

156769

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

**DESFLURAN VE PROPOFOL ANESTEZİLERİNİN
OKSİDAN-ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep BAYSAL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI

ŞANLIURFA

2004

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**DESFLURAN VE PROPOFOL ANESTEZİLERİNİN
OKSİDAN-ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Zeynep BAYSAL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Süleyman GANIDAĞLI**

ŞANLIURFA

2004

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürece, desteğini esirgemeyen, beni teşvik edip yönlendiren, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime, uzmanlık tezimin konusunun seçimine ve hazırlanmasına yaptıkları katkılarından dolayı danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI'ya, yaptığım çalışmalarında her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde katkıları olan hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa CENGİZ'e teşekkür ederim.

Çalışmamın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına; ameliyathane çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özcan EREL'e, araştırma görevlileri Dr. Şahabettin SELEK'e, Dr. Hüseyin KELEŞ'e ve Hakim ÇELİK'e ayrıca çalışmayı maddi olarak destekleyen Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurulu'na teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, varlıkları ile bana güç ve destek veren, bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen, aileme, ayrıca ihtisasım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım çalışanlarına tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3-26
2.1. SERBEST RADİKALLER.....	3-7
2.2. HÜCREDE SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN KAYNAKLARI	7-10
2.3. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ.....	10-12
2.4. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	12-13
2.5. ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR.....	13-15
2.6. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE.....	15
2.7. GENEL ANESTEZİ.....	16
2.8. GENEL ANESTEZİ YÖNTEMLERİ.....	16
2.9. PROPOFOL.....	17-20
2.10. DESFLURAN.....	20-22
2.11. AZOT PROTOKSİT.....	23
2.12. REMİFENTANİL.....	24-26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27-29
3.1. ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI VE ÖLÇÜMÜ	28-29
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ.....	29
4. BULGULAR.....	30-39
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	30
4.2. HEMODİNAMİK DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	30-31
4.3. TRANSDERMAL OKSİJEN SATURASYONU.....	32
4.4. ISI.....	33
4.5. ENDTİDAL KARBONDİOKSİT.....	34
4.6. BRONKOALVEOLER LAVAJ ÖRNEKLERİ.....	35-36
4.7. PLAZMA ÖRNEKLERİ.....	37
4.8. ERİTROSİT ÖRNEKLERİ.....	38-39
5. TARTIŞMA.....	40-47
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49-55

TABLO LİSTESİ

Tablo		Sayfa
I	Oksijen türevi bileşikler.....	4
II	Desfluran'ın yaş ile değişen MAC değerleri.....	21
III	Hastaların demografik özellikleri.....	30
IV	Grupların SpO ₂ değerleri.....	32
V	Grupların ısı değerleri.....	33
VI	Grupların ETCO ₂ değerleri.....	34



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil		Sayfa
1	Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi.....	9
2	Propofolün kimyasal yapısı.....	17
3	Desfluran'ın kimyasal yapısı.....	20
4	Remifentanilin kimyasal yapısı.....	24
5	Grupların KAH değerleri.....	30
6	Grupların OAB değerleri.....	31
7	Gruplara göre BAL örneklerinde MDA değerleri.....	35
8	Gruplara göre BAL örneklerinde TAOK değerleri.....	36
9	Gruplara göre plazma örneklerinde MDA değerleri.....	37
10	Gruplara göre eritrosit örneklerinde SOD değerleri.....	38
11	Gruplara göre eritrosit örneklerinde GSH-Px değerleri.....	39

SİMGELER ve KISALTMALAR

ARDS.....	Erişkin sıkıntılı solunum sendromu
ASA.....	American Society of Anesthesiologist
ATP.....	Adenin Trifosfat
β	Beta
BHT.....	Butilidat hidrokstoluen
cAMP.....	Siklik Adenin Monofosfat
CAT.....	Katalaz
DAB.....	Diyastolik arter basıncı
dk.....	Dakika
DNA.....	Deoksiribonükleik Asit
E.....	Ekspiratuar
EDRF.....	Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EKG.....	Elektrokardiogram
$ETCO_2$	End tidal karbondioksit basıncı
GABA.....	Gaba amino bütirik asit
GSH.....	Redükte glutatyon
GSH Px.....	Glutatyon peroksidaz
GSH-Rx.....	Glutatyon redüktaz
GSSG.....	Okside glutatyon
h.....	Saat
IgG.....	İmmünglobulin G
IPPV.....	İntermitan positive pressure ventilation
İ.....	İnspirasyon
im.....	İntra muskuler
iv.....	İntra venöz
KAH.....	Kalp atım hızı
kg.....	Kilogram
L.....	Litre
MAC.....	Minimum Alveoler Konsantrasyon
MDA.....	Malonildialdehid
mg.....	Miligram
mL.....	Mililitre

µg.....	Mikrogram
NADPH.....	Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotit fosfat
NMDA.....	N-metil-D-aspartat
OAB.....	Ortalama arter basıncı
PaCO ₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
PMNL.....	Polimorfonükleer lökositler
rpm.....	Revolution per minute
SAB.....	Sistolik arter basıncı
Se.....	Selenyum
SOD.....	Süperoksit dismutaz
SpO ₂	Oksijen satürasyonu
SSS.....	Santral sinir sistemi
TAO.....	Total antioksidan
TİVA.....	Total intravenöz anestezi

ÖZET

Bu çalışmada desfluran ve propofol anestezilerinin oksidan-antioksidan özellikleri karşılaştırmalı olarak araştırıldı.

Çalışmaya ASA I-II risk grubuna giren elektif jinekolojik laparotomi ameliyatı geçirecek 45 hasta dahil edildi. Anestezi induksiyonu $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ remifentanil, 2 mg kg^{-1} propofol ve 0.1 mg kg^{-1} vekuronyum iv verilerek sağlandı. Endotrakeal entübasyon sonrası hastalar anestezi idamesine göre rastgele 3 gruba ayrıldı. Grup I'de % 5-8 desfluran + 3L/dk N_2O – 2L/dk O_2 , Grup II'de, % 5-8 desfluran + 3L/dk hava – 2L/dk O_2 + $0.25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ remifentanil infüzyonu ile anestezi sürdürüldü. Grup III'de, anestezi idamesinde $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ dozunda başlanan propofol infüzyonu, 10 dakikalık periyodlar halinde 8 ve $6 \text{ mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ dozlarında olacak şekilde azaltıldı. Propofol infüzyonuna ilave olarak $0.25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ remifentanil infüzyonu yapıldı. Ayrıca hastalar 3L/dk hava -2L/dk O_2 ile solutuldu. Hastaların elektrokardiografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), oksijen satürasyonu (SpO_2), arter basınçları (SAB, DAB, OAB), end-tidal karbondioksit (ETCO_2) ve özofajiyal ısıları ameliyat süresince kaydedildi. Oksidatif stres cevabı değerlendirmek için; eş zamanlı olarak arteriyel kan ve bronkoalveoler lavaj (BAL) örnekleri anestezi induksiyonundan sonra, cerrahi kesiden sonra, ameliyatın ortasında ve cerrahi işlem bittikten sonra 4 kez alındı. Bu örneklerdeki malonildialdehid (MDA), total antioksidan kapasite (TAOK), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) değerleri ölçüldü.

Hemodinamik parametreler, SpO_2 , ısı ve ETCO_2 değerleri gruplar arasında benzerdi. BAL örneklerinde ölçülen MDA değerleri, grup I ve II'de operasyon yarısı ve sonunda grup III ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu. BAL örneklerinde TAOK değerleri, grup I ve II'de operasyon yarısı ve sonunda III. grupta karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü. Plazma örneklerinde operasyon sonunda I. ve II. grupta ölçülen MDA değerleri entübasyon sonu ölçülen değerlere göre anlamlı derecede yüksek iken III. Grupta anlamlı derecede düşük bulundu. Eritrosit örneklerinde operasyon sonunda ölçülen SOD değerleri entübasyon sonrası değerleriyle karşılaştırıldığında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Eritrositlerde operasyon sonunda ölçülen GSH-Px değerleri I. ve II. grupta entübasyon sonrası değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük iken, III. grupta anlamlı derecede yüksek bulundu.

Bu sonuçlara göre desfluranın oksidatif stresi artırdığı buna karşılık propofolün oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan özellik taşıdığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Desfluran, propofol, oksidatif stres, antioksidan, lipid peroksidasyon



SUMMARY

In this study, desflurane and propofol anaesthesia were comparatively evaluated with regard to the oxidant and antioxidant effects.

After Ethics Committee approval and informed patients' consents, 45 ASA I-II patients, aged 18-70 years, scheduled for elective gynaecologic laparotomy surgery under general anaesthesia were included in the study. Patients were randomly allocated into three groups during anaesthetic maintenance to receive 5 - 8 % desflurane + 3L/min N₂O - 2L/min O₂ (Group I), 5 - 8 % desflurane + 3L/min air - 2L/min O₂ + 0.25 µg kg⁻¹min⁻¹ remifentanil infusion (Group II) and total intravenous anaesthesia with propofol (step 1 maintenance infusion, 10 mg kg⁻¹h⁻¹; step 2 maintenance infusion, 8 mg kg⁻¹h⁻¹; step 3 maintenance infusion, 6 mg kg⁻¹h⁻¹) and remifentanil infusion 0.25 µg kg⁻¹min⁻¹ (Group III). Electrocardiogram (ECG), pulse oximeter (SpO₂), heart rate, arterial pressure, End-tidal CO₂ (ETCO₂) and esophageal temperatures were recorded during the study. Arterial blood and bronchoalveolar lavage (BAL) samples to measure oxidative stress parameters were obtained after induction of anaesthesia and skin incision. Thereafter, samples were taken at the middle and end of the surgery. Oxidant and antioxidant parameters were including malonyldialdehyde (MDA), Capacity of total antioxidant (TAO), superoxide dismutase (SOD) and Glutathion peroxidase (GSH-Px).

Haemodynamic parameters, SpO₂, temperatures and ETCO₂ values were similar in all groups. At the middle and end of the surgery, the values of MDA obtained from BAL samples were significantly higher in groups I and II compared to group III. The capacity of TAO measured from BAL samples in groups I and II were significantly lower than in group III in the middle and end of the surgery. In desflurane groups, the values of MDA derived from the plasma at the end of the surgery were significantly higher than that obtained after the intubation. MDA values obtained at the end of surgery in group III were significantly lower than those at the time after intubation. In the SOD values derived from erythrocyte samples in all groups, there were significant decreases at the end of surgery as to the value of measured after intubation. In groups I and II, GSH-Px values of erythrocytes were significantly decreased at the end of surgery as to the value measured after intubation, whereas significantly increased in propofol group at that time.

We concluded that desflurane anaesthesia lead to an increase in the oxidative stress indicators and propofol anaesthesia decreased oxidative stress and have antioxidative effects.

Key words : Desflurane, propofol, oxidative stress, antioxidant, lipid peroxidation



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdeal bir genel anestezi uygulamasında amaç; organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşulları sağlamaktır. Günümüzde kullanılan anestezi ajanları bu şartları tam anlamıyla yerine getiremediğinden yeni ajanlar geliştirilmekte ve bu ajanların organizmaya olan etkileri araştırılmaktadır.

Propofol intravenöz (iv) anestezi olarak, desfluran ise inhalasyon anesteziği olarak genel anestezi sıklıkla kullanılmaktadır. Propofol 1980'li yıllarda iv anestezi ajanı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde, hızlı ve çabuk etkisi, metabolik yan etkilerinin seyrek olması nedeniyle ideal anestezi özelliklerine yakın kriterlere sahiptir (53, 61, 70).

Desfluran günümüzde anestezinin popülerite kazanmasıyla birlikte 1990'lı yıllardan beri inhalasyon anesteziği olarak kullanılmaktadır. Hızlı etki başlangıcı ve anestezi denetlenmesinin çabuk olması nedeniyle kullanımı yaygınlaşmıştır (22, 54, 70, 71).

Hücrelerin normal fonksiyonları sırasında açığa çıkan ve bu hücrelerin doğal antioksidan sistemleriyle yok edilen serbest oksijen radikalleri, vücutta oksidatif bir denge halindedirler. Bu oksidatif denge sağlandığı sürece organizma bu bileşiklerin zararlı etkilerinden korunmuş olur. Serbest radikal oluşum hızı antioksidan sistemin yok etme gücünü aştığında, denge bozulur ve serbest radikallere bağlı oksidatif stres ortaya çıkar (4).

Serbest radikaller proteinler, polisakkaridler, nükleik asitler ve doymamış yağ asitleri gibi tüm biyolojik maddelerle reaksiyona girebilirler. Doymamış yağ asitleri hücre membranında yüksek konsantrasyonda bulunur ve radikallerin saldırısına uğrarlar. Özellikle hidroksi radikallerle membran yapısının reaksiyonu membran lipidlerinin peroksidasyonuna yol açar. Membran bütünlüğünün bozulması hücre ölümü veya hücreler arası bütünlüğün bozulması takip eder. Serbest oksijen radikallerinin akut inflamatuvar durumlarda, ciddi sepsis, akut akciğer yaralanması, amfizem, bronkopulmoner displazi, pnömokonyozis, erişkin sıkıntılı solunum sendromu ve multi organ yetmezliğinin patofizyolojilerinde rol oynadığı bilinmektedir (4, 21, 39, 87).

Vücutta serbest oksijen radikallerinin oluşumu anestezinin tipi, süresi ve uygulanan cerrahilerden etkilenmektedir. Anestezi maddelere bağlı oksidan-antioksidan etkiler dokulara göre değişmektedir. Daha önce yapılan deneysel çalışmalarda volatil anesteziğin oksidan-antioksidan mekanizmaları alveoler makrofajlarda fagositik ve sitotoksik cevabı baskıladığı, bronkoalveoler lavajda inflamatuvar yanıtı azalttığı bildirilmektedir. Propofol ile

yapılan invivo ve invitro çalışmalarda ise, propofolün dokuları oksidatif streten koruduğu, iskemi-reperfüzyon sırasında oluşan lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (57, 58).

Yapılan sınırlı deneysel çalışmalarda, desfluran ve propofol anesteziilerinin oksidatif etkileri araştırılmış; desfluranın lokal ve sistemik oksidatif stresi artırdığı, buna karşılık propofolün antioksidan etkileri olduğu bildirilmiştir (7).

Çalışmamızda klinikte genel anestezi altında elektif jinekolojik laparotomi ameliyatı geçirecek hastalarda propofol ve desfluranın oksidan-antioksidan etkilerinin araştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERBEST RADİKALLER

Atomların yapısını oluşturan unsurlardan elektronlar; orbital adı verilen uzaysal yörüngede bulunmaktadır. Moleküllerin çoğu çift elektronlu iken, az sayıda moleküller ise tek, eksik elektronludur. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile etkileşime girerek elektron alır veya verirler. Başka moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere serbest radikaller, veya oksidan moleküller denmektedir. Paylaşılmamış elektron, genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O[·]) veya çizgi (O[·]) ile gösterilir (8, 18, 34, 41, 60).

Serbest radikaller hücre ve dokularda çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşurlar. Hücrenin normal metabolizması sırasında oluşabilirler. Ayrıca ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara gibi dış etkenler veya antineoplastik ilaçlar, anestezi maddeleri ve aromatik karbonların hücre içindeki metabolizması sırasında da oluşabilmektedirler. Yaşam süreleri oldukça kısa olmasına rağmen yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapılarını bozmaktadır (8, 90).

Serbest radikaller üç yolla meydana gelmektedir:

1. Kovalent bağların homolitik kırılması ile; yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı atom üzerinde kalırsa, bu tür kırılmaya homolitik kırılma denir.

2. Bir molekülden tek bir elektron kaybı veya molekülün heterolitik bölünmesi ile; radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalırsa, radikal formu oluşur.

3. Moleküle tek bir elektron eklenmesi ile; iki radikal reaksiyona girerse, her iki radikalde ortadan kalkar. Eğer bir radikal, radikal olmayan bir moleküle reaksiyona girerse yeni bir serbest radikal oluşur. Bu özellik onların zincir reaksiyonu oluşturmalarına neden olur (18, 60).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötr olabilirler (18, 60).

2.1.1. Serbest oksijen radikalleri

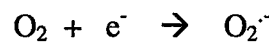
Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlardır. Moleküler oksijenin (O₂), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldır. Ancak bu molekülün reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Organizma oksijen sitokrom oksidazın etkisiyle 4 elektron alarak indirgenir. Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir. Oksijen hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son suya indirgenmektedir. (Tablo I) (8, 18, 42).

Tablo I. Oksijen türevi bileşikler.

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	(HO [·])	Hidrojen Peroksit	(H ₂ O ₂)
Alkoksil	(RO [·])	Singlet Oksijen	(O ₂)
Peroksil	(ROO [·])	Ozon	(O ₃)
Süperoksit	(O ₂ ^{·-})	Hipoklorid	(HOCl)
Nitrik oksit	(NO)	Lipid Hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO ₂)	Peroksinitrit	(ONOO [·])

2.1.2. Süperoksit radikali (O₂^{·-})

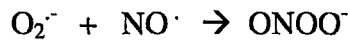
Süperoksit radikali; canlıda oluştuğu gösterilen ilk radikaldır. Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (8, 18, 42).



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (13).

Süperoksit anyonu hücre içinde oksitleyici veya redükleyici olarak görev yapar. Aldığı elektronu metal iyonuna, sitokrom c'ye veya bir radikale verirse tekrar oksijene oksitlenir. Sitokrom c'nin indirgenmesi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından inhibe edilir. Bundan yararlanılarak SOD aktivitesi ve fagositler tarafından üretilen O_2^- tayini yapılır (18, 45).

Endotel hücreleri tarafından salınan endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO)'in, süperoksitle reaksiyonu fizyolojik bakımdan önemlidir. Nitrik oksitin süperoksitle birleşmesi sonucu peroksinitrit ($ONOO^-$) meydana gelir.



Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır. Ayrıca azot dioksit (NO_2), hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi toksik ürünlere dönüşürler (4, 41).

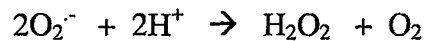
Süperoksit ile perhidroksil radikalleri reaksiyona girdiklerinde biri okside olurken diğeri indirgenir. SOD enzimi tarafından katalize edilen bu reaksiyon dismutasyon reaksiyonu olarak adlandırılır ve bu reaksiyon sonucunda oksijen ve hidrojen peroksit oluşur.



Süperoksit dismutaz enziminin yüksek katalitik etkisi nedeniyle hücrelerde süperoksit birikimine izin verilmez. Ancak çeşitli patolojik durumlarda süperoksit yapımının artmasıyla süperoksite özgü tepkimeler görülmeye başlar (55).

2.1.3. Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektron alması ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur. Hidrojen peroksit hücre membranlarından rahatlıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır (4, 18).



Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir. Hidrojen peroksidin oksitleyici bilinmesinin nedeni metal iyonların varlığında hidroksil radikali öncülü gibi davranmasıdır.

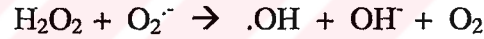
Hücrelerde H_2O_2 'in ortamdaki uzaklaştırılmasını antioksidan enzimlerden katalaz ve peroksidaz sağlar (18).

2.1.4. Hidroksil radikali

Hidroksil radikali (OH^\cdot) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Hidrojen peroksidin geçiş metallere varlığında indirgenmesiyle oluşur ve çok kısa ömürlüdür (18, 41, 79).



Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak için kolayca yıkılabilir.



Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Katalizör varlığında veya katalizörsüz oluşabilir (8, 41, 60).

Hidroksil radikali aşırı hasar yapma yeteneğine sahiptir. Deoksiribonükleik asit'te (DNA) serbest radikal zincir değişiklikleri yaparak mutasyonlara ve onkogenik aktivitenin artmasına neden olmaktadır (13, 18, 79).

2.1.5. Singlet oksijen

Singlet oksijen (1O_2), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen serbest radikal reaksiyonları sonucu oluştuğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarını da başlatabilir. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiği zaman ya içerdiği enerjiyi transfer eder yada kovalent tepkimelere girer. Bu tepkimeler özellikle yapısında karbon-karbon çift bağı bulunan moleküllerle olur. Bunlardan bazıları;

tokoferoller, fenoller, billirubin, DNA, karotenler, kolesterol, redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), triptofan, metionin, sistein ve histidindir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO[•]) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir (4, 79).

2.2. HÜCREDE SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN KAYNAKLARI

Serbest oksijen radikalleri oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

A. Endojen Kaynaklar

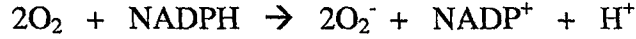
1- Mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemleri; fizyolojik olarak serbest oksijen radikallerinin temel kaynağı oksijen metabolizmasıdır. Solunum sırasında alınan oksijenin % 98'i mitokondride suya çevrilmektedir. Kalan % 2 oksijen mitokondri tarafından kullanılmakta ve bu sırada elektron transport zincirinden sızan elektronlar tarafından indirgenmektedir. Mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal kaynaklarının en önemli kısmını oluşturmaktadır (13, 60).

2- Fagositik hücreler; Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar fagositoz sırasında bakterileri ortadan kaldırmak ve nekrotize olmuş dokuları temizlemek için serbest oksijen radikallerini kullanırlar (13, 42).

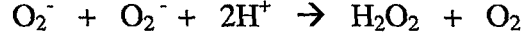
Fagositik lökositler uyarıldıktan sonra lizozomal bileşikleri dışarı vermeye başlar ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuyla birlikte mitokondri dışındaki oksijen tüketiminde büyük bir patlama (respiratory burst) gösterirler. Fagosit edilmiş bir bakteri, oluşan serbest oksijen radikalleri etkisiyle öldürülür. Bu radikaller kısa etkili süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali (O₂^{•-}, H₂O₂, HO[•]) ve uzun etkili bir hipokloröz asittir (HClO) (4, 13, 41, 45).

Hipokloröz asit süperoksitle indirgenerek hidroksil radikali oluşabilir. Bu mekanizma infeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar hastalıklarda, lokal inflamasyonda, sıkıntılı solunum sendromunda (ARDS), normal yara iyileşmesinde ve sekonder olarak iskemi - reperfüzyon durumlarında etkilidir. Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlarda, süperoksit radikali oluşumuna yol açabilirler (20).

Solunum patlamasından sorumlu olan enzim NADPH oksidazdır. Uygun bir uyarı ile fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktifleşir ve indirgenmiş piridin nükleotidlerinden (NADPH) iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir ve böylece iki molekül süperoksit oluşur (4, 15, 60).



Oluşan süperoksit radikali süperoksit dismutaz reaksiyonu ile bakterisit özellik taşıyan hidrojen perokside dönüşür.



Hidrojen peroksitte bazı metal iyonlarının katalizörlüğünde daha toksik olan hidroksil radikalini verir (4).

3- Otoksidasyon; Hücre bileşenleri moleküler oksijen varlığında kimyasal olarak stabil olmayıp metabolik şartlar altında az yada çok kendiliğinden okside olabirler. Kendiliğinden okside olabilen bileşenler;

- Hemoglobın gibi metalloproteinler
- Hormonlar
- Tiyoller
- Doymamış membran lipidleri

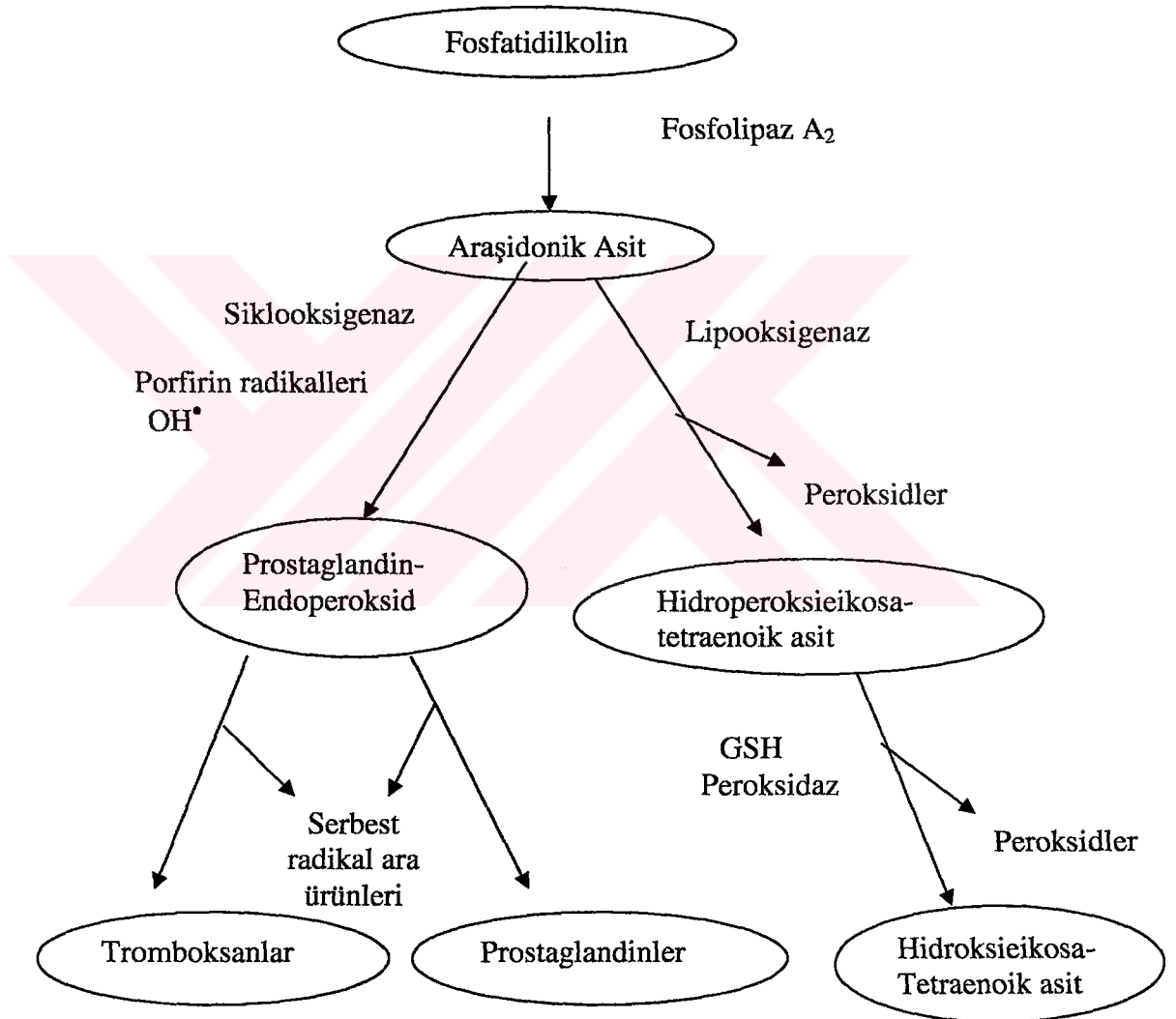
4- Oksidan enzimlerin reaksiyonları; Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı reaksiyonlarda oksijenin indirgenmesi ile süperoksit anyonu meydana gelir. Bu enzimlerden bazıları; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde, makrofaj, nötrofil, eozinofilde bol miktarda bulunurlar (15, 60).

5- İskemi-reperfüzyon; İskemi sonrası reperfüzyon dokularda hasara yol açabilir. Eğer aerobik metabolizma için oksijen desteği yetersiz ise, yüksek enerjili fosfor bileşiklerinden (ATP) oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksijenasyonda hipoksantin ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksijenasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. Bu reaksiyon süperoksit üreten bir süreçtir ve aşağıdaki durumlarda görülebilir (21, 39, 87).

- Bazı damar tıkanması tabloları (Myokard infarktüsü, felç)
- Mikrosirkülasyon bozukluğu (Diyabet)
- Bütün hipoksi halleri
- Şok
- Cerrahi müdahale bölgesindeki kansızlık veya damarların klemplenmesi
- Organ transplantasyonu

- Akciğer hastalıkları (Sigara kullanımı, amfizem, oksijen toksisitesi, asbestoz)
- İnflamasyon
- Kanser, yaşlanma

6- Prostaglandinler; Prostaglandinler membranların doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşur. İnsan membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi öncülü araşidonik asittir. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonları ile prostaglandinler oluşurken lipooksijenaz ile katalizlenen oksidasyonu ile lökotrienler oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi.

B. Eksojen Kaynaklar (4)

- 1.Çevresel ajanlar: Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler; sigara dumanı, çözücüler, pestisitler, anestezikler, aromatik karbonlar.
- 2.Radyasyon.
- 3.Antineoplastik ajanlar (nitrofrontoin, bleomisin, doksorubicin gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar).
4. Stres.

2.3. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Organizmada çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan savunma sistemleri vardır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir. Eğer savunma azalır veya serbest radikallerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve istenmeyen durumlar meydana gelmektedir (34, 87).

2.3.1. Proteinlere etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi aminoasit içeriklerine göre değişmektedir. Aminoasit moleküllerindeki sülfidril veya amino gruplarının serbest radikallerle etkileşmesi sonucunda proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler;

1. Aminoasitlerin modifikasyonu,
2. Proteinlerin fragmentasyonu ve
3. Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar.

Aromatik aminoasitlerde (triptofan, tirozin, fenilalanin) doymamış yapılar olduğundan serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Sülfürlü aminoasitler sistein ve sistin de serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Proteinin temel yapısında meydana gelen değişme, antijenitesinde değişmeye ve proteolize hassaslaşmasına yol açar. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir ve nörotransmitter, enzim ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (4, 67).

İmmunglobulin G (IgG) ve albumin gibi yapısında fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin yapısı serbest radikallerin etkisiyle bozulur. Normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Sitoplazmik ve membran proteinleri ozon ve protoporfirin IX gibi okside edici ajanlara bağlanarak dimerik bileşenlere veya daha büyük agregatlara dönüşebilir. Prolin

ve lizin serbest radikallerle etkileşimlerinde nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler (4, 18).

2.3.2. Nükleik asitlere etkileri

İyonize edici radyasyona maruz kalınmasıyla oluşan serbest oksijen radikalleri DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Aktif olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve aynı zamanda hücre ölümüne neden olabilir. Bu yüzden DNA, serbest oksijen radikallerinin kolay zarar verdiği önemli bir hedeftir (4, 18, 41).

2.3.3. Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diyabetin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yine diyabet ve komplikasyonları, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, psöriazis ve Behçet gibi çeşitli deri, kas ve göz hastalıklarında serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir. Yine gözün vitreus humourunda bol miktarda bulunan hyalüronik asitin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (4, 14).

2.3.4. Membran lipidleri üzerine etkileri

Biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest oksijen radikalının etkisiyle membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirinin metilen (CH₂) grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Böylece yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali reaktif bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikali molekülleri oksijenle etkileşerek lipid peroksil radikallerini oluşturur. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini de etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine dönüşürler (14, 18, 43, 67).

Lipid peroksidasyonu ya toplayıcı reaksiyonlarla sonlandırılır ya da otokatalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam eder. Plazma membranı ve organel lipid peroksidasyonu, daha önce bahsedilen serbest radikal kaynaklarının tümüyle stimüle edilebilir ve metallerin varlığında artar. Bu metaller redoks katalizatörü olarak görev yaparlar. Hidrojen peroksidin ve süperoksidin daha güçlü oksidanlara dönüşümünü katalizlerler (4, 44).

Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen lipid hidroperoksitlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksidleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif yapıda olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar (4, 18).

Malonildialdehid (MDA) üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelir ve tiyobarbitürik asitle ölçülebilir. Bu metod lipid peroksit düzeylerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA; yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermektedir (34, 86).

Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına etkiyerek, dolaylı reaktif aldehidler üreterek hücre elemanlarına zarar verir. Bu şekilde doku hasarına ve bir çok hastalığa neden olur (18).

Lipid radikalleri hidrofobik yapıya sahip olduklarından reaksiyonların bir çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Bu olay sonucu membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenmektedir. MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da bozulma, iyon taşınması, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi bazı membran özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca, diffüze olma özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA bu özellikleri nedeniyle, mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (82).

2.4. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" veya "antioksidanlar" olarak adlandırılır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (4, 12).

Endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

A. Endojen antioksidanlar

1- Enzim olanlar; SOD, GSH-Px, CAT, GST, GSH-Rx, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,

2- Enzim olmayanlar; α -tokoferol (E vitamini), β -karoten, askorbik asit, melatonin, γ -glutamik asit, bilirubin, glutatyon, seruloplazmin, albumin, transferin, ferritin gibi.

B. Eksojen antioksidanlar

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox- C, asetilsistein, mannitol, adenozin gibi (4).

2.4.1. Antioksidan etki mekanizmaları

A. Toplayıcı (scavenging) etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

B. Bastırıcı (quencher) etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

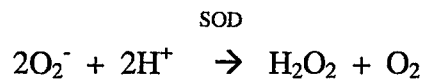
C. Onarıcı (repair) etki:

D. Zincir kırıcı (Chain breaking) etki: Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler (4).

2.5. ENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR

2.5.1. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD, E.C.1.15.1.1); oksijen tüketen tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan metalloproteinlerden olup ilk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır. Bu enzim süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (4, 13).



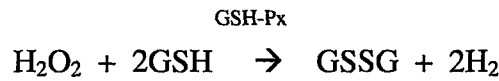
Bu reaksiyon spontan olarak da meydana gelebilir. Fakat SOD ile katalizlendiği zaman reaksiyon hızı 4000 kat artar. SOD bir grup metalloenzim olup iki tipi vardır; SOD-1, Cu-Zn SOD stoplazmada bulunur. SOD-2, Mn SOD mitokondride bulunur.

Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. SOD aktivitesi oksijen kullanımı yüksek olan dokularda artmaktadır. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından süperoksit anyonu üretimi artmasına rağmen SOD sayesinde intrasellüler süperoksit seviyesi düşük tutulur. Süperoksit dismutaz enziminin hücre dışı aktivitesi oldukça düşük seviyededir (17).

Süperoksit dismutaz fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde görev alır. Granülosit fonksiyonu için önemli bir enzimdir. Süperoksit dismutaz enzimleri hücreyi özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucu özellik göstermektedir (13, 72).

2.5.2. Glutatyon peroksidaz

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px, EC.1.11.1.9.); hidrojen peroksit (H_2O_2) ve organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. Memeli eritrositlerinde GSH-Px enziminin varlığı 1957'de Mills tarafından gösterilmiştir. Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı yapıda GSH-Px bulunmaktadır. Selenyuma bağımlı GSH-Px, H_2O_2 ve organik hidroperoksitlerin glutatyon tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetramerik 4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (67, 81).

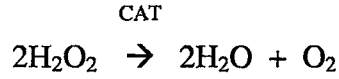


Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesi sırasında oksitlenen GSH, başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH ve GSH-Px enzimi yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamlılığı sağlanır.

Glutatyon peroksidaz, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesi engeller. Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Glutatyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (65).

2.5.3. Katalaz

Katalaz (CAT, H₂O₂ Oxidoreductase, EC 1.11.1.6), bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemik iliği, karaciğer peroksizomları ve diğer dokuların subsellüler organellerinin iç kısmında bulunur. Katalaz, aktif merkezinde 4 hem grubu içeren tetramerik yapıya sahip bir hemoproteindir. CAT'ın görevi; hidrojen peroksidi, oksijen ve suya parçalamaktır. CAT peroksidaz aktivitesinin yanısıra, bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak diğerinde oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanılabilir (3).



Katalazın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksit metil ve etil hidroperoksitler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitleri ise etkilemez (4).

2.6. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAOK)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (91).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kaptan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan

ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (35, 36).

2.7. GENEL ANESTEZİ

Genel anestezi, basit olarak algılama ve davranışlarda gelişen geçici değişiklikler olarak tanımlanabilir. Verilen ilaçların etkisi ile yaşamsal fonksiyonlarda önemli bir değişiklik oluşmadan gelişen geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bu durum genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde (SSS) yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, sırasıyla bazal gangliyonlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezlerdeki depresyonunun sonucudur. Bilinç kaybı, reflekslerin azalması ile birlikte kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponentidir (53, 61).

2.8. GENEL ANESTEZİ YÖNTEMLERİ

2.8.1. İnhalasyon anestezisi

Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar, alveollere oradan da kana geçer. Beyne ulaşan anestezi miktarı belli seviyeye geldiğinde genel anestezi meydana gelir İnhalasyon anestezi miktarının meydana getirdiği genel anestezinin derinliği, doğrudan doğruya bu maddelerin beyindeki parsiyel basıncına bağlıdır. Modern anestezinin başlangıç tarihi, 1846 yılında eterin kullanılmasıyla başlar. Azot protoksitin serüveni de aynı tarih ve dönemlerden geçmiştir. Halotanın bulunması inhalasyon anestezisinde bir dönüm noktası olmuştur. En son kullanılmaya başlanan anestezi sevofluran ve desflurandır (53, 61).

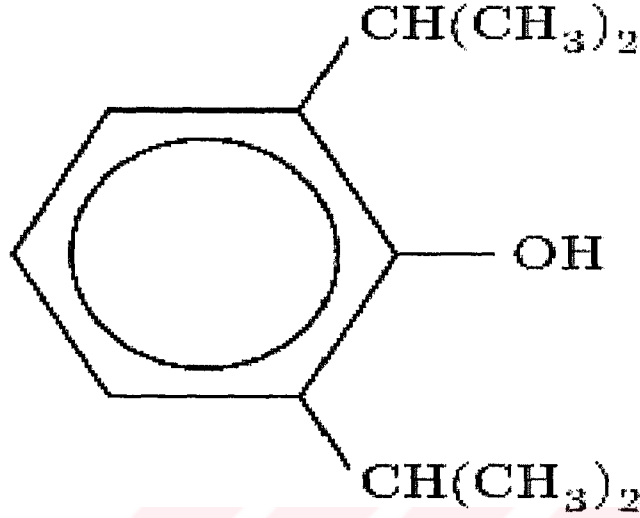
2.8.2. Total intravenöz anestezi

Total intravenöz anestezi (TİVA) O₂/hava karışımı ile ventile edilen hastalarda hipnotik ve analjezik ajanların kombine olarak infüzyon tarzında verildiği bir anestezi tekniğidir. Aralıklı uygulama yerine belli bir hızla sürekli intravenöz (iv) infüzyon uygulandığında ilaçların titrasyonu daha düzgün olur.

Total intravenöz anestezide en sık kullanılan ajanlar; propofol, opioidler ve benzodiazinlerdir. Propofol hızlı indüksiyon, uyanma ve derlenme sağladığından TİVA'de sık kullanılan ajanlardan biridir (53, 61).

2.9. PROPOFOL

Kimyasal adı 2,6-diisopropilfenol olan propofolün kimyasal yapısı şekil II'de gösterilmektedir.



Şekil 2 . Propofol'ün kimyasal yapısı.

2.9.1. Tarihçesi

Propofol, 1970'lerin ilk yarısında fenol deriveleri ve hipnotik etkileri ile ilgili çalışmalar sonucunda bulunmuştur. İlk klinik uygulama 1977'de Kay ve Rolly tarafından anestezi indüksiyonu amacı ile kullanılmasıyla gerçekleşmiştir. Suda erimediği için kremofor EL %16 içinde hazırlanan ilk preparatı, çözücüsüne bağlı meydana gelen anaflaktik reaksiyonlar ve ağrılı enjeksiyonu nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Emülsiyon şeklindeki yeni formülü 1984 yılında geliştirilmiştir (11, 53, 61).

2.9.2. Fizikokimyasal özellikleri

Propofol % 10 soya yağı, % 1.2 yumurta fosfatidi, % 2.25 gliserol içinde % 1'lik emülsiyon şeklinde bulunur. Bu solüsyon hafif visköz, süt görünümünde ve nötral pH (pH=7)'dadır. Oda ısısında stabildir, dondurulmamalıdır. Işığa duyarlı değildir. % 1'lik solüsyon halinde 20 ml'lik ampul ve 50 ml'lik flakonları mevcuttur. Gerektiğinde sadece % 5'lik Dekstroz solüsyonu ile dilüe edilebilir. Formülü koruyucu içermediğinden kullanımı sırasında steriliteye dikkat edilmelidir. Ampul açıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır (76).

2.9.3. Metabolizması

Propofol karaciğerde hızla glukronid ve sülfatlarla konjuge edilerek metabolize olur. Metabolitleri suda eriyebilir olmaları nedeniyle böbrekler yoluyla atılırlar. Propofolün % 1'inden az bir kısmı değişmeden idrarla ve % 2'si feçesle atılır. Metabolitlerinin anestezi aktivitesi yoktur. Propofolün klirensi karaciğer kan akımından fazla olduğundan, ekstrahepatik metabolizması veya ekstrarenal eliminasyonu olduğu düşünülmektedir (80).

2.9.4. Farmakokinetiği

Sadece intravenöz yoldan kullanılan propofol etkisini bir kol beyin dolaşım zamanı içerisinde gösterir. Tek doz bolus enjeksiyonunu takiben kan seviyesi oldukça hızlı bir şekilde düşer. Bunun nedeni başlangıç (2-8 dk) ve yavaş dağılım (30-70 dk) fazlarının oldukça kısa sürmesidir. Ancak eliminasyon yarı ömrü 4 - 23.5 saat olarak bulunmuştur. Bunun nedeni zayıf perfüzyonu olan derin kompartmanlardan (yağ dokusu vb) kana salınımının yavaş olmasıdır. Tekrarlayan bolus enjeksiyonları veya uzun süreli infüzyonlarında kümülatif etkisi görülebilir (51, 76, 80).

Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, kilo, eşlik eden hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlarla değişebilir. Kadınlarda daha geniş dağılım volümü ve daha hızlı klirens söz konusudur fakat eliminasyon yarı ömrü erkeklerle benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır, ancak daha düşük santral kompartman volümleri vardır. Çocuklar ise daha geniş santral kompartman volümüne ve çok daha hızlı klirens sahiptir. Karaciğer hastalıklarında klirens değişmese de eliminasyon ömrü yarı ömrü hafifçe uzamıştır. Böbrek hastalıklarında propofolün farmakokinetiği değişmez (11, 51, 53, 76).

Cerrahi anestezi için propofolün kan düzeyi $2 - 5 \mu\text{g ml}^{-1}$ ($\text{ED}_{95} = 3 \mu\text{g ml}^{-1}$) olmalıdır. Kan seviyesinin $1.5 \mu\text{g ml}^{-1}$ 'nin altına düştüğü durumlarda hasta uyanır (76, 80).

2.9.5. Sistemlere etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Propofolün en belirgin etkisi, anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncını düşürmesidir. Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak $2-2.5 \text{ mg kg}^{-1}$ indüksiyon dozu sonrası kan basınçları % 25-40 azalır. Arteriyel kan basıncındaki düşmeye kardiyak debi (% 10-15) ve sistemik vasküler rezistanstaki düşmelerde eşlik eder. Sistemik arter basıncındaki azalmanın nedeni vazodilatasyon ve myokardial depresyondur. Koroner damarlar da dahil olmak üzere kan damarlarında vazodilatasyona neden olur. Vazodilatatör etkisi, hem sempatik aktiviteyi

azaltmasına hem de düz kas Ca^{++} mobilizasyonuna direkt etkisi nedeniyledir. Propofole bağlı gelişen hemodinamik değişiklikler, yaşlı, kardiyovasküler performansı bozuk hastalarda ve özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş hastalarda daha belirgindir(53, 61, 80).

Solunum sistemi üzerine etkileri: Propofolün indüksiyon dozu sonrası görülen apne insidansı ve süresi indüksiyon dozuna, enjeksiyon hızına ve premedikasyona bağlıdır. İndüksiyon dozu % 25-30 oranında apneye neden olur. Opioidlerin varlığında apne süresi uzar. Propofol ile uzamış apne insidansı diğer indüksiyon ajanlarından fazladır. Propofolün 2-2.5 mg kg⁻¹ indüksiyon dozundan sonra solunum hızı 2 dakika içinde önemli ölçüde azalır. Dakika volümünde anlamlı derecede azalma 4 dakikaya kadar sürer. Propofol infüzyonu sırasında CO₂ yanıt eğrisi % 40-60 oranında deprese olmakta ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalmaktadır.

Propofol üst solunum yolu reflekslerini deprese ederek paralizi olmaksızın entübasyon ve laringeal maske yerleştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatasyon yapmaktadır. Fakat bu özelliği halotan kadar belirgin değildir (53, 61, 80).

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Propofol gama amino bütirik asidin (GABA) β_1 subünitesini etkileyerek klor kanallarını aktive eder ve böylece sinaptik geçişe engel olur. Propofol SSS'nin fonksiyonlarında doza bağlı depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon meydana gelirken dozun artırılması ile hipnoz gelişmektedir. Hipnotik sedatif ilaçlar, inhalasyon anestezikleri ve opioidler propofolün SSS depresyonunu artırır.

Propofol uygulamasını takiben epileptik karakterde olmayan subkortikal kaynaklı distonik hareketler, kas seğirmesi, hıçkırık olabilir.

Propofol kafa içi basıncını ve serebral kan akımını azaltır. Serebral metabolik oksijen ihtiyacını düşürür (6, 53, 61).

Diğer etkileri: Propofol, tiyopental gibi depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize etmez. Propofol karaciğer, böbrek fonksiyonlarını değiştirmez. Hematolojik ve fibrinolitik sistem üzerine olumsuz etkisi yoktur. Propofol malign hipertermiyi tetiklemez, plazmada histamin, immünglobulin ve kompleman C₃ seviyelerinde değişikliğe neden olmaz. Yenidoğanda hiporefleksi ve düşük apgar skorlarına neden olabilir. Ayrıca uterus kan akımını azaltır, plasentayı geçer, analjezik etkisi yoktur. Antiemetik ve antipruritiktir. İntraoküler basıncı azaltır (53, 61, 70).

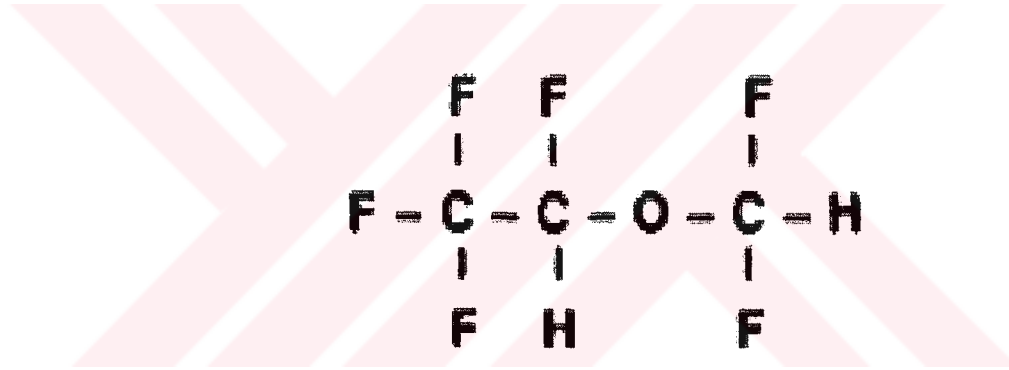
Klinik kullanımı: Propofol intravenöz indüksiyon ajanı olarak farklı anestezi protokollerinde kullanılmaktadır. Bolus dozunu takiben infüzyon şeklinde, O₂/N₂O ile birlikte

ve opiyoidlerle kombine edilerek genel anestezide, yoğunbakım ünitelerinde sedasyon sağlamada ve status epileptikus kontrolünde kullanılmaktadır (53, 61, 70).

İndüksiyon dozu 1-2.5 mg kg⁻¹'dir. Opioid veya benzodiazepinlerle premedikasyon yapıldığında propofolün indüksiyon dozu azalmaktadır. Yaş arttıkça indüksiyon için gerekli doz miktarı azalmaktadır. Propofol dozu 60 yaş üzerindeki hastalarda premedikasyon yapılanlarda 1mg kg⁻¹, premedikasyon yapılmayanlarda ise 1.75 mg kg⁻¹'dir. Çocuklarda doz gereksinimi artmaktadır (2-3 mg kg⁻¹). İnfüzyon şeklindeki uygulamalarında; bilinç kaybı için kan konsantrasyonunun 2.5-4.5 µg ml⁻¹, cerrahi için 2.5-8 µg ml⁻¹ olması gerekmektedir. Sedasyon dozu 30-60 µg kg⁻¹ dk⁻¹'dir (53, 61).

2.10. DESFLURAN

Kimyasal formülü C₃H₂F₆O olan desfluranın kimyasal yapısı şekil III'de verilmektedir.



Şekil 3. Desfluran'ın kimyasal yapısı.

2.10.1. Tarihçesi

Desfluran 1960 yılı başında Terrell ve arkadaşları tarafından Ohio Medical Products laboratuvarlarında sentezlenmiştir. Orijinal adı I-653 olan Desfluran, florla halojenlenmiştir. Buharlaştırma basıncının 1 atmosfere (Atm) yakın olması ve sentezlenmesindeki güçlükler nedeniyle başlangıçta dikkat çekmemişti. 1980'lerde gününbirlik anestezinin popülerite kazanması nedeniyle tekrar araştırılmaya başlanmış ve 1993'de kullanılmaya başlanmıştır (29-32, 70).

2.10.2. Fizikokimyasal özellikleri

Desfluran, bir metil etil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı, alfa metil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır. Bu değişiklik molekülün kandaki eriyebilirliğini azaltmaktadır (29-32).

Kaynama noktası: 23.5 °C, buhar basıncı: (20 °C) de 644 mmHg'dır Buharlaştırma basıncının oda ısısında 1 Atm olması nedeniyle standart vaporizatörlerle uygulanamaz. Bunun için özel desfluran vaporizatörü geliştirilmiştir. Desfluranın kan/gaz çözünürlük katsayısı 0.42, beyin/gaz çözünürlük katsayısı 0.54, yağ/gaz çözünürlük katsayısı 18.7'dir. Kan/gaz çözünürlük katsayısının düşüklüğü induksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığını ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar (29-32, 54, 71).

2.10.3. Minimum alveoler konsantrasyon değeri

Minimum alveoler konsantrasyon (MAC); insan veya deney hayvanlarının yarısında, 1 atmosfer basıncında standart bir ağırlı uyarana (cerrahi insizyon gibi) cevapsızlık oluşturan alveoler anestezi konsantrasyonunu tanımlamaktadır. MAC, anestetik ajanın beyin parsiyel basıncının göstergesi olduğundan ve anestezi ajanlarının etkinliğinin karşılaştırılmasına imkan verir (51).

Desfluranın MAC değeri çeşitli deneklerde % 5.7-10 arasında olup insanda oksijen içinde % 6-7.25, % 60 azot protoksit içinde % 4 olarak bulunmuştur (52, 70, 71, 83).

Tablo II. Desfluran'ın yaş ile değişen MAC değerleri.

Yaş	MAC (Desfluran/O ₂)
18-30	% 7.25
31-65	% 6
65 ve üstü	% 5.17

2.10.4. Metabolizması

Desfluran kimyasal olarak stabil bir bileşiktir. Degradasyon ve toksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğu için desfluran'ın degradasyona direnci bu ilacın güvenilirliğinin göstergesidir. Desfluran, kurutulmuş CO₂ absorbanları (özellikle baryum hidroksit laym) tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbon monoksit (CO) parçalanır. Burada kullanılan absorbanın tipi, ısısı ve kuruluğu da CO oluşumunu ile doğrudan etkilemektedir.

CO oluşumunun, bazik ortamda ajanın yıkımına bağlı olduğu savunulmaktadır. Ayrıca sodalime ile çok uzun süreli temasında düşük miktarlarda fluoroform ortaya çıkmaktadır (CHF₃) (33, 53, 61, 70).

Karaciğerinde metabolizması sonucu oluşan florid ölçülmeyecek derecede azdır. İzofluranda ölçülenin 1/15'inden daha az triflorasetata dönüşür. Desfluran kullanımından sonra hiç hepato ve nefrotoksisite bildirilmemiştir.

Desfluran düşük doku çözünürlüğü sayesinde daha hızlı vücuttan atılır. Eliminasyonu sırasında, alveoler konsantrasyonu izoflurana oranla daha hızlı düşer (53, 61, 70).

2.10.5. Sistemlere etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Desfluranın insanda kontrollü ventilasyon sırasında 0.83 ile 1.66 MAC arasındaki değerleri kardiyovasküler fonksiyon ve miyokardiyal kontraksiyon üzerinde doza bağlı depresyon oluşturur. Santral venöz basınçta ve kalp hızında doza bağlı artış; sistemik vasküler direnç, art yük, atım hacmi ve ortalama arteryel basınçta düşme gözlenir. Sol ventrikül atım hacminin azalmasına rağmen kalp debisi sabit tutulur. Desfluran anestezi süresinin artması (> 7 h) durumunda tolerans gelişimine bağlı olarak, kardiyovasküler depresyon etkileri daha da azalır. Desfluran koroner steal sendromuna neden olmaz (71).

Solunum sistemi üzerine etkileri: Desfluran doza bağımlı olarak tidal volümde düşme ve buna bağlı solunum frekansında artmaya neden olur. Desfluran ventilasyon hızındaki artmaya rağmen, dakika volümü ve alveoler ventilasyonu azaltır. Doza bağlı olarak diğer etkileri şunlardır;

- PaCO₂ artması,
- CO₂'e olan ventilasyon cevabında azalma,
- İntrapulmoner şant oranının artması,
- Ölü boşluk ventilasyonunun tidal ventilasyona olan oranının artması (69).

Keskin kokusu ve hava yolu irritasyonu desfluran indüksiyonu sırasında tükürük salgılamında artma, nefesin tutulması, öksürük ve laringospazm ile kendini gösterir (31).

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Diğer inhalasyon anestezikler gibi desfluran serebral damarları direkt olarak genişleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımını ve intrakranial basıncı artırır. Desfluran ile oluşturulan hipotansiyon sırasında metabolik gereksinimler için yeterli perfüzyon sağlanır (29, 69).

Elektroensefalografi (EEG) üzerindeki etkileri isofluran ile benzerdir. Desfluran kullanımı ile oluşan epileptik aktivite rapor edilmemiştir (31).

Diğer etkileri: Desfluran doza bağlı olarak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Desfluran kullanımı ile gelişen nefrotoksisite bildirilmemiştir.

Desfluran karaciğer fonksiyon testlerini etkilemez. Karaciğer kan akımını azaltır. Diğer ilaçların klirensini etkileyebilir.

Desfluran, nöromusküler fonksiyonları deprese eder. Trakeal entübasyon için yeterli kas gevşemesi sağlar. Desfluran da diğer volatil ajanlar gibi kas gevşeticilerin etkisini artırmaktadır (17, 29-32).

2.11. AZOT PROTOKSİT (Nitroz oksit, N₂O)

2.11.1. Tarihçesi

Günümüzde kullanılan en eski anesteziktir. İlk defa 1800 yılında Humprey Davy tarafından analjezik ve öforik özelliği tanımlanmıştır (49, 53, 61).

2.11.2. Fizikokimyasal özellikleri

Renksiz, kokusuz özelliktedir. Anestezide kullanılan tek inorganik yapıdaki gazdır. İnhalasyon anesteziklerinden farklı olarak oda ısısında gaz halindedir.

Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı etkileri naloksan ile bloke olmakla birlikte anestezik ve analjezik özelliğinin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olması ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Kan/gaz partiyon katsayısı düşük olduğundan alımı ve eliminasyonu diğer inhalasyon anesteziklerine göre daha hızlıdır. Vücuttan ekshalasyon yolu ile atılmaktadır. Küçük bir kısmı deri yoluyla dışarıya diffüze olur. Gastrointestinal yolda anaerobik bakteriler tarafından redüktif metabolizmayla oluşan, biyotransformasyon %0.01'den daha azdır.

Vitamin B₁₂'deki kobalt atomunu geriye dönüşüz olarak okside ettiğinden vitamin B₁₂'ye bağlı enzimleri de inhibe eder. Bu enzimler myelin formasyonu için gerekli olan metionin sentetaz ve DNA sentezi için gerekli olan timidilat sentetaz'dır (49, 53, 61).

2.11.5. Sistemlere etkileri

Kardiovasküler sistem üzerine etkileri: Hafif derecede miyokard depresyonu yapar. Sempatik sinir sistemini stimüle etmesi bu etkisini maskeleymektedir. Kalp hızı ve arteryel kan basıncında önemli bir değişiklik yapmaz.

Solunum sistemi üzerine etkileri: Solunum sistemini deprese etmekle birlikte , bir etkisi diğer inhalasyon anesteziğine göre daha azdır. Tidal volüm ve solunum sayısı azalır.

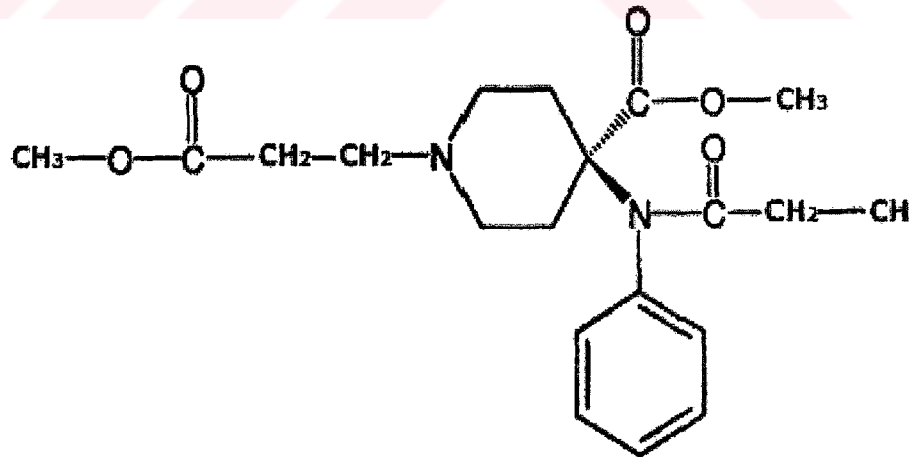
Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Serebral kan akımının artmasına bağlı intrakranial basınç ve serebral oksijen tüketimi artar.

Diğer etkileri: Diğer inhaler ajanların aksine kas gevşemesi yapmaz. Renal vasküler rezistansı artırarak böbrek kan akımını azaltır (49, 53, 61)

2.12. REMİFENTANİL

2.12.1. Fizikokimyasal özellikleri

Yeni bir sentetik piperidin türevidir, 3-(4-metoksikarbonil-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir (Şekil 4). Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofize toz şeklinde üretilip muhafaza edilir. Remifentanil selektif μ reseptör agonistidir. Naloksan remifentanilin etkilerini yarışmalı bir şekilde antagonize eder. Reseptör aktivasyonu, nosiseptif nöronlardan presinaptik eksitator nörotransmitterlerin (örn. asetilkolin, substans P) salınımını ve postsinaptik cevabı inhibe ederek analjezik etki oluşturur. Bu nöromodülasyon için selüler mekanizma ile cAMP salınımını azaltarak potasyum ve kalsiyum iyonu iletimindeki değişikliklere neden olur (25, 38).



Şekil 4. Remifentanilin kimyasal yapısı.

2.12.2. Metabolizması

Eliminasyon yarı ömrü 10 dakikadan az, çok kısa etkili bir opioid olan remifentanil tek ester yapılı olup iki şekilde metabolize olur. Minör metaboliti N-dealkilasyon yolu ile oluşan

GI-94219'dur. Major metaboliti, nonspesifik plazma ve doku esterazları ile ekstrahepatik hidrolize olarak oluşan karboksilik asit metaboliti remifentanil asittir (GI-90291). Spesifik plazma esterazları tarafından hidrolize olmadıklarından psödokolinesteraz (butirilkolinesteraz) aktivitesinin azaldığı durumlarda veya antikolinerjik ilaç kullanımında doz ayarlanması gerekmez. Remifentanilin ana metaboliti renal yolla atılır ve ana bileşikten binlerce defa daha az potenttir ve farkedilebilir bir opioid etki oluşturmaz. Ağır karaciğer hastalıkları dahi, remifentanilin farmakokinetik veya farmakodinamik özelliklerini etkilemez. Remifentanilin, plazma ile etkide bulunduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrü ($t_{1/2k_{e0}} = 1-1,5$ dakika) kısadır. Bu kısa $t_{1/2k_{e0}}$, hızlı yeniden dağılımla birlikte bolus uygulamadan sonra etkinin doruğa erişme süresinin 1,5 dakika olmasına neden olmaktadır (25, 28, 37, 38, 88, 89).

Biyotransformasyonunun hızlı ve tam olması, remifentanil infüzyon süresinin uyanma zamanına etkisini çok azaltır. Context-sensitive half time (koşullara duyarlı yarılanma ömrü); infüzyonun sonlandırılmasından sonra plazma ilaç konsantrasyonunun % 50'sine inmesi için gereken süredir. Bu remifentanilde infüzyonun devam ettiği süreden bağımsız olarak üç dakikadır. Tekrarlanan bolus dozları veya uzayan infüzyonlarının ilaç birikimine neden olmaması kullanılmakta olan diğer opioidlerden farklı olarak remifentanili gününbirlik cerrahide ve fast-track anestezide avantajlı kılar. Remifentanilin terminal yarılanma ömrü 8,8-40 dakika iken toplam klirensi $40-60 \text{ ml.dk}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($2,2-3,8 \text{ L.dk}^{-1}$)'dir (27, 61).

2.12.3. Spinal kullanım

Remifentanilin yapısında bulunan glisin spinal kullanımını etkilemektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında glisin nörötransmitter inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (27).

2.12.4. Sistemlere etkileri

Kardiovasküler sistem üzerine etkileri: Remifentanilin hemodinamik etkileri diğer opioidlerle benzerdir. Doza bağımlı olarak kalp atım hızı, kan basıncını ve kardiyak outputu düşürür. Bu etkilerin santral olarak vagal sinirin aktivitesinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kardiyak kontraktiletiyi deprese etmez. Remifentanil $\leq 5 \mu\text{gkg}^{-1}$ 'lık dozlarda histamin salınımına yol açmaz. Histamin salınımı yavaş infüzyon, yeterli intravasküler volüm ile azaltılabilir. Açık kalp cerrahisinde hızlı ekstübasyona izin verdiğinden dolayı TİVA tekniğinde fentanilin yerini almıştır (38, 61).

Solunum sistemi üzerine etkileri: Remifentanil doza bağımlı solunum depresyonuna neden olur. Remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonunun derecesi yalnızca doza bağlı değil, yaş, genel durum ve ağrı gibi çok sayıda etkene bağlıdır. Etki süresinin kısa olmasından dolayı solunum depresyonu kısa sürelidir (16).

Diğer opioidlerde olduğu gibi remifentanilde, doza bağlı olarak kas rijiditesi insidansını ve şiddetini arttırmaktadır. Ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine yol açabilmektedir. Bir dakikada verilen $<2 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'lık dozlarda rijiditede gelişimi bildirilmemiştir (16).

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Remifentanilin SSS etkisi diğer opioidlerle benzerdir. Serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltır. Serebral oksijen tüketimi üzerine etkisi yoktur. Remifentanil kullanımı ile gelişen nöbet aktivitesi bildirilmemiştir (16).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra, ASA I ve ASA II risk grubuna giren, yaşları 18-70 arasında değişen, elektif jinekolojik laparotomi ameliyatı geçirecek 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Akciğer hastalığı (kronik obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri, kollagen doku hastalığı vb.), metabolik bozukluk, hepatik, renal yetmezlik ve sigara alışkanlığı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm hastalara premedikasyon amacı ile ameliyattan 40 dakika (dk) önce 0.1 mg kg⁻¹ midazolam intramusküler (im) uygulandı. Ameliyat öncesi antekübital veya el üstü venlerine 18-20 G intravenöz kanül ile damar yolu açılarak 10 mL kg⁻¹ % 0.9 NaCl solüsyonu infüzyonuna başlandı. Hastalara standart D II derivasyonundan elektrokardiografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), transdermal oksijen saturasyonu (SpO₂), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), endtidal CO₂ (ETCO₂) ve özefajiyal ısı monitörizasyonu yapıldı (Datex - Engstrom AS/3 monitör, Helsinki, Finland). Nöromüsküler iletim akselerasyon yöntemi ile ulnar sinir trasesi üzerine elektrotlar yerleştirilerek aynı monitörden izlendi. Veriler anestezi öncesi, anestezi indüksiyonu ve entübasyon sonrası daha sonra ameliyat süresince 5 dk' da bir olmak üzere kaydedildi.

El arteriyel dolaşımını değerlendiren Allen testinin yapılmasından sonra lokal anestezi altında serum takılmayan koldaki radyal artere 18 G arteriyel kanül yerleştirildi.

Hastalara yaklaşık 3 dk boyunca 4L/dk oksijen solutulduktan sonra, anestezi indüksiyonu 1 µg kg⁻¹ remifentanil, 2 mg kg⁻¹ propofol ve 0.1 mg kg⁻¹ vekuronyum iv verilerek sağlandı. Endotrakeal entübasyon sonrası hastalar anestezi idamesine göre rastgele 3 gruba ayrıldı. Grup I'de, % 5-8 desfluran + 3L/dk N₂O + 2L/dk O₂, Grup II'de, % 5-8 desfluran + 3L/dk hava + 2L/dk O₂ + 0.25 µg kg⁻¹dk⁻¹ remifentanil infüzyonu ile anestezi sürdürüldü. Grup III'de, anestezi idamesinde 10 mg kg⁻¹h⁻¹ dozunda başlanan propofol infüzyonu (Abbott life care pump), 10 dakikalık periyodlar halinde 8 ve 6 mg kg⁻¹ h⁻¹ dozlarında olacak şekilde azaltıldı. Propofol infüzyonuna ilave olarak 0.25 µg kg⁻¹dk⁻¹ dozunda remifentanil infüzyonu yapıldı. Ayrıca hastalar 3L/dk hava + 2L/dk O₂ ile solutuldu. Yetersiz anestezi belirtisi olduğunda (KAH ve OAB'da bazal değerlerin % 20 üzerinde bir artış olduğunda ya da hastada hareket etme, göz yaşarması, çiğneme gibi etkiler gözlemlendiğinde) grup III'te remifentanil infüzyon hızında 0.1 µg kg⁻¹dk⁻¹'lık ilave bir artış yapıldı. Ardışık infüzyon hızı artırılması işlemleri en az 2 dakikalık aralıklarla yapıldı.

Yetersiz anestezi devam ediyorsa, propofol infüzyonu $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ artırıldı. KAH ve OAB da anestezi öncesi bazal değerlere göre % 20 lik bir azalma durumunda 10 ml kg^{-1} 'dan izotonik verildi. Eğer hipotansiyon devam ederse, remifentanil infüzyon hızı % 50 azaltıldı. Hala hipotansiyon kontrol edilememiş ise, hipotansiyon düzelineye kadar propofol infüzyonu $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ azaltıldı ya da tamamen kesildi.

Tüm gruplarda ETCO_2 30-40 mmHg aralığında olacak şekilde mekanik ventilasyon (Mod; IPPV, solunum sayısı; 12-15 /dk, tidal volüm; 10 mL kg^{-1} , İ/E: 1/2) uygulandı.

Nöromusküler iletimde % 30 derlenme sağlandığı zaman 0.025 mg kg^{-1} vekuronyum iv bolus olarak uygulandı.

Oksidatif stres cevabı değerlendirmek için eş zamanlı olarak arteriyel kan ve bronkoalveoler lavaj (BAL) örnekleri alındı. BAL örnekleri endotrakeal tüp içinden 20 mL steril salin verildikten sonra bronkoalveoler lavaj kateteri (Combicath, Plastimed, France) yardımı ile elde edildi.

Arteriyel kan ve BAL örnekleri anestezi indüksiyonundan sonra, cerrahi kesiden sonra, ameliyat yarılandıktan ve cerrahi işlem bittikten sonra olmak üzere 4 defa alındı. Bu örneklerde malonildialdehid (MDA), total antioksidan kapasite (TAOK), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz (GSH Px) değerlerine bakıldı.

3.1.ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI VE ÖLÇÜMÜ

Alınan kanlar heparinli tüplere aktarıldı. Heparinize tüpler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve plazması MDA çalışılması için $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ ' de muhafaza edildi. Plazmanın alınmasından sonra heparinize tüplerde geriye kalan eritrositler, % 0.9 NaCl solüsyonu ile 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek 3 kez yıkandı. Elde edilen saf eritrosit paketi, GSH-Px, SOD enzim aktiviteleri düzeyleri ölçümü için $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ ' de çalışma tarihine kadar muhafaza edildi. BAL örnekleri düz kan tüplerine aktarıldı 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi süpernatanı MDA ve TAOK çalışılması için $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ ' de muhafaza edildi.

Plazma ve BAL örneklerinde lipid peroksidasyonu Jain ve arkadaşlarının metoduyla Jasco V-530 UV-VIS Spektrofotometre cihazında manuel çalışılarak ölçüldü (62).

BAL örneklerinde TAOK Erel yöntemi ile ölçüldü (35).

Eritrositlerde SOD aktivitesi ise Randox Lab. Ransod[®] ticari kiti kullanılarak ölçüldü. GSH-Px aktivitesi; Paglia ve Valentine yöntemine dayanan Randox Lab. Ransel[®] ticari kiti kullanılarak ölçüldü.

SOD, GSH-Px, TAOK testlerinin ölçümünde Abbott aeroset biyokimya otoanalizör cihazı kullanıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.5 paket programı ile (SPSS for Windows, 11.5, SPSS Inc., USA) One way ANOVA testini takiben post-hoc testlerden Tukey HSD testi kullanılarak yapıldı.

Tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesinde Systat Analysis of Variance Estimate model tekrarlı ölçüm analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Gruplar demografik özellikleri açısından benzerdi. Yaş, cinsiyet, ağırlık, operasyon süresi ve anestezi süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo III).

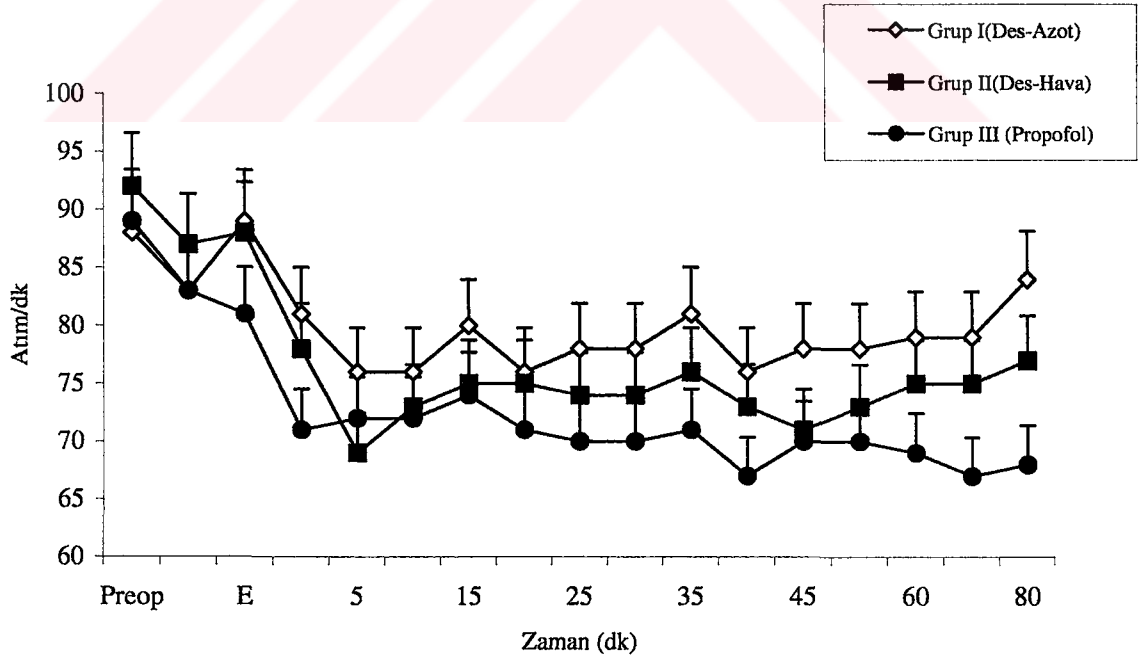
Tablo III. Demografik özellikleri (Ort \pm SS)

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)	
Ağırlık (kg)	67 \pm 8.15	68 \pm 11.75	69 \pm 9.25	$p>0.05$
Yaş (yıl)	51 \pm 11.56	50 \pm 9.30	45 \pm 6.72	$p>0.05$

4.2. HEMODİNAMİK DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.2.1 Kalp atım hızı

Kalp atım hızı (KAH) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 5).

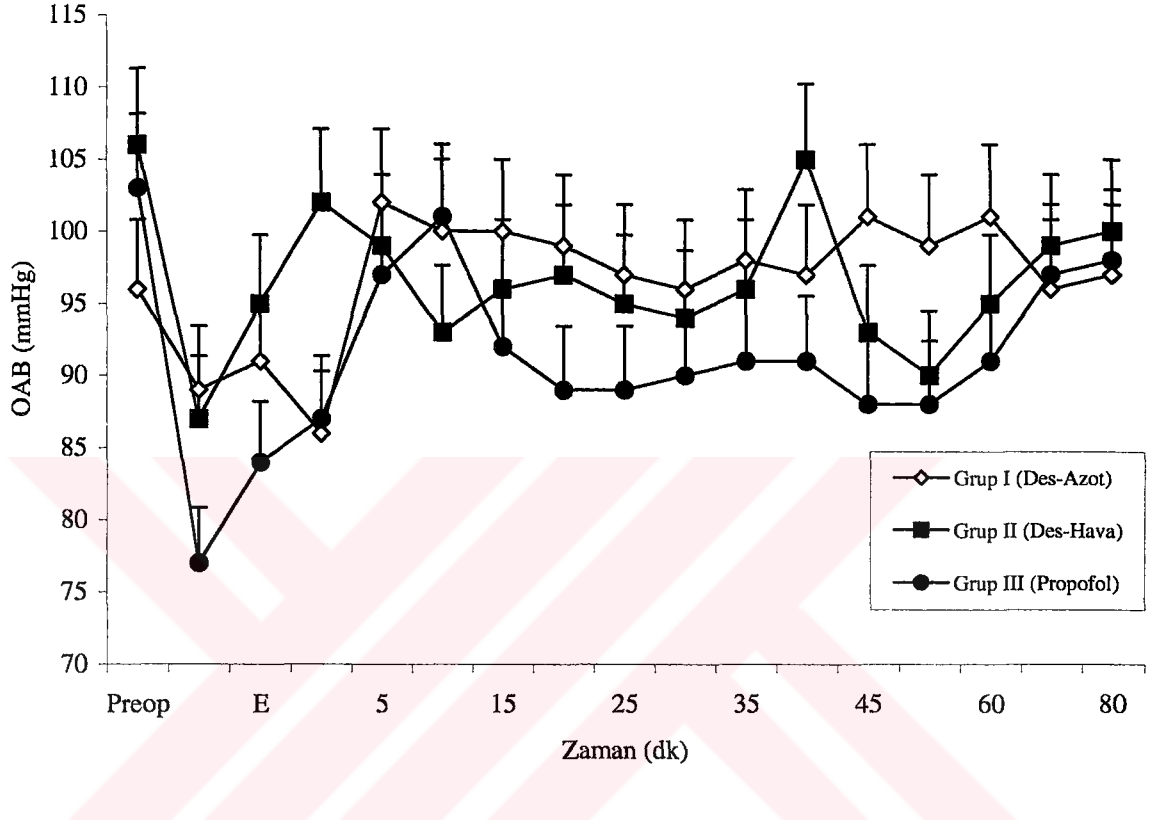


Preop: Operasyon öncesi, E: Entübasyon sonrası,

Şekil 5. Grupların KAH değerleri.

4.2.2. Ortalama arter basıncı

Ortalama arter basıncı (OAB) değerleri açısından gruplar arasında, anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 6).



Preop:Operasyon öncesi, E: Entübasyon sonrası,

Şekil 6. Grupların OAB değerleri.

4.3. TRANSDERMAL OKSİJEN SATURASYONU

Oksijen saturasyon (SpO₂) değerleri bakımından, gruplar arasında, karşılaştırma yapıldığı zaman istatistiksel bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo IV).

Tablo IV. Grupların SpO₂ değerleri (Ort ± SS).

SpO ₂ (%)	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)
Pre	97 ± 2.29	97 ± 1.55	97 ± 1.56
İ	98 ± 1.11	98 ± 0.84	98 ± 1.24
E	97 ± 0.99	98 ± 0.51	98 ± 0.51
İS	97 ± 0.82	98 ± 0.81	98 ± 0.45
5	98 ± 0.75	98 ± 0.91	98 ± 0.37
10	97 ± 1.08	98 ± 0.98	98 ± 0.59
15	98 ± 0.94	98 ± 0.89	98 ± 0.59
20	97 ± 0.88	98 ± 0.96	98 ± 0.97
25	97 ± 0.79	98 ± 0.97	98 ± 0.81
30	98 ± 0.61	98 ± 1.12	98 ± 0.74
35	97 ± 0.72	98 ± 1.06	98 ± 0.59
40	98 ± 0.59	98 ± 0.70	99 ± 0.37
45	97 ± 0.67	98 ± 0.77	98 ± 0.25
50	98 ± 0.79	98 ± 1.05	98 ± 0.25
60	97 ± 0.74	97 ± 0.68	98 ± 0.52
70	98 ± 0.66	97 ± 0.60	98 ± 0.28
80	98 ± 1.00	98 ± 1.00	99 ± 0.35

Pre: Operasyon öncesi, İ: İndüksiyon sonrası, E: Entübasyon sonrası, İS: İnsizyon sonrası

4.4. VÜCUT SICAKLIĞI

Gruplar arasında, karşılaştırma yapıldığı zaman vücut sıcaklık değerleri bakımından istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (TabloV).

Tablo V. Grupların vücut sıcaklık değerleri (Ort \pm SS).

Sıcaklık (°C)	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)
Pre	36 \pm 0.42	36 \pm 0.40	36 \pm 0.31
İ	36 \pm 0.33	36 \pm 0.41	36 \pm 0.28
E	36 \pm 0.50	37 \pm 0.38	36 \pm 0.26
İS	36 \pm 0.46	37 \pm 0.30	36 \pm 0.19
5	36 \pm 0.48	37 \pm 0.24	36 \pm 0.22
10	36 \pm 0.48	36 \pm 0.25	36 \pm 0.21
15	36 \pm 0.45	36 \pm 0.32	36 \pm 0.25
20	36 \pm 0.47	36 \pm 0.30	36 \pm 0.28
25	36 \pm 0.43	36 \pm 0.27	36 \pm 0.24
30	36 \pm 0.35	36 \pm 0.29	36 \pm 0.26
35	36 \pm 0.38	36 \pm 0.27	36 \pm 0.27
40	36 \pm 0.35	36 \pm 0.27	36 \pm 0.30
45	36 \pm 0.36	36 \pm 0.27	36 \pm 0.30
50	36 \pm 0.35	36 \pm 0.26	36 \pm 0.28
60	36 \pm 0.36	36 \pm 0.29	36 \pm 0.26
70	36 \pm 0.41	36 \pm 0.24	36 \pm 0.27
80	36 \pm 0.42	36 \pm 0.21	36 \pm 0.36

Pre:Operasyon öncesi, İ: İndüksiyon sonrası, E: Entübasyon sonrası, İS: İnsizyon sonrası

4.5. ENDTİDAL KARBONDİOKSİT

Endtidal karbondioksit ($ETCO_2$) değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo VI).

Tablo VI. Grupların $ETCO_2$ değerleri (Ort \pm SS).

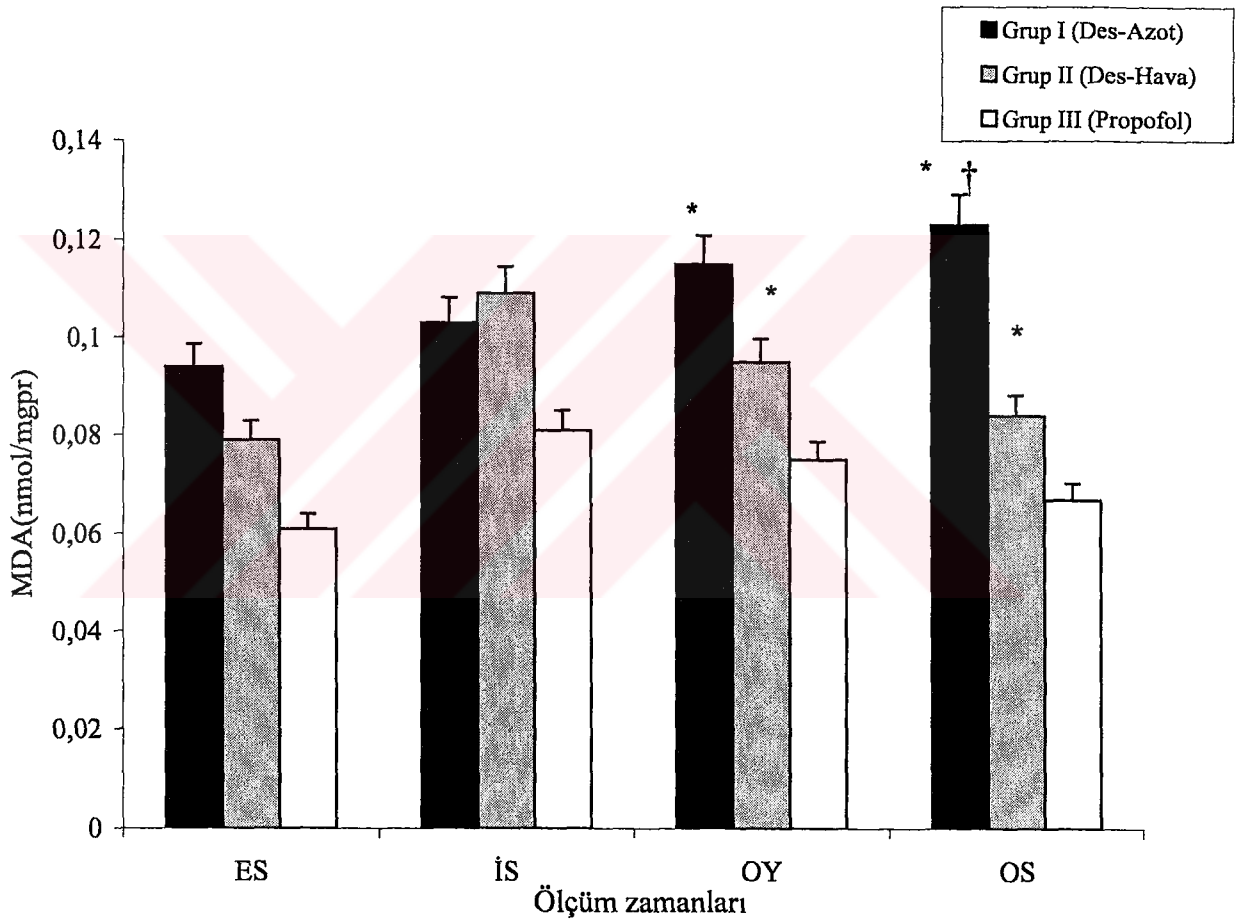
$ETCO_2$	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)
E	28 \pm 5.53	26 \pm 5.55	27 \pm 4.13
İS	28 \pm 4.95	28 \pm 5.96	25 \pm 4.03
5	28 \pm 4.10	25 \pm 4.19	26 \pm 2.74
10	28 \pm 4.80	27 \pm 5.58	26 \pm 3.35
15	26 \pm 4.10	26 \pm 4.19	26 \pm 2.74
20	26 \pm 4.80	27 \pm 5.58	25 \pm 3.35
25	27 \pm 5.36	27 \pm 5.50	24 \pm 3.07
30	27 \pm 4.01	27 \pm 6.31	25 \pm 3.35
35	27 \pm 4.19	27 \pm 6.20	24 \pm 2.61
40	27 \pm 4.25	27 \pm 5.61	24 \pm 2.85
45	28 \pm 3.98	26 \pm 5.42	24 \pm 2.28
50	28 \pm 5.27	27 \pm 5.43	24 \pm 2.73
60	27 \pm 5.61	27 \pm 3.65	24 \pm 3.80
70	26 \pm 4.19	27 \pm 4.03	25 \pm 4.02
80	26 \pm 5.83	27 \pm 4.41	26 \pm 4.27

E:Entübasyon sonrası, İS: İnsizyon sonrası

4.6. BRONKOALVEOLER LAVAJ ÖRNEKLERİ

Grupların malonildialdehid değerleri karşılaştırıldığı zaman, I. ve II. grupta operasyonun yarısı ve sonunda ölçülen değerler, III.grubun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 7).

Operasyon bitiminde I. grupta ölçülen MDA değerinin entübasyon sonrası değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ($p<0.05$). MDA değerlerinde II. ve III. gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 7).



ES: Entübasyon sonrası, İS: İnsizyon sonrası, OY: Operasyon yarısı OS: Operasyon sonu

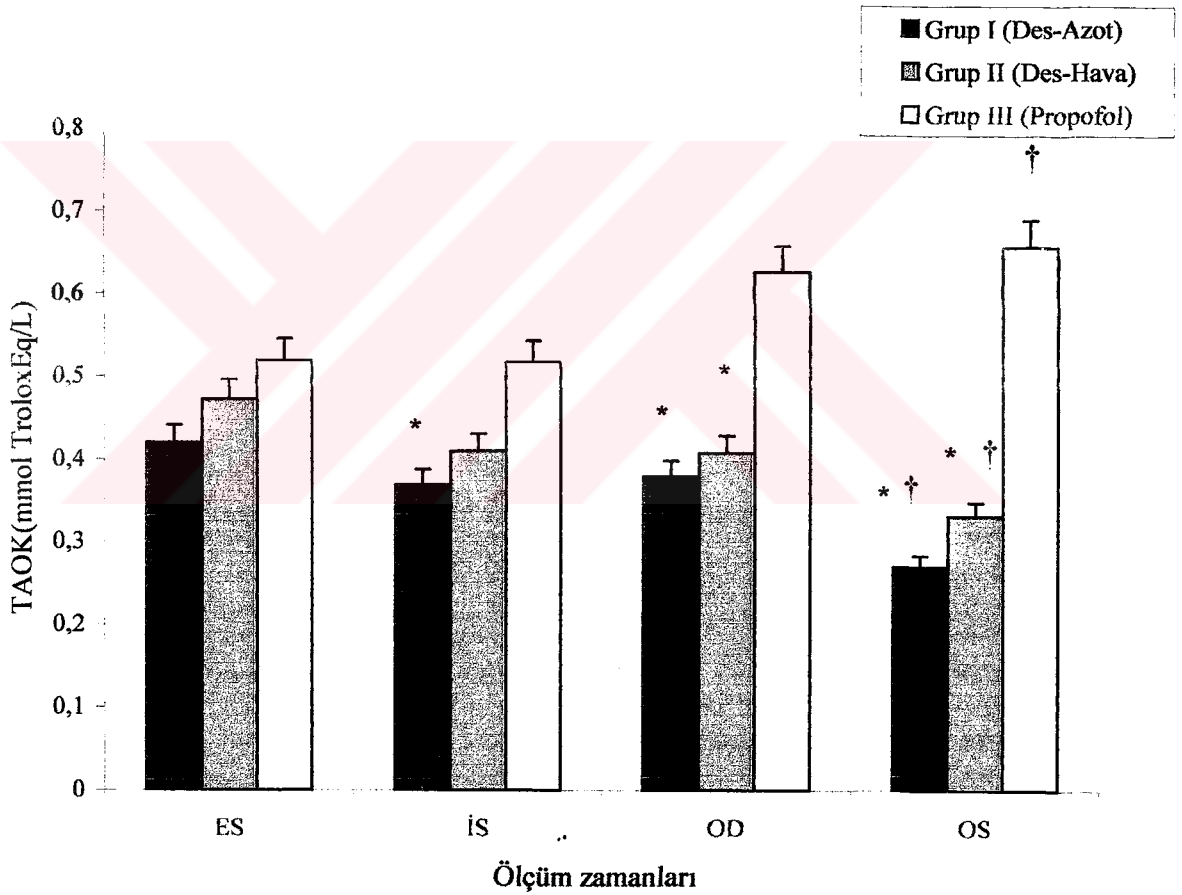
*($p<0.05$) Grup III ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

†($p<0.05$) ES ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

Şekil 7. Gruplara göre BAL örneklerinde MDA değerleri.

Gruplar arasında TAOK değerleri için yapılan karşılaştırmada, I. grupta insizyon sonu, operasyon yarısı ve sonunda ölçülen değerler, III.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Operasyon yarısı ve operasyon sonunda II. grupta lülen TAOK değerleri de, III. gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$)(şekil 8).

Operasyon sonunda I. ve II. grupta lülen TAOK değerleri; entübasyon sonrası ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Buna karşılık III. grupta operasyon sonunda lülen TAOK değerlerinde entübasyon sonrası ölçülen değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmalar gözlendi ($p<0.05$)(şekil 8).



ES: Entübasyon sonrası, IS: İnsizyon sonrası, OY: Operasyon yarısı OS: Operasyon sonu

*($p<0.05$) Grup III ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık.

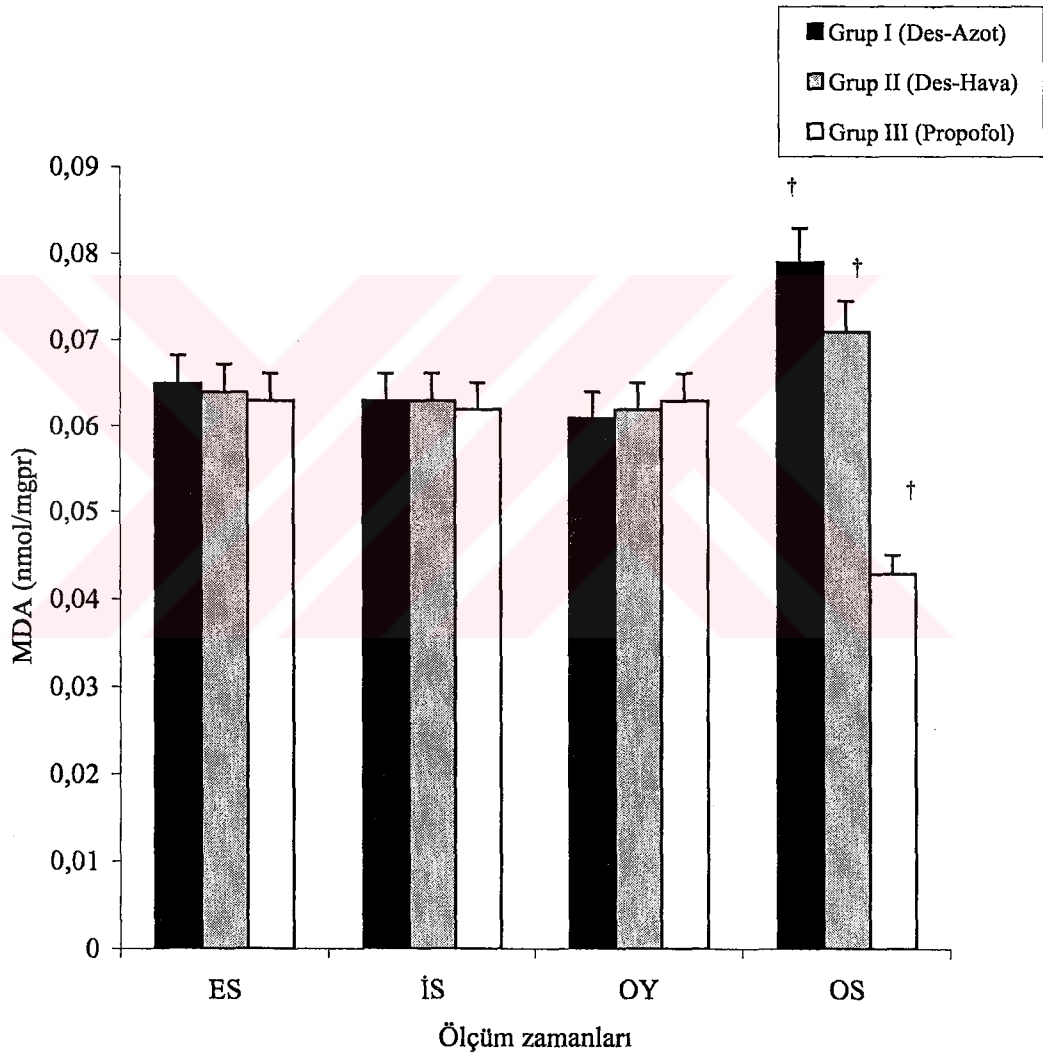
†($p<0.05$) ES ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

şekil 8. Gruplara göre BAL rneklelerinde TAOK değerleri.

4.7. PLAZMA ÖRNEKLERİ

Malonildialdehid değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Operasyon sonunda I. ve II. grupta ölçülen MDA değerlerinde entübasyon sonrası ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artma gözlemlendi ($p<0.05$). Buna karşılık III. grupta operasyon bitiminde ölçülen MDA değeri entübasyon sonrası ölçülen değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$) (Şekil 9).



ES: Entübasyon sonrası, İS: İnsizyon sonrası, OY: Operasyon yarısı OS: Operasyon sonu

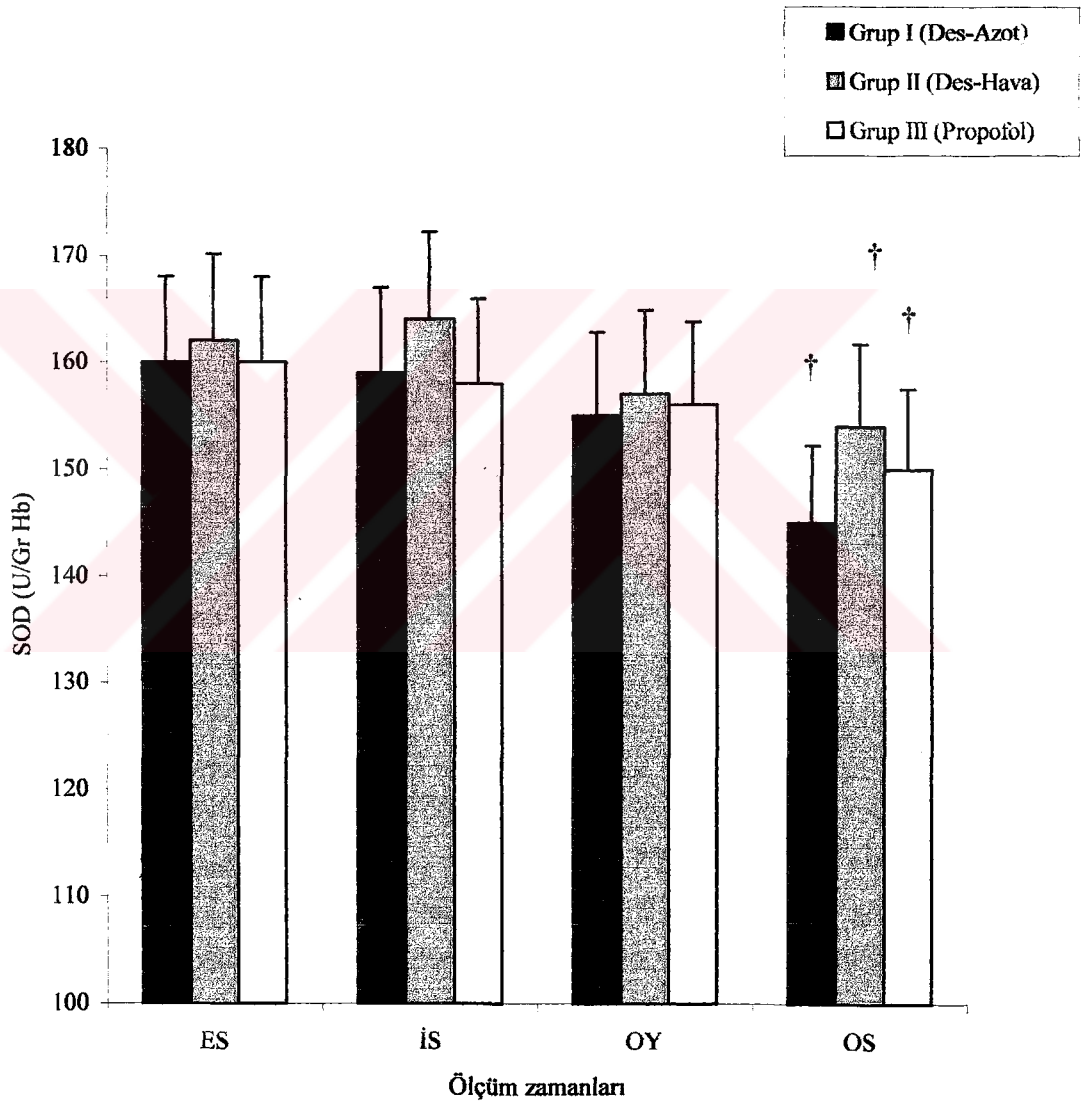
†($p<0.05$) ES ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

Şekil 9. Gruplara göre plazma örneklerinde MDA değerleri.

4.8. ERİTROSİT ÖRNEKLERİ

Süperoksit dismutaz değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Operasyon sonunda ölçülen SOD değerleri entübasyon sonrası değerleriyle karşılaştırıldığında I., II. ve III. gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmeler gözlemlendi ($p<0.05$)(Şekil 10).



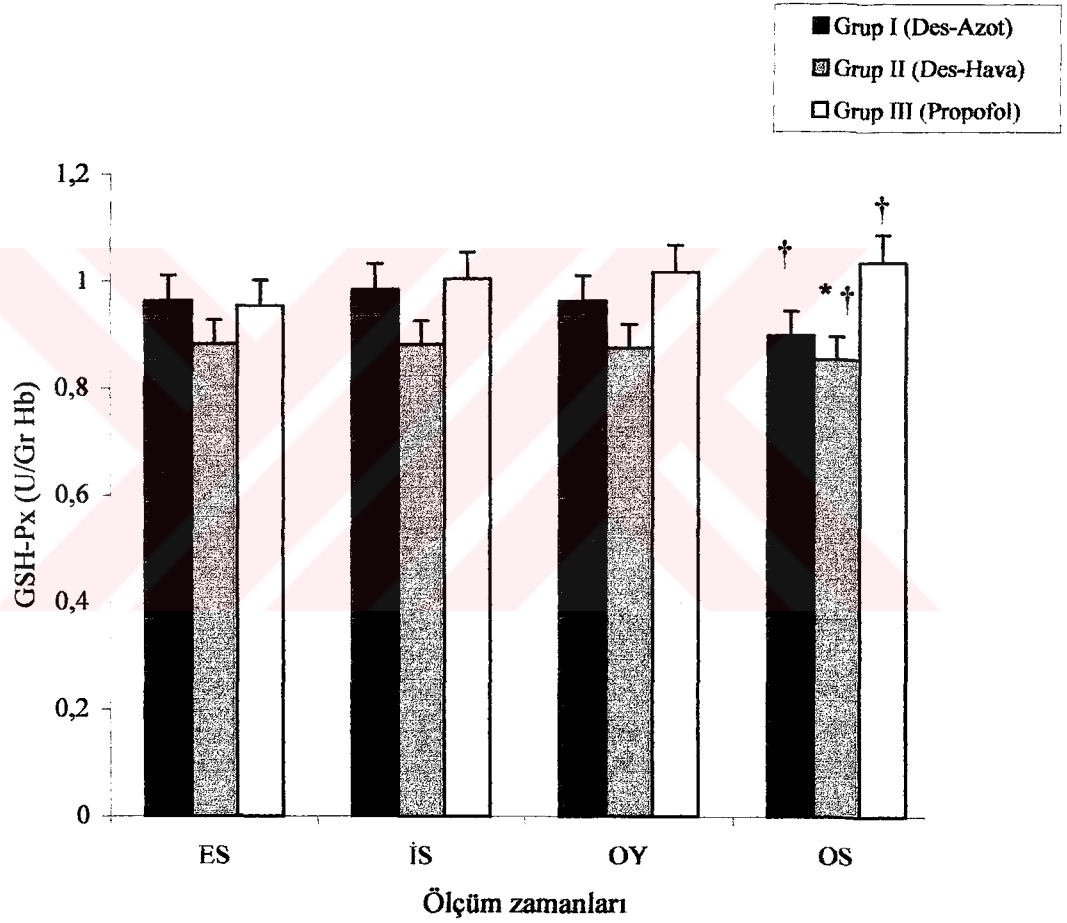
ES: Entübasyon sonrası, İS: İnsizyon sonrası, OY: Operasyon yarısı OS: Operasyon sonu

†($p<0.05$) ES ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

Şekil 10. Gruplara göre eritrosit örneklerinde SOD değerleri

Glutasyon peroksidaz değerlerinin yapılan gruplar arası karşılaştırmasında; II. grupta operasyon sonunda ölçülen GSH-Px değeri III.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p<0.05$)(Şekil 11).

Operasyon sonunda ölçülen GSH-Px değerleri I. ve II. grupta entübasyon sonrası değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Buna karşılık III. grupta operasyon sonunda ölçülen GSH-Px değerlerinde entübasyon sonrası ölçülen değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artma gözlemlendi ($p<0.05$) (Şekil 11).



ES: Entübasyon sonrası, İS: İnsizyon sonrası, OY: Operasyon yarısı OS: Operasyon sonu

*($p<0.05$) Grup III ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık.

†($p<0.05$) ES ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık

Şekil 11. Gruplara göre eritrosit örneklerinde GSH-Px değerleri.

5. TARTIŞMA

Antioksidan sistemler normalde bir bütünlük içinde çalışarak, hücreyi serbest oksijen radikallerinin toksik hasarına karşı korurlar. Bunu, organizmadaki oksidan ve antioksidan sistemleri denge halinde tutarak sağlarlar. Bu dengenin antioksidan kapasite aleyhine bozulduğu durumlarda, lökositler tarafından inflamatuvar mediatörler ve serbest oksijen radikalleri üretilir. Bunlar da hücre membranında lipid peroksidasyonu oluşturarak hücre hasarına ve hastalıkların ortaya çıkmasına neden olurlar (5, 10, 20).

Genel anestezi uygulamasında hedef, anesteziyi etkin bir şekilde oluştururken organizmaya zarar verecek koşulları en alt düzeye çekmek olmalıdır. Bu amaca uygun ideal anestezi madde, kimyasal olarak saf ve stabil olmalıdır. Etkisi hızlı başlayıp hızlı sonlanmalı, uygulama sırasında ve sonrasında yaşamsal fonksiyonlar üzerinde istenmeyen etki oluşturmamalıdır. Oysa genel anesteziye kullanılmakta olan anestezi maddeler ve anestezi süresi, cerrahi travmanın oluşturduğu stresle birlikte, vücudun immünolojik ve antioksidan savunma sistemlerini bozan önemli faktörlerdendirler (42, 53 62, 63).

İnhalasyon anesteziyelerinin mekanik ventilasyon sırasında bronkopulmoner lavajda proinflamatuvar sitokinleri ve serbest radikal oluşumunu artırdığı bilinmektedir. Ayrıca deneysel çalışmalarla, inhalasyon anesteziyelerin alveoler makrofajların sitotoksik kapasite ve fagositoz yanıtını baskılayıcı etkileri de gösterilmiştir. (62, 64, 65).

Desfluran klinik kullanıma son yıllarda giren inhalasyon anesteziğidir. Kan ve dokulardaki çözünürlüğü düşük olduğundan hızlı indüksiyon, yağda eriyebilirliği düşük olduğu için de çabuk derlenme sağlar. Bu yapısıyla desfluranın, ideal anestezi maddede bulunması gereken özelliklere sahip olduğu söylenebilir. Fakat desfluranla yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla pulmoner alveolo-kapiller membranlarda oksidatif strese bağlı doku hasarına yol açtığı ileri sürülmektedir (64, 66).

Propofol genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde yaygın olarak kullanılan iv anestezi ajandır. Kimyasal olarak fenol tabanlı radikal temizleyicilerden bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve endojen antioksidan olan α - tokoferole (E vitamini) moleküller olarak benzediğinden *in vitro* çalışmalarda antioksidan etkisi olduğu ve bu etkinin anestezi konsantrasyonlarda olduğu bildirilmektedir (67, 68).

Oksidatif strese maruz kalan hücrelerde meydana gelen serbest radikaller, hücrenin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerini etkileyerek oksidatif hasar meydana getirirler. Bunlar arasında lipidler en hassas grup olduğu için membrandaki

kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek zincir reaksiyonu şeklinde peroksidasyon ürünlerini oluştururlar. Son ürün olarak meydana gelenlerden biri olan MDA, lipid peroksidasyonu hakkında bilgi verir (2, 3, 10.).

Şunu belirtmek gerekir ki; MDA, lipid peroksidasyonunun spesifik ve kantitatif bir göstergesi olmayıp lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi bir korelasyon gösterir. Çünkü lipid peroksidasyonuyla meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle BAL ve plazma çalışmalarımızda oksidatif stresin göstergesi olarak lipid peroksidasyonunu ön planda ele aldık (26, 69).

Çalışmamızda propofolün BAL örneklerinde MDA değerlerini azalttığı buna karşılık desfluranın da artışa neden olduğu gözlemlendi. Bilindiği gibi propofolün moleküler yapısı E vitamini ile benzerlik göstermektedir. E vitaminin biyolojik olarak en aktif formu α -tokoferoldür ve biyolojik membranlar içinde bulunan yağda çözünen bir bileşiktir. Ayrıca zincir-kırıcı bir antioksidan özelliği de bulunmaktadır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Propofol bu benzerliğinden dolayı güçlü bir antioksidandır. Propofol grubunda MDA değerinin düşük bulunması direkt olarak propofolün antioksidan özelliği ile ilgilidir (10, 70). Çalışmamızda propofolün antioksidan etkileri operasyonun başlamasından 40 dakika sonra belirginleşti.

Musacchio ve ark (71) propofolün kimyasal olarak butilidat hidroksitoluen (BHT) ve E vitaminine benzediğinden yola çıkarak, radikal temizleyici aktivitesinin olup olmadığını araştırmışlardır. Fare karaciğer mikrozomlarında BHT ve propofolün MDA oluşumunu nasıl etkilediğini değerlendirmişler, karaciğer mikrozomlarında % 50 oranında MDA oluşumunun inhibisyonu için 1.1 $\mu\text{mol/L}$ propofol yeterli iken, 1.6 $\mu\text{mol/L}$ BHT'e ihtiyaç duyulduğu sonucuna varmışlardır. Sonuç olarak propofolün antioksidan potansiyele sahip olabileceğini bildirmişlerdir.

Murphy ve ark (72) yaptıkları *in vitro* çalışmada propofol, E vitamini ve % 10'luk intralipidin antioksidan aktivitelerini karşılaştırmışlar, propofol ve E vitamininin 10^{-6} ve 10^{-5} mol/L konsantrasyonlarında insan plazmasında oldukça anlamlı olarak total radikal antioksidan potansiyeli olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca propofolün, E vitaminine göre lipofilik membranlardan daha hızlı geçip, daha fazla birikebildiğinden dolayı dokuları oksidatif stresten daha iyi koruyabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Murphy ve ark (73) yaptıkları başka bir *in vitro* çalışmada rat karaciğer mikrozomlarında propofol, intralipid ve midazolamın oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmışlar, propofolün anestezik dozlarda (60 dakika infüzyonda daha yüksek) biyolojik olarak belirgin bir antioksidan potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar propofol kullanarak elde ettiğimiz sonuçlarla uyumludur.

Kahraman ve Demiryürek (68) propofolün çeşitli konsantrasyonlarda etki potansiyeli açısından nitrik oksit ve süperoksit radikalleri arasında yer alan oksidan peroksinitritleri temizleme aktivitesini % 10'luk intralipid ile *in vitro* ortamda karşılaştırmışlardır. Propofolün, 1 µmol/L konsantrasyonunda peroksinitrit oluşumunu inhibe etmeye başladığını ve 14 µmol/L konsantrasyonunda ise % 50 inhibisyon gerçekleştirdiğini bildirmektedirler. Peroksinitritin tam inhibisyonu için 1 mmol/L gibi yüksek propofol konsantrasyonu gerektiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak anestezi indüksiyonunda 40-60 µmol/L' lik pik konsantrasyonu ve idamede 10-25 µmol/L konsantrasyonu gereken propofolün *in vivo* olarak kullanımının klinik açıdan peroksinitritlerin önemli rol oynadıkları akut akciğer hasarı gibi durumlarda yararlı olabileceğini bildirmektedirler.

Çalışmamızda 3. grupta yaklaşık 80 dk süresince kullandığımız propofol ile elde ettiğimiz sonuçlar literatürlerde açıklanan sonuçlarla uyumludur (68, 71, 72, 73).

Çalışmamızda desfluran gruplarında MDA değerlerinin artmış bulunması, desfluranın alveoler oksidatif stresi artırmasına bağlı olabilir. Bu sonuç desfluranın alveoler makrofajlarda inflamatuvar ve sitokin yanıtı artırması, pulmoner kapiller geçirgenliği bozması ile açıklanabilir (62, 66).

Johnson ve ark (74) yaptıkları *in vitro* çalışmada klinikte sıkça kullanılan inhalasyon anesteziklerinin pulmoner endotel hücrelerinde oksidatif hasarı artırdığını bulmuşlardır.

Shaveyitz ve ark (75) yaptıkları çalışmada halotanla oksidatif hasar arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Pulmoner hasarı belirlemek için pulmoner kapiller geçirgenlik katsayısı ve araşidonik asit mediatörlerinin üretimini incelemişler, sonuç olarak *ex vivo* koşullarda perfüze edilen ve halotan ile ventile edilen tavşan akciğerlerinde; pulmoner kapiller yatak geçirgenliğinin bozulduğu ve tromboksan A₂ üretiminin arttığını gözlemlemişlerdir.

Allaouchiche ve ark (64) propofol ve desfluranın akciğerlerde oksidatif stres cevaba olan etkilerini araştırmak amacı ile BAL örneklerinde MDA, SOD ve GSH-Px konsantrasyonlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada desfluranın MDA değerlerini anlamlı derecede artırdığı ve GSH-Px değerlerini azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca propofolün MDA değerlerini azalttığı, GSH-Px değerlerini artırdığı, SOD değerlerinde ise gruplarda anlamlı

değişiklik bulunmadığı bildirilmektedir. Bu sonuçlara göre desfluranın alveoler oksidatif stresi arttırdığını buna karşılık propofolün ise antioksidan etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Köksal ve ark (66) sevofluran ve desfluranın lipid peroksidasyonu üzerine olan etkilerini araştırmak amacı ile hastalardan alınan BAL örneklerinde MDA ve SOD değerlerini karşılaştırmışlardır. Desfluran grubunda MDA değerlerinin sevofluran grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, SOD değerlerinde ise anlamlı farklılık gözlenmediği, sonuç olarak desfluranın lipid peroksidasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir.

Desfluranın alveoler oksidatif stres üzerine etkileri ile ilgili belirtilen sonuçlar araştırmamız sonuçları ile uyumludur (64, 66, 74, 75).

Serbest radikallerin uyardığı oksidatif strese karşı antioksidan savunma sistemi bir bütün olarak mücadele eder. Tüm vücuttaki antioksidan durumu değerlendirmek için TAOK ölçümleri yapılmaktadır. Albumin, ürik asit, askorbik asit ve α -tokoferol insan TAOK'nin % 85'inden fazlasını oluşturur (38, 39, 40, 41).

Çalışmamızda BAL örneklerinde TAOK değerleri, propofol grubunda desfluran gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Propofol infüzyonunun 40.dk'sında TAOK değerlerinde başlayan artış operasyonun sonuna kadar devam etti. Desfluran gruplarında ise TAOK değerlerinin operasyon süresince azaldığı gözlemlendi. Kasım 2004 tarihine kadar olan MEDLINE taramalarında, çalışmamızda kullandığımız anestezi ajanlarının BAL örneklerindeki TAOK değerleri ve bu değerlerin zamana göre değişimini gösteren herhangi bir araştırmaya rastlanmadı.

Propofol kullanılan grupta TAOK'nin artmış bulunması α -tokoferole benzerliği nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Nielsen ve ark (76) yaptıkları deneysel çalışmada, desfluranın aortik oklüzyon-reperfüzyon sonrası alveoler kapiller geçirgenliği artırdığı ve akciğer dokusunda askorbik asit miktarını azalttığını belirtmektedirler. Bu sonuca göre desfluranın doku antioksidanlarını inhibe ettiği, oklüzyon-reperfüzyon sonrası akciğer yaralanmalarını arttırdığını bildirmektedirler.

Bilindiği gibi askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek zararlı etkilerini yok ederek tokoferoksil radikalinin, α -tokoferole redüklenmesini sağlar. BAL örneklerinde değerlendirdiğimiz TAOK askorbik asit de içerdiği için desfluran grupları için bulduğumuz sonuçlar Nielsen ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumludur.

Shayevitz ve ark (77) yaptıkları deneysel çalışmada halotan ve izofluranın rat pulmoner arter endotel hücrelerine etkilerini araştırmışlar, sonuç olarak halotan ve izofluranın hücre içi antioksidan savunma sistemlerini bozduğu ve serbest oksijen radikallerini artırdığı ve buna bağlı olarak doku yaralanmalarını meydana getirdiği sonucuna varmışlardır.

Eger ve ark (78) yaptıkları deneysel çalışmada Sprague-Dawley cinsi ratları 3 gruba ayırmışlar, I. gruba 1.6 MAC desfluran, II. gruba izofluran - O₂ ve III. gruba yalnız O₂ (kontrol) uygulamışlardır. Çalışma sonunda öldürülen farelerde yapılan patolojik incelemede desfluran grubundakilerde atelettaziye ek olarak akciğer hasarı tespit etmişlerdir.

Literatürlerde de bahsedildiği gibi inhalasyon anesteziikleri akciğerlerde antioksidan savunma mekanizmalarını olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda desfluran kullanılan gruplarda TAO kapasite değerlerinin düşük olması, desfluranın antioksidan savunma sistemlerini olumsuz etkilediği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda plazma örneklerindeki MDA düzeyleri desfluran gruplarında artmakta iken, propofol grubunda azalmaktadır. Propofol grubunda ilave bir E vitamini verilmiş gibi bir antioksidan etki görülmekte ve oksidatif stresin göstergesi olan MDA düşmektedir.

Kahraman ve ark (79) izofluranla karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada propofolün anesteziik konsantrasyonlarda lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmektedir.

Hans ve ark (80) nöroanestezi vakalarında yaptıkları çalışmada propofolün plazmada lipid peroksidasyonunu azalttığı bulunmuştur.

Ansley ve ark (81) yaptıkları çalışmada koroner arter cerrahisinde anestezi idamesinde kullanılan düşük ve yüksek doz propofol ile isofluranın eritrositlerdeki antioksidan kapasite üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada yüksek doz propofol kullanılan grupta plazmada MDA konsantrasyonlarını anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bu sonuca göre propofolün eritrositlerde antioksidan kapasiteyi artırdığı, MDA oluşumunu azalttığı ve ilacın antioksidan etkilerinin postoperatif dönemde sedasyon için kullanıldığında da devam ettiği sonucuna varmışlardır.

Aldemir ve ark (82) ortopedik cerrahi vakalarında propofol ve halotanın turnike kullanımı sonrası gelişen iskemi-reperfüzyona etkilerini araştırmışlar, propofol grubunda plazma MDA değerlerinin anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bu sonuca göre ortopedi ameliyatlarında turnike kullanımı sonrası gelişen iskemi-reperfüzyon hasarından korunmada propofolün iyi bir anesteziik seçim olduğunu tespit etmişlerdir.

Cheng ve ark (83) benzer bir çalışmada turnikenin neden olduğu iskemi-reperfüzyon sonrası oluşan serbest oksijen radikallerine propofol ve midazolamın etkilerini araştırmışlar, propofol grubunda serbest oksijen radikallerini midazolam grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.

Sayın ve ark (84) yaptıkları çalışmada koroner arter cerrahisinde fentanil ve propofolün oksidatif stres üzerine etkilerini karşılaştırmışlar, lipid peroksidasyonu propofol grubunda düşük bulunurken fentanil grubunda yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Allaouchiche ve ark (64) domuzlarda yaptıkları bir çalışmada propofol ve desfluranın dolaşımdaki oksidatif stres cevaba etkilerini araştırmışlar, propofol kullanılan grupta plazma örneklerinde MDA değerlerini anlamlı düşük, desfluran kullanılan grupta ise yüksek bulmuşlardır.

Köksal ve ark (66) sevofluran ve desfluranın lipid peroksidasyonu üzerine olan etkilerini laparoskopik kolesistektomi vakalarında araştırmışlar, plazma örneklerinde MDA değerlerini desfluran kullanılan grupta anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Daha öncede belirtildiği gibi desfluranın oksidatif stresi artırdığı buna karşılık yapısı E vitaminine benzeyen propofolün antioksidan etkisinin olduğu çeşitli kaynaklarda belirtilmiştir. Bu sonuçlar çalışmamız ile uyumludur (64, 66, 80, 81, 82, 83, 84).

Hücresel savunma sistemi içinde yer alan antioksidan enzim sistemi serbest radikallere karşı en önemli savunma mekanizmasıdır. Bu sistem içinde SOD, GSH-Px, CAT, GSH-Rx ve G6PD enzimleri yer almaktadır. SOD, GSH-Px ve CAT oksijenin indirgenmesi neticesi oluşan ara metabolitlere karşı koruyucu rolü olan ve takım halinde çalışan enzim grubudur. Bu üç enzim aktif oksijen moleküllerini doğrudan elimine ettiklerinden primer antioksidan enzimler olarak düşünülmektedirler. SOD enzimi hücre içinde mitokondride doğal olarak bulunur ve süperoksit radikallerini daha az reaktif olan hidrojen peroksit formuna çevirirler. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır (10, 31, 32, 33, 36, 37) .

Glutasyon peroksidaz hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumludur. Eritrositlerde GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (33).

Çalışmamızda yukarıda bahsedilen primer antioksidan enzimlerden SOD, GSH-Px ölçerek antioksidan savunma sistemleri üzerine desfluran ve propofolün etkilerini değerlendirdik. Eritrositlerde SOD değerleri 3 grupta da anlamlı derecede düşük bulundu.

Buna karşılık GSH-Px değerlerinin desfluran gruplarında operasyon sonunda anlamlı derecede azaldığı, propofol kullanılan grupta ise arttığı gözlemlendi.

Yapılan çalışmalarda çeşitli anesteziik maddelerin SOD ve GSH-Px aktiviteleri üzerine olan etkileri konusunda tartışmalar mevcuttur.

Ansley ve ark (85) yaptıkları deneysel çalışmada propofolün plazma ve eritrositlerdeki antioksidan savunma sistemine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada MDA, SOD, GSH-Px konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Propofolün plazma ve eritrositlerde antioksidan enzim aktiviteleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı buna karşılık MDA oluşumunu inhibe ettiğini ileri sürmüşlerdir. Bunun nedeninin propofolün tokoferole benzer yapısından kaynaklandığını düşünmektedirler.

Aarts ve ark (86) yaptıkları çalışma sonucunda farelerin karaciğerlerinde propofolün glutatyon enzim sistemini aktive ederek lipid peroksidasyonunu azalttığını bildirmektedirler.

De La Cruz ve ark (87) yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, propofolün lipid peroksidasyonu ve glutatyon antioksidan sistemi üzerine etkilerini Wistar türü sıçanların çeşitli dokularında araştırmışlar, propofolün lipid peroksidasyonunu inhibe etmekle kalmayıp hücrel antioksidan savunma sistemlerini arttırdığı bildirilmektedir.

De La Cruz ve ark (88) propofol ile anestezi sağlanan hastaların plateletlerinde meydana gelen oksidatif stres cevabı araştırmışlar, propofolün hücrel oksidatif hasarı baskıladığını ve glutatyon türevlerinin oluşturduğu antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini bildirmişlerdir.

Allaouchiche ve ark (64) yaptıkları çalışmada SOD aktivitesinin propofol ve desfluran anesteziilerinden etkilenmediğini, buna karşılık GSH-Px aktivitesinin desfluran grubunda anlamlı derecede azaldığını, propofol grubunda arttığını ileri sürmektedirler.

Runzer ve ark (89) propofol ve halotanın dokular ve eritrositlerdeki antioksidan kapasite üzerine etkilerini araştırmak amacı ile eritrositlerde MDA ve dokularda tiobarbitürik asit konsantrasyonlarını değerlendirmişler, propofolün başta eritrositler olmak üzere sırasıyla karaciğer, böbrek, kalp, ve akciğerlerde antioksidan kapasiteyi arttırdığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak propofol ve benzeri antioksidanların iskemi-reperfüzyon sonrasında, koroner revaskülarizasyon sırasında veya organ transplantasyonları sonrasında dokuları oksidatif stresten koruduklarını bildirmişlerdir.

Tsuchiya ve ark (90) yaptıkları çalışmada propofolün antioksidan özelliklerinin midazolamdan daha etkin olduğunu bildirmektedir.

Tsuchiya ve ark (91) yaptığı bir başka çalışmada, propofolün eritrosit membranını oksidatif strese karşı koruduğunu ve potansiyel bir antioksidan olduğunu bildirmişlerdir.

Durak ve ark (92) deneysel çalışmalarında halotan ve E vitamininin kalp dokusunda, serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma sistemi üzerine etkilerini SOD, GSH-Px, ve MDA aktiviteleri ölçerek incelemişlerdir. Halotanın antioksidan enzim aktivitelerini olumsuz etkilediğini, SOD, GSH-Px aktivitelerini azaltırken, lipid peroksidasyonunu arttırdığını, buna karşılık E vitamininin serbest radikal yaralanmalarına karşı kalp dokusunu koruduğunu bildirmişlerdir.

İnflamasyon artışına en hızlı yanıt veren antioksidan enzim SOD'dır. Bu yanıt genelde SOD değerlerinin düşmesi şeklinde olmaktadır. Çalışmamızda eritrosit örneklerinde SOD değerlerinin her 3 grupta da azalmasının, anestezi ve cerrahi ile artmış oksidatif strese bağlı olabileceği düşünüldü (31).

Eritrositlerde GSH-Px değerlerinin desfluran gruplarında düşük bulunması, desfluranın enzim aktivitelerini doğrudan veya dolaylı olumsuz etkilemesi, propofol grubunda ise bu değerlerin artması propofolün E vitaminine benzerliği ve dolayısıyla antioksidan enzim aktivitelerine olumlu etkisi ile açıklanabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elektif jinekolojik laparotomi geçiren hastalarda desfluran ve propofol anestezilerinin oksidan-antioksidan sistem üzerine etkileri araştırıldı. Desfluranın oksidatif stresi arttırdığı buna karşılık propofolün oksidatif stresi azalttığı sonucuna varıldı.

Propofolün antioksidan etkileri ile dokuları serbest radikallerin oluşturduğu hasara karşı koruyan bir anestezi ajan olduğu, desfluranın oksidan-antioksidan sistemler üzerine olumsuz etkileri olduğu ve bunun önlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olduğundan, bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.



7. KAYNAKLAR

1. Aarts L, van der Hee R, Dekker I, et al. The widely used anesthetic agent propofol can replace alpha-tocopherol as an antioxidant, **FEBS Lett**, 1995; 357: 1, 83-85.
2. Abella A, Clerc D, Chalas J, et al. [Concentrations of superoxide dismutase (copper and manganese), catalase and glutathione peroxidase in red cells, platelets and plasma in patients with rheumatoid polyarthritis], **Ann Biol Clin (Paris)**, 1987; 45: 2, 152-155.
3. Aebi H. Catalase in vitro, **Methods Enzymol**, 1984; 105: 121-126.
4. Akkuş İ: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Ed Mimoza Yayınları, Konya, 1995,
5. Aldemir O, Celebi H, Cevik C, et al. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty, **Acta Anaesthesiol Scand**, 2001; 45: 10, 1221-1225.
6. Alkire MT, Haier RJ. Correlating in vivo anaesthetic effects with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane, **Br J Anaesth**, 2001; 86: 5, 618-626.
7. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, et al. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane, **Anesth Analg**, 2001; 93: 4, 981-985.
8. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, et al. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery, **Plast Reconstr Surg**, 1987; 79: 6, 990-997.
9. Ansley DM, Lee J, Godin DV, et al. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans, **Can J Anaesth**, 1998; 45: 3, 233-239.
10. Ansley DM, Sun J, Visser WA, et al. High dose propofol enhances red cell antioxidant capacity during CPB in humans, **Can J Anaesth**, 1999; 46: 7, 641-648.
11. Aun CS. New i.v. agents, **Br J Anaesth**, 1999; 83: 1, 29-41.
12. Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis, **Clin Lab Med**, 1993; 13: 2, 463-480.
13. Barber D, Harris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review, **Am Pharm**, 1994; NS34: 9, 26-35.
14. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, **Diabetes**, 1991; 40: 4, 405-412.

15. Bellavite P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes, **Free Radic Biol Med**, 1988; 4: 4, 225-261.
16. Burkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid, **Anesth Analg**, 1996; 83: 3, 646-651.
17. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes, **Clin Chem**, 1992; 38: 1, 66-70.
18. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry, **Br Med Bull**, 1993; 49: 3, 481-493.
19. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, et al. Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia, **Anesth Analg**, 2002; 94: 6, 1617-1620, table of contents.
20. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet, **J Pharm Pharmacol**, 1994; 46: 6, 519-520.
21. Das DK, Maulik N. Antioxidant effectiveness in ischemia-reperfusion tissue injury, **Methods Enzymol**, 1994; 233: 601-610.
22. De Hert SG, Van der Linden PJ, ten Broecke PW, et al. Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients, **Anesthesiology**, 2001; 95: 2, 357-363.
23. De La Cruz JP, Sedeno G, Carmona JA, et al. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat, **Anesth Analg**, 1998; 87: 5, 1141-1146.
24. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, et al. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients, **Anesth Analg**, 1999; 89: 4, 1050-1055.
25. Demir S: Doğum analjezisinde intravenöz hasta kontrollü remifentanil uygulaması. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi. Adana, Türkiye. Country, 2002.
26. Durak I, Kurtipek O, Ozturk HS, et al. Impaired antioxidant defence in guinea pig heart tissues treated with halothane, **Can J Anaesth**, 1997; 44: 9, 1014-1020.
27. Duthie DJ. Remifentanil and tramadol, **Br J Anaesth**, 1998; 81: 1, 51-57.
28. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers, **Anesthesiology**, 1993; 79: 5, 881-892.

29. Eger EI. The clinical use of desflurane, **Yale J Biol Med**, 1993; 66: 5, 491-500.
30. Eger EI, 2nd. New inhalational agents--desflurane and sevoflurane, **Can J Anaesth**, 1993; 40: 5 Pt 2, R3-8.
31. New inhaled anesthetics, **Anesthesiology**, 1994; 80: 4, 906-922.
32. Eger EI, 2nd, Johnson BH, Ferrell LD. Comparison of the toxicity of I-653 and isoflurane in rats: a test of the effect of repeated anesthesia and use of dry soda lime, **Anesth Analg**, 1987; 66: 12, 1230-1233.
33. Elar Z: Klinik Anestezi El Kitabı. 3 ed. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. p.İstanbul, 1997; 128-138.
34. Erden M. Serbest radikaller, **T Klin Tıp Bilimleri**, 1992; 12: 201-207.
35. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, **Clin Biochem**, 2004; 37: 2, 112-119.
36. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data, **Free Radic Biol Med**, 2000; 29: 11, 1106-1114.
37. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, **Anesth Analg**, 1999; 89: 4 Suppl, S7-14.
38. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B), **Anesth Analg**, 1993; 77: 5, 1031-1040.
39. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury, **Br J Surg**, 1994; 81: 5, 637-647.
40. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger, **Toxicol Appl Pharmacol**, 1994; 129: 1, 163-169.
41. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?, **Lancet**, 1994; 344: 8924, 721-724.
42. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease, **Am J Med**, 1991; 91: 3C, 14S-22S.
43. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, **Am J Clin Nutr**, 1993; 57: 5 Suppl, 715S-724S; discussion 724S-725S.
44. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy, **Lancet**, 1984; 1: 8391, 1396-1397.
45. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview, **Methods Enzymol**, 1990; 186: 1-85.

46. Hans P, Deby-Dupont G, Deby C, et al. Increase in antioxidant capacity of plasma during propofol anesthesia, **J Neurosurg Anesthesiol**, 1997; 9: 3, 234-236.
47. Hennekens CH. Antioxidant vitamins and cancer, **Am J Med**, 1994; 97: 3A, 2S-4S; discussion 22S-28S.
48. Johnson ME, Sill JC, Uhl CB, et al. Effect of volatile anesthetics on hydrogen peroxide-induced injury in aortic and pulmonary arterial endothelial cells, **Anesthesiology**, 1996; 84: 1, 103-116.
49. Joshi GP. Inhalational techniques in ambulatory anesthesia, **Anesthesiol Clin North America**, 2003; 21: 2, 263-272.
50. Kahraman S, Kilinc K, Dal D, et al. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury, **Br J Anaesth**, 1997; 78: 3, 279-281.
51. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol, **Clin Pharmacokinet**, 1989; 17: 5, 308-326.
52. Kaplan JA: Cardiac Anesthesia. 1999,
53. Kayhan Z: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 270-291.
54. Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane, **Anesthesiology**, 1993; 79: 4, 795-807.
55. Kılınc K, Kılınc A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, **Hacettepe Tıp Dergisi**, 2002; 33: 2, 110-118.
56. Koksall GM, Sayilgan C, Aydın S, et al. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy, **Eur J Anaesthesiol**, 2004; 21: 3, 217-220.
57. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, et al. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia, **Anesthesiology**, 1998; 89: 5, 1125-1132.
58. Kotani N, Lin CY, Wang JS, et al. Loss of alveolar macrophages during anesthesia and operation in humans, **Anesth Analg**, 1995; 81: 6, 1255-1262.
59. Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, et al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation, **Anesthesiology**, 1999; 91: 1, 187-197.

60. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance, **Clin Biochem**, 1993; 26: 5, 351-357.
61. Morgan G, Mikhail M, Murray M, et al.: Clinical Anesthesiology. 3 ed The McGraw-Hill Companies, Inc., Los Angeles, 2002, 435-459.
62. Muggli D. Physiological requirements of vitamin E as a function of the amount and type of polyunsaturated fatty acid., **Fatty acids and lipids**, 1994; 75: 166-168.
63. Murphy PG, Bennett JR, Myers DS, et al. The effect of propofol anaesthesia on free radical-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes, **Eur J Anaesthesiol**, 1993; 10: 4, 261-266.
64. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, et al. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol), **Br J Anaesth**, 1992; 68: 6, 613-618.
65. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals, **Biochem J**, 1990; 265: 3, 659-665.
66. Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, et al. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat, **Pharmacol Toxicol**, 1991; 69: 1, 75-77.
67. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals, **Jpn J Physiol**, 1996; 46: 1, 15-32.
68. Nielsen VG, Baird MS, McAdams ML, et al. Desflurane increases pulmonary alveolar-capillary membrane permeability after aortic occlusion-reperfusion in rabbits: evidence of oxidant-mediated lung injury, **Anesthesiology**, 1998; 88: 6, 1524-1534.
69. O'Keeffe NJ, Healy TE. The role of new anesthetic agents, **Pharmacol Ther**, 1999; 84: 3, 233-248.
70. Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, et al.: **Anestezi Güncel Konular**. Fast-Tracking. 2002, 417.
71. Patel SS, Goa KL. Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia, **Drugs**, 1995; 50: 4, 742-767.
72. Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase, **Cancer Treat Rev**, 1986; 13: 1, 17-44.
73. Rao GM, Rao AV, Raja A, et al. Lipid peroxidation in brain tumours, **Clin Chim Acta**, 2000; 302: 1-2, 205-211.

74. Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, et al. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model, **Anesth Analg**, 2002; 94: 1, 89-93, table of contents.
75. Sayin MM, Ozatamer O, Tasoiz R, et al. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery, **Br J Anaesth**, 2002; 89: 2, 242-246.
76. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia, **Anesthesiology**, 1988; 69: 3, 348-356.
77. Shayevitz JR, Johnson KJ, Knight PR. Halothane-oxidant interactions in the ex vivo perfused rabbit lung. Fluid conductance and eicosanoid production, **Anesthesiology**, 1993; 79: 1, 129-138.
78. Shayevitz JR, Varani J, Ward PA, et al. Halothane and isoflurane increase pulmonary artery endothelial cell sensitivity to oxidant-mediated injury, **Anesthesiology**, 1991; 74: 6, 1067-1077.
79. Sies H. Oxidative stress. From basic research to clinical application., **Am J Med**, 1991; 91: 3, 31-38.
80. Smith I, White PF, Nathanson M, et al. Propofol. An update on its clinical use, **Anesthesiology**, 1994; 81: 4, 1005-1043.
81. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system, **Adv Exp Med Biol**, 1990; 262: 145-158.
82. Suryaprabha P, Das UN, Ramesh G, et al. Reactive oxygen species, lipid peroxides and essential fatty acids in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, 1991; 43: 4, 251-255.
83. Thomson IR, Bowering JB, Hudson RJ, et al. A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery, **Anesthesiology**, 1991; 75: 5, 776-781.
84. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, et al. Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes, **Am J Respir Crit Care Med**, 2002; 165: 1, 54-60.
85. Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, et al. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities, **Am J Respir Crit Care Med**, 2001; 163: 1, 26-31.
86. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress, **Life Sci**, 1991; 48: 4, 301-309.

87. Ward A, McBurney A, Lunec J. Evidence for the involvement of oxygen-derived free radicals in ischaemia-reperfusion injury, **Free Radic Res**, 1994; 20: 1, 21-28.
88. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery, **Anesthesiology**, 1993; 79: 5, 893-903.
89. Wiener Kronish JP. Postoperative pleural and pulmonary abnormalities in patients undergoing coronary artery bypass grafts., **Chest**, 1992; 102: 1313-1314.
90. Williams AT, Burk RF. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury, **Semin Liver Dis**, 1990; 10: 4, 279-284.
91. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia, **Schizophr Res**, 1998; 32: 1, 1-8.

