Cunliffe M (2000). Intraoperative fluid and glucose management in children, *Paed Anaest*, 10, 353-9.

Li CH and Dixon JS (1971). Human Pituitary Growth Hormone 32. The primary structure of the hormone revision, *Arch Biochem Biophys*, 146, 1, 233-236.

Lieberman SA, Mitchell AM, Marcus R, Hintz RL and Homan AR (1994). The insulin-like growth factor 1 generation test, resistance to growth hormone with aging and estrogen replacement therapy, *Horm Metab Res* 26, 5, 229-233.

Lindh A, Carlström K, Eklund J, Wilking N (1992). Serum steroids and prolactin during and after major surgical trauma, *Acta Anaesthesiol Scand*, 36, 119-124.

Maccario M, Procopio M, Grottoli S, Oleandri SE, Boffano GM, Taliano M, Camanni F and Ghigo E (1996). Effects of acipimox, an antylipolytic drug, on the growth hormone response to GH-releasing hormone alone or combined with arginine in obesity, *Metabolism*, 45, 3, 342-346.

Maccario M, Tassone F, Grottoli S, Rossetto R, Gauna C and Ghio E (2002). Neuroendocrine and metabolic determinants of the adaptation of GH/IGF-1 axis to obesity, *Ann Endocrinol*, 63, 1, 140-144.

Malatinsky J, Vigan M, Jucovicova J (1986). The patterns of endocrine responses to surgical stress during different types of anaesthesia and surgery in man, *Acta Anaesth*, 37, 23.

Marković SN, Knight PR, Murasko DM (1993). Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane, *Anesthesiology*, 78, 700-6.

Miyatake N, Shikata K, Wada J, Sugimoto H, Takahashi S, Makino H (1999). Differential distribution of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins in experimental diabetic rat kidney, *Nephron*, 81, 317-323.

Mohora M, Virgolici B, Paveliu F, Lixandru D, Muscurel C, Greabu M (2006). Free radical activity in obese patients with type 2 diabetes mellitus, *Rom J Intern Med*. 44(1), 69-78.

Moore TC, Spruck CH, Leduc LE (1988). Depression of lymphocyte traffic in sheep by anaesthesia and associated changes in efferent lymph PGE2 and antibody level, *Immunology*, 63, 139-43.

Müller EE, Locatelli V and Cocchi D (1991). Neuroendocrine control of growth hormone secretion, *Physiol Rev*, 79, 2, 511-607.

- Naziroglu, M., Çay, M., Canpolat, İ., Üstündağ , B., Canpolat, L. and Aydilek, N (1997). Protective role of vitamin E and selenium in enflurane anaesthetised rats. Stress of Life. In: Stress and Adaptation from Molecules to Man. (Sermely, P., ed.). 1-5 July, Academic Press: Budapest, Hungary, p. 175, S14.
- New JP, Canavan JP, Flyvbjerg A, Haman G, Bilas RW, Marsahall JM (1996). Renal enlargement and insulin-like growth factor-1 accumulation in the wistar rat model of experimental diabetes is not prevented by angiotensin convertin enzyme inhibition, *Diabetologia*, 39, 166-171.
- Nielsen JH, Galsgaard ED, Moldrup A, Friedrichsen BN, Billestrup N, Hansen JA, Lee YC, Carlsson C (2001). Regulation of beta cell mass by hormones and growth factors, *Diabetes*, 50(Suppl 1), 25-9.
- Obara, H., Maekawa, N., Hoshina, H., Tanaka, O., Chuma, R., Iwai, S., Hisano, H., Nakamura, K. And Yamamoto, T (1985). Plasma levels of vitamin E and lipoperoxide during pediatric anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 32, 358-363.
- Oral U, Arıboğan A, Işık G, Akman H, Coşar E (1996). Pediatrik hastaların postoperatif ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi, HKA uygulaması, *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*, 24, 273-277.
- Öbek A (1990). İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi,4. Baskı.
- Parikh RK, Naismith A, Sewnauth D, Campbell BC (1985). Comparison of halothane and fentanyl supplementation of general anaesthesia on the stress response of patients undergoing upper abdominal surgery, *Br J Anaesth*, 12, 231-232.
- Peker İ, Çiloğlu F ve Buruk Ş (2000). Egzersiz ve egzersiz+diyetin kan lipidleri üzerine etkisi, *Spor Araştırmaları Dergisi*, 4, 2, 33-44.
- Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB (2004). Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women, *J Am Coll Cardiol*, 43(8),1399-404.
- Pieper GM, Jordan M, Donadlinger LA, Adams MB, Roza AM (1995). Peroxidative stress in diabetic blood vessels. *Diabetes*, 44, 884-889.
- Powers SK and Howley ET (2004). *Exercise Physiology, Theory and Application to Fitness and Performance*, 5ed, McGraw Hill Companies Inc, New York.
- Rana SV, Verma S (1996). Protective effects of GSH, vitamin E, and selenium on lipid peroxidation in cadmium-fed rats. *Biol Trace Elem Res*, 51, 161-168.
- Rosse RJ, Borges F, Grossman A, Smith R, Nghafong L, Rees LH, Savage MO and Basser GM (1987). Growth hormone pretreatment in man blocks the response to growth hormone releasing hormone, evidence for a direct effect of growth hormone, *Clin Endocrinol(oxf)*, 26, 1, 117-123.
- Rutberg H, Hakanson E, Anderberd B, Jorfeldt L (1984). Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine on the endocrine response to upper abdominal surgery, *Br J anaesth*, 56, 233-237.
- Salo M (1992). Effects of anaesthesia and surgery on the immune response, *Acta Anaesthesiol Scand*, 36, 2001-20.
- Saraçoğlu, Ö. F (1989). *Temel ve Klinik bilimler*, Güneş kitabevi Cilt 3.

- Scheen AJ, Luyckx FH (2002). Obesity and liver disease, *Best practice&research clinical endocrinology and metabolism*,16(4),703-716.
- Schmeling DJ, Coran AG (1990). The hormonal and metabolic response to stress in the neonate, *Pediatr Surg Int*, 5, 307-321.
- Schoen RE, Schragin J, Weissfeld JL, Thaete FL, Evans RW, Rosen CJ and Kuller LH (2002). Lack of association between adipose tissue distribution and IGF-1 and IGFBP-3 in men and women, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11, 6, 581-586.
- Sharma S, Stutzman JD, Kelloff GJ (1994). Screening of potential chemopreventive agents using biochemical markers of carcinogenesis, *Cancer Research*, 54(22), 5848-55.
- Sies H, Stahl W, Sundquist AR (1992). Antioxidant functions of vitamins, Vitamins E and C, beta carotene and other carotenoids, *Ann New York Acad Sci*, 669, 7-20.
- Stohs SJ (1995). The role of free radicals in toxicity and disease, *J Basic Cline Physical Pharmacy*, 6(3-4), 205-228.
- Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingom S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR (1996). Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and complications, *Clin Sci*, 9,255-260.
- Taft P, Svendsen P, Tonnesen E, Rasmussen J (1993). Redistribution of lymphocytes after major surgical stress, *Acta Anaesthesiol Scand*, 37, 245-49.
- Tannenbaum GS, Guyda HJ and Posner BI (1983). Insulin-like growth factors, a role in growth hormone negative feedback and body weight regulation via brain, *Science*, 220,4592,77-79.
- Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J and Estour B (2003). Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women, *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 1, 109-116.
- Taylor DC (1994). Pharmacology of pain management, North America, *Pediatric Anesthesia*, 41(1),59-71.
- Uysalel A (2003). *Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ders Kitabı Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar*, No,3
- Valenzuela A (1991). The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress, *Life Sci*, 48 (4), 301-309
- Van Steenbergen W, Lanckmans S (1995). Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus, *Int J Obes Relat Metab Disord*,19Suppl 3, 27-36.
- Voskuil DW, Bueno de Mesquita HB, Kaaks R, van Noord PA, Rinaldi S, Riboli E, Grobbee DE, Peeters PH (2001). Determinants of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins 1-3 in premenopausal women: physical activity and anthropometry (Netherlands). *Cancer Causes Control*. Dec;12(10):951-8.
- Wallin G, Cassuto J, Höglström S, Hedner T (1988). Influence of intraperitoneal anesthesia on pain and the sympathoadrenal response to abdominal surgery, *Acta Anaesthesiol Scand*, 32,553-558.

- Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Barclay LRC, Locke SJ (1987). The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma *Biochim Biophys Acta*, 924, 408-419.
- Ween Y, Killalea S, Mc Gettigan P, Feely J (1996). Lipid peroxidation and antioxidant vitamins C and E in hypertensive patients, *Lipid peroxidation and Hypertension*, 165 (3), 210-212.
- Weisman C (1990). The metabolic response to stress, an overview and update, *Anesthesiology*, 73, 308-327.
- Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, Thorner MO, Rivier J, Vale W and Frohman LA (1984). Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity, A Pituitary defect reversed with weight reduction, *N Engl J Med*, 311, 22, 1403-1407.
- Wohaieb SA, Godin DV (1987). Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozotocin-induced diabetes in rat, Effects of insulin treatment, *Diabetes*, 36, 1014-17.
- Wolf AR, Eyres RL, Laussen PC, Edwards J, Stanley J (1993). Effects of extradural analgesia on stress responses to abdominal in infants, *Br J Anaesthesia*, 70, 654-660.
- Wolff SP (1993). Diabetes mellitus and free radicals, *Br. Med Bull*, 49, 642-652.
- Wolfreys K, Oliveira DB (1997). Alterations in intracellular reactive oxygen species generation and redox potential modulate mast cell function, *Eur J Immunol*, 27, 297-306.
- Yenson M (1988). *İnsan Biyokimyası*, İstanbul.

ÖZGEÇMİŞ

1979 Yılında Kayseri’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Develi’de tamamladı. 2000 yılında Erciyes Üniversitesi Halil Bayraktar SHMYO anestezi bölümünü bitirdi. Y.Y.Ü. Van Sağlık Yüksekokulu Sağlık Memurluğu bölümünü 2003 yılında bitirdi. 2004 yılında Y.Y.U. Sağlık Bilimler Enstitüsünde yüksek lisans eğitimine başladı. 2003-2006 yılları arasında 3 yıl süreyle Van Devlet Hastanesi Anestezi Bölümünde çalıştı. Şu anda Nevşehir Devlet Hastanesi Anestezi Bölümünde çalışmaktadır.

