

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SAĞ HEPATEKTOMİ CERRAHİSİ UYGULANAN
KARACİĞER NAKLİ VERİCİLERİNDE PROPOFOL İLE
İZOFLURANIN ANTİOKSİDAN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muharrem UÇAR
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ülkü ÖZGÜL

Malatya 2012

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SAĞ HEPATEKTOMİ CERRAHİSİ UYGULANAN
KARACİĞER NAKLİ VERİCİLERİNDE PROPOFOL İLE
İZOFLURANIN ANTİOKSİDAN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muharrem UÇAR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ülkü ÖZGÜL

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2011/67
proje numarası ile desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
ŞEKİL, GRAFİK VE TABLOLAR DİZİNİ	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu	2
2.1.1 Giriş ve Tarihçe	2
2.1.2 Karaciğer Transplantasyonunda Donör Seçimi ve Preoperatif Değerlendirme	3
2.2 Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	3
2.2.1 Serbest Oksijen Radikal Türleri	4
2.2.1.1 Süperoksit Radikali (O_2^-).....	4
2.2.1.2 Hidrojen peroksit (H_2O_2)	5
2.2.1.3 Hidroksil Radikali (OH^-)	5
2.2.1.4 Singlet Oksijen.....	6
2.2.2 Serbest Radikallerin Oluşumu.....	6
2.2.3 Serbest Radikallerin Hücrel Yapılara Etkileri	8
2.2.3.1 Proteinlere Etkileri	8
2.2.3.2 Nükleik Asit ve DNA Üzerine Etkileri.....	8
2.2.3.3 Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	8
2.2.3.4 Lipitler Üzerine Etkileri.....	9
2.2.4 Antioksidan Sistemler	10
2.2.4.1 Antioksidan Enzimler	11
2.2.4.1.1 Süperoksit Dismutaz	11
2.2.4.1.2 Katalaz	11
2.2.4.1.3 Glutatyon Peroksidaz.....	12
2.2.4.1.4 Glutatyon Redüktaz	12
2.2.4.1.5 Glutatyon Transferaz	12
2.2.4.1.6 Sitokrom Oksidaz:	13
2.2.4.2 Non-enzimatik Antioksidanlar.....	13
2.2.4.2.1 Glutatyon	13
2.2.4.2.2 Vitamin E (α -tokoferol)	13
2.2.4.2.3 Vitamin C (Askorbik Asit)	13
2.2.4.2.4 Beta Karoten	14

2.2.4.2.5	Melatonin	14
2.2.4.2.6	Albumin	14
2.2.4.2.7	Bilirubin	14
2.2.4.2.8	Laktoferrin	14
2.2.4.2.9	Ürik Asit	14
2.2.4.2.10	Seruloplazmin	15
2.2.4.2.11	Deferoksamin.....	15
2.2.4.2.12	Mannitol.....	15
2.2.4.2.13	Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF) Antagonistleri	15
2.2.4.2.14	Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE).....	15
2.3	Anestezikler ve Serbest Radikaller.....	16
2.4	Bispektral İndeks (BİS) Monitörizasyonu.....	16
2.5	İZOFLURAN	18
2.5.1	Etki Mekanizması.....	18
2.5.2	Fiziksel Özellikleri	19
2.5.3	Farmakodinamik Özellikleri	19
2.5.3.1	Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	19
2.5.3.2	Solunum Sistemine Etkileri	20
2.5.3.3	Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	21
2.5.3.4	Hepatik ve Renal Dolaşıma Etkileri	21
2.5.3.5	Nöromusküler Sisteme Etkileri.....	22
2.5.4	Diğer.....	22
2.5.5	Metabolizma Ve Toksisitesi.....	22
2.6	Propofol	22
2.6.1	Fiziko-Kimyasal Özellikleri.....	23
2.6.2	Farmakokinetik Özellikleri	23
2.6.3	Metabolizma.....	24
2.6.4	Sistemlere Etkisi.....	24
2.6.4.1	Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	24
2.6.4.2	Solunum Sistemine Etkileri	25
2.6.4.3	Kardiyovasküler sisteme etkileri	25
2.6.5	Diğer etkileri	26
2.6.6	Klinik Kullanımı	27

2.6.6.1	Anestezi İndüksiyonu ve İdamesi	27
2.6.6.2	Sedasyon	28
2.6.7	Propofolün Antioksidan Özelliği	28
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1	Biyokimyasal Ölçümler	31
3.1.1	Plazmaların Elde Edilmesi	31
3.1.2	Plazma Total Antioksidan Kapasitesinin (TAK) Belirlenmesi	32
3.1.3	Plazma Total Oksidatif Durumunun (TOS) Belirlenmesi	32
3.1.4	Oksidatif Stres İndeksinin (OSİ) Hesaplanması	32
3.1.5	Plazma SOD Ölçümü	32
3.1.6	Plazma MDA Ölçümü	33
3.2	İstatistiksel Analiz Yöntemleri	33
4.	BULGULAR.....	34
5.	TARTIŞMA.....	46
6.	SONUÇ	51
7.	ÖZET	52
8.	SUMMARY	54
9.	KAYNAKLAR.....	56

ŞEKİL, GRAFİK VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1 : Başlıca ROS, bunların potansiyel kökenleri ve detoksifikasyon yolları.	11
Şekil 2 . İzofluran' ın Yapısal Formülü.	18
Şekil 3 . Propofol'ün Yapısal Formülü.	23
Grafik 1 . Kalp atım hızı (KAH) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.	36
Grafik 2 . Sistolik arter basıncı (SAB) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.	36
Grafik 3 . Diastolik arter basıncı (DAB) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.	37
Grafik 4 . Ortalama arter basıncı (OAB) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.	38
Grafik 5 . Bispektral indeks(BİS) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.	38
Grafik 6 . Endtidal karbondioksit (ETCO ₂) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.	39
Grafik 7 . Periferik oksijen saturasyonu (SpO ₂)ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.	40
Grafik 8 . Vücut ısısı ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.	40
Grafik 9 . Plazma TOS düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	43
Grafik 10 . Plazma TAK düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	44
Grafik 11 . Plazma OSI düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	44
Grafik 12 . Plazma SOD düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	45
Grafik 13 . Plazma MDA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	45
Tablo 1 . Serbest oksijen radikallerinin kaynakları.	7
Tablo 2 . Grupların demografik özellikleri.	34
Tablo 3 . Grupların göz açma, ekstübasyon ve derlenme süreleri.	41
Tablo 4 . Hasta gruplarında plazma oksidatif stres bulguları.	42

KISALTMALAR

CVKN	: Canlı Vericili Karaciğer Nakli
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
EDRF	: Endothelium Derived Relaxing Factor
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
OH⁻	: Hidroksil Radikali
KAT	: Katalaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
L[•]	: Lipid Radikali
LOO[•]	: Lipid Peroksil Radikalini
MDA	: Malondialdehit
GSH	: Glutasyon
GR	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon S-Transferaz
SH	: Sulfidril
NO	: Nitrik Oksit
α-tokoferol	: Vitamin E
askorbik asit	: Vitamin C
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
CAPE	: Kafeik Asit Fenil Ester
BİS	: Bispektral İndeks Monitörizasyonu
MAK	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
GABA	: Gamma Aminobütirik Asit
SVR	: Sistemik Vasküler Rezistans
NFκB	: Nükleer Transkripsiyon Faktör Kappa B
KAH	: Kalp Hızı
TOS	: Total Oksidatif Durum
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi

SAB	: Sistolik Arter Basıncı
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
ETCO₂	: End-tidal Karbondioksit
SpO₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
İR	: İskemi Reperfüzyon
BHA	: Bütillenmiş Hidroksiyanizol
AOP	: Antioksidan Potansiyel
EDTA	: Etilendiamin Tetra Asetat
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyogram
PNL	: Polimorfo Nükleer Lökosit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Ort ± SS	: Ortalama ± Standard Sapma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer yetmezlikli hastaların tedavisinde tek seçenektir. İlk kez 1989 yılında, canlı vericili karaciğer nakli (CVKN) pediyatrik bir hastaya başarıyla uygulanmıştır. Ülkemizde son yıllarda kadavradan organ bağışının azlığı, artan hasta popülasyonuna bağlı olarak organ ihtiyacının gün geçtikçe artması nedeniyle canlı vericili karaciğer transplantasyonunda artış olmuştur.

Donörler, herhangi bir sağlık problemi olmayan tamamen sağlıklı gönüllülerdir. Bu nedenle, donörlerin preoperatif güvenliği en önemli konudur. Donör hepatektomi operasyonlarının, karaciğerin anatomi ve fizyolojisindeki bilgilerin artması, ameliyat tekniklerinin standardizasyonu ve anestezi yönetiminin gelişmesi nedeniyle nispeten güvenli olmasına rağmen çeşitli derecelerde cerrahi komplikasyon riskleri devam etmektedir. Ayrıca rezeke edilen karaciğerin kalan karaciğer kadar iyi korunması gerektiğinden canlı donör hepatektomi operasyonları diğer karaciğer cerrahilerinden farklıdır (1).

Cerrahi stres genellikle oksidatif stresi indükler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve antioksidan savunma sistemi arasında dengesizliğe neden olur. Donör hepatektomi operasyonu sırasında porta hepatisin çapraz klemplenmesi ile hepatik arter ve portal vane oklüzyon uygulanır. Pringle manevrası olarak adlandırılan bu işlem sırasında karaciğerde iskemi reperfüzyon hasarı oluşabilir. İskemi reperfüzyon hasarı da yine ROS üretimi ve salgılanması ile doğrudan hepatositlerde hasarlanmaya neden olabilir (2,3,4). Bu nedenle donör hepatektomi cerrahilerinde anestezi ajanlarının antioksidatif etkileri klinik olarak önemli olabilir.

Bu çalışmada izofloran ve propofolün CVKN'de oksidan ve antioksidan sistem üzerine olan etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu

2.1.1 Giriş ve Tarihçe

İlk kez 1963 yılında Starzl tarafından kadavradan karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilmiş ve o tarihten itibaren karaciğer transplantasyonu ileri evre karaciğer yetmezliğinin tedavisinde tek seçenek olmuştur. Günümüzde hem karaciğer transplantasyonu endikasyonlarında artış olmuş hem de operasyon tekniklerinde büyük ilerlemeler sağlanmıştır (5).

Sağ lob canlı vericili karaciğer transplantasyonu ilk olarak 1994'te Kyoto Üniversitesi'nden Yamaoka ve arkadaşları tarafından, erişkin bir donörden 9 yaşındaki bir çocuğa yapıldı. Daha sonraki yıllarda ise erişkin hastalara başarıyla uygulanabilen bir operasyon haline gelmiştir (1).

CVKN' de vericinin karaciğerinden alınan greft sağ lob, sol lob ya da sol lateral segmenti içerebilir. En sık uygulanan sağ lob canlı vericili karaciğer transplantasyonlarıdır. Çünkü verici ve alıcının erişkin olması durumunda, karaciğer sol lob greft hacmi yetersiz kalmaktadır. Başarılı bir sağ lob vericili karaciğer transplantasyonu için yeterli greft hacmi son derece önemlidir ve alıcıda small-for size sendromu riskini azaltır. Başarılı bir canlı vericili karaciğer transplantasyonu için uygun donör seçimi, detaylı bir anatomik ve klinik değerlendirme, donör operasyonunda grefti hazırlama ve transplante etme konusunda deneyimli bir ekip gerekmektedir (5,6).

2.1.2 Karaciğer Transplantasyonunda Donör Seçimi ve Preoperatif Değerlendirme

Canlı vericili karaciğer transplantasyonunda öncelikle uygun donör seçimi yapılmalıdır. Donör seçimi, 18-65 yaş arasında, uygun kan grubuna sahip, hepatit ve HIV serolojisi negatif olan, yandaş herhangi bir hastalığı olmayan ve biyokimyasal parametreleri normal bireyler arasından yapılmaktadır (5,7).

Donör olacak kişinin yapılan psikiyatrik görüşmesinde tamamen rızasının olup olmadığı sorgulanmaktadır. Donör adayı tespit edildikten sonra öncelikle karaciğer ultrasonografisi çekilerek karaciğer yağlanması araştırılmaktadır. Sorun saptanmayan donör adayına volumetrik BT-anjiyografi yapılmaktadır. BT-anjiyografide karaciğerin total, sağ lob, sol lob, sol lateral segment volümleri hesaplanmakta, arteriyel ve portal ven anatomisi ile hepatic ven dağılımları incelenmektedir (5,7).

Greft volümü açısından alıcı hastanın ihtiyacı çok önemlidir. Greft ağırlığının alıcı kilosuna oranı % 1 ve üzeri olması arzu edilmektedir. % 0.8 ve aşağısı durumlarda alıcıda hiperbilirubinemi, uzamış INR ve batında asit ile karakterize “small-for-size sendromu” gelişeceği unutulmamalıdır. Alıcı için uygun greft volümüne karar verilirken vericide kalacak olan remnant karaciğer volümü mutlaka dikkate alınmalıdır (5,6,8).

Remnant volümü için kritik sınır merkezden merkeze farklılık göstermekte ise de, remnant volüm total karaciğer volümünün %30-40’ından küçük olmamalıdır. BT-anjiyografi sonrası uygun bulunan donör adayları safra yolları anatomisinin ortaya konulması amacıyla MR-kolanjiyografi ile değerlendirilmelidir (5,6).

2.2 Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Atomların yapısındaki elektronlar, orbital adı verilen uzaysal bölgede bulunurlar. Her bir yörüngede iki adet elektron vardır ve bu elektronlar eşleşme eğilimindedirler. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelerek moleküler yapıyı oluşturmaktadır. Serbest radikal, dış yörüngesinde eşleşmemiş yani serbest elektron taşıyan atom ya da moleküllere verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere “oksidan moleküller” veya “reaktif oksijen türleri” (ROS) ismi de verilmektedir (9).

Bu çiftlenmemiş elektron, serbest radikalleri kimyasal olarak reaktif yapar ve bu yüzden çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar. Kısa ömürlüdürler. Radikal olmayan maddelerle kolay etkileşime girmeleri onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatmalarından dolayı çok tehlikelidirler (10). Serbest radikaller, hücrenin normal aerobik metabolizması sırasında oluşabildikleri gibi; antineoplastik ilaçlar, anestezi maddeleri ve aromatik hidrokarbonların hücre içindeki metabolizması sırasında ve dış etkenlerin (ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara) etkisiyle de oluşabilmektedirler. Yaşam süreleri oldukça kısa olmasına karşın, yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolaylıkla elektron alışverişi yaparak onların kararlı yapılarını bozarlar (11). Oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) hücre zarlarında, enzimlerde, nükleik asitlerde, karbohidratlarda geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz değişikliklere sebep olabilmektedirler (9,12).

2.2.1 Serbest Oksijen Radikal Türleri

Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

Süperoksit radikali

Hidroksil radikali

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

Hidroperoksi radikali ve Hidrojen peroksit (H_2O_2) (13,14).

2.2.1.1 Süperoksit Radikali (O_2^-)

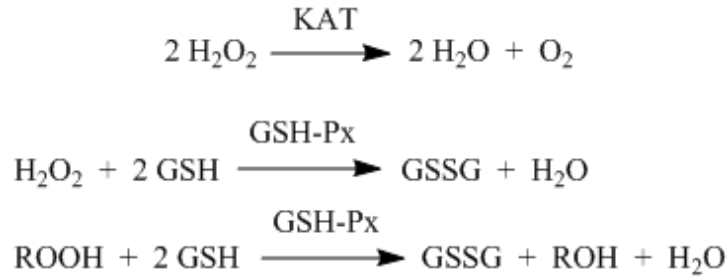
Oksijen molekülünün, orbitalinde iki elektron bulunur. Bu elektronların spinleri aynı yönde olduğunda en düşük enerji seviyesinde olup dış yörüngelerine bir elektron daha alabilir. Bu yörüngelere tek elektron alınmasıyla süperoksit radikali (O_2^-) oluşur (9). Oksijen, bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle süperoksit grubuna indirgenir. O_2^- en çok aerobik metabolizma sonucu oluşur. Vücutta oluşan diğer radikallere göre daha az reaktiftir. Esas önemi H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Yarı ömrü uzun olup, lipofilik özellik gösterir. Spontan veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından dismutasyona uğrayarak hücre içi konsantrasyonu kontrol edilir

(15,16). O_2^- 'nin vazoregülasyonda fizyolojik rolüne ilişkin düşünceler de vardır. Vasküler endotelium tarafından sentezlenen "endothelium derived relaxing factor" (EDRF) vazodilatatör yanıtta sorumludur ve nitrik oksitle eşdeğerdir (9).

2.2.1.2 Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan SOD aracılığında H_2O_2 ve oksijene çevrilir. H_2O_2 membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilen uzun ömürlü bir oksidandır. Fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz (9). Kendisi radikal özelliği taşımasa da Fe^{+2} veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, O_2^- varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali (OH^-) dönüşür. O_2^- 'nin dismutasyonu sonucu oluşan H_2O_2 , myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyal ajan olan hipoklorik asidi oluşturur.

Hücrede oluşan H_2O_2 dokularda bulunan katalaz (KAT), ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır (9).



2.2.1.3 Hidroksil Radikali (OH^-)

Hidroksil radikali oksijen molekülüne üç elektron eklenmesi ile oluşur. H_2O_2 radikalinin O_2^- ile reaksiyona girerek HO^- radikalini oluşturduğu 1934'de Haber ve Weis tarafından gösterilmiştir. OH^- serbest oksijen radikalleri içinde en aktif ve en toksik olanıdır. Yarı ömrü çok kısa olup hücrede meydana geldiğinde ikincil reaksiyonlara sebep olur ve yakındaki diğer hücrel yapıları saldırır (16,17).

2.2.1.4 Singlet Oksijen

Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül ve radikal olmayan ROS'tur. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (9).

2.2.2 Serbest Radikallerin Oluşumu

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu kadar birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda da (inflamasyon, iskemi-reperfüzyon, bazı ilaçların alınmasıyla, radyasyon, hiperoksi gibi) moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROS'lar oluşur (Tablo 1). ROS'ların in vivo ortamda kaynakları aşağıda görülmektedir (Tablo 1):

Tablo 1. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları (18)

Endojen Kaynaklar
Mitokondriyal elektron transport sistemi
Mikrozomal elektron transport sistemi
Kloroplast elektron transport sistemi
Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemi
Oksidan enzimler
Ksantin oksidaz
Triptofan dioksijenaz
Galaktoz oksidaz
Siklooksijenaz
Lipooksijenaz
Fagositik hücreler
Nötrofiller
Monosit ve makrofajlar
Eozinofiller
Endotelyal hücreler
Otooksidasyon reaksiyonları
Eksojen kaynaklar
Redoks potansiyelli maddeler (paraquat, doksarubisin, alloksan)
İlaç oksidasyonları (parasetamol, karbontetraklorür)
Sigara
İyonize radyasyon
Güneş ışığı
Okside glutatyon

2.2.3 Serbest Radikallerin Hücresel Yapılara Etkileri

Serbest radikaller vücuttaki oksidan antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulduğu durumlarda enzimler, proteinler, lipitler, deoksiribonükleik asit (DNA) gibi hücresel yapılara zarar verirler (19).

2.2.3.1 Proteinlere Etkileri

Proteinlerin içerdikleri amino asitlerin oksidasyona duyarlılıkları farklı olmakla birlikte sistin, sistein, tirozin, triptofan, histidin, metionin ve lizin kalıntılarının hassasiyetinin yüksek olduğu kabul edilmektedir. O_2^- radikalının bu amino asitlerle daha yavaş bir reaksiyon verdiği ancak OH^* , H_2O_2 , hipokloröz asitlerin daha hızlı oksidan etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu nedenle, mikrosirkülasyonda oluşan ROS'lar, ataklar sırasında proteinlerin, enzimlerin modifikasyonuna ve hücre fonksiyonlarının değişmesine neden olur. Sonuçta, Ca^{++} ATP-az, Na^+/K^+ ATP-az inaktivasyonuna ve glutamin sentetaz, piruvat kinaz, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz, alkol dehidrogenaz ve α_1 proteinaz inhibitörlerinin inhibisyonuna yol açar (20,21). Serbest radikaller aminoasitler ile reaksiyona girerek sülfidril gruplarının kaybına ve karboksil gruplarının oluşumuna yol açarlar. Bu durum, protein yapısındaki enzimlerin spesifik aktivitesini ortadan kaldırır (19). Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albumin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O_2^- veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (22).

2.2.3.2 Nükleik Asit ve DNA Üzerine Etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'da hasar yaparak mutasyonlara ve hücre ölümüne sebep olabilir. OH^* , deoksiriboz-fosfat iskeleti ve pürin ve pirimidin bazlarında değişikliklere sebep olur. Ayrıca hücre çekirdeğinden kolayca geçebilen H_2O_2 molekülü de DNA hasarına sebep olabilir (17,23).

2.2.3.3 Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

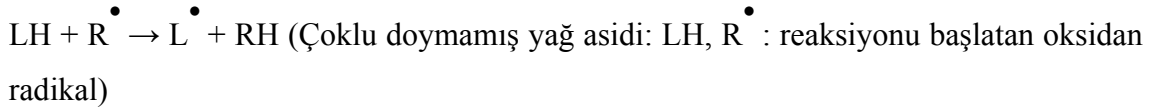
Karbonhidratlara serbest radikallerin etkisiyle çeşitli ürünler oluşur. Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu ile H_2O_2 ve okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler

DNA, RNA (ribonükleik asit) ve proteinlerle birleşerek çapraz bağlanmalara sebep olup hücre çoğalmasını engelleyici etkiler gösterebilirler (13). Geçiş metalleri tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile serbest glikoz oksidasyona maruz kalır. Bunun sonucunda reaktif oksidanlar ve protein reaktif dikarbonil bileşikleri üretilir. Sinoviyal sıvının viskozitesinde önemli role sahip aminoglikan yapıdaki hyalüronik asit, serbest radikallerle etkileşerek bağ dokusunun stabilitesinin bozulmasına ve sıvının viskozitesinin kaybına neden olur (21).

2.2.3.4 Lipitler Üzerine Etkileri

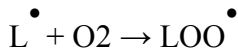
En sık olarak lipit yapılarla organizmada pek çok türde ROS oluşabilir. Serbest radikallerin ilk karşılaştıkları yapı genellikle organizmaların lipit komponentleridir. Hücre membranı bol miktarda çoklu doymamış yağ asidi içerdiğinden oksidan ajanlar için hedef olmaktadır (14,24). Hücre membranlarındaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatır. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali (L^{\bullet}) meydana gelir.

Reaksiyon şekildeki gibidir:



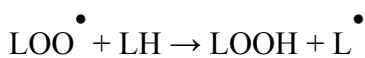
Oluşan lipid radikali moleküler oksijenle reaksiyona girip lipid peroksil radikalini (LOO^{\bullet}) oluşturur.

Reaksiyon şekildeki gibidir:



Oluşan lipid peroksil radikali bir başka çoklu doymamış yağ asidi ile reaksiyona girerek kendisi lipid hidroperoksite dönüşürken ürün olarak bir başka L^{\bullet} radikali oluşur. Peroksil radikalleri zincir reaksiyonunu devam ettirir.

Reaksiyon şekildeki gibidir.

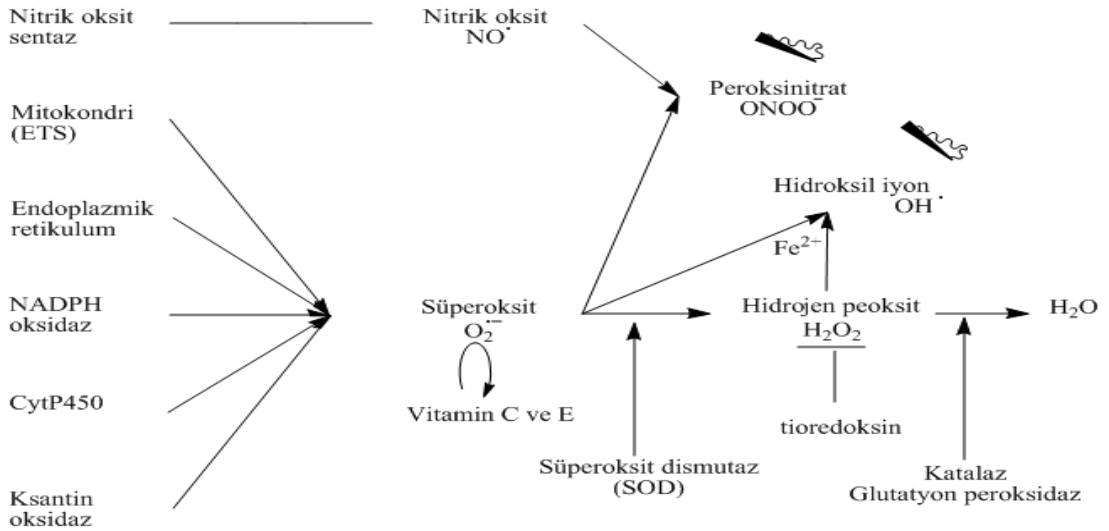


Lipid hidroperoksitler serbest radikaller gibi davranırlar ve birçok hücre komponenti ile reaksiyona girerek toksik etkilerini gösterirler. Lipid peroksidasyonu

sonucu karbon zincirinin bütünlüğünü kaybetmesiyle membranın yapısı ve fonksiyonu bozulur. Lizozomal membranların hasar görmesiyle hidrolitik enzimler açığa çıkar ve hücre sindirilerek ortadan kaldırılır (20). Oluşan lipid hidroperoksitler geçiş metallerinin katalizi ile yıkılıp çoğu zararlı olan aldehitler oluşur. Lipid peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE)'dir. Lipid peroksidasyonunun en önemli ürünü olan MDA ölçümü ile lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesi yapılabilmektedir (9, 14, 19, 24). Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (25).

2.2.4 Antioksidan Sistemler

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir (26). Antioksidanlar etki mekanizmalarını serbest radikalleri tutarak veya daha zayıf yeni bir moleküle çevirerek, serbest radikalle etkileşip aktivitelerini azaltarak, serbest radikalleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırarak ya da onarım yaparak gösterirler (27). Vücutta oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasında bir denge olmakla birlikte, bu dengenin bozulduğu durumlarda oksidatif stres meydana gelir (26). Antioksidan maddeler vücutta sentezlenebilen endojen kaynaklı ve vücutta sentezlenemeyip dışarıdan alınması gereken eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak ikiye ayrılır (28). Endojen antioksidanlar da enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar şeklinde ayrılırlar. Enzim olan antioksidanlar SOD, KAT, GSH-Px, glutatyon redüktaz (GR), glutatyon S-transferaz (GST) ve mitokondriyal sitokrom oksidazlardır (15). Non-enzimatik antioksidanlar glutatyon (GSH), melatonin, seruloplazmin, transferrin, ferritin, miyogloblin, hemogloblin, haptogloblin, bilirubin, sistein, metiyonin, ürik asit ve albumin gibi moleküllerdir. Eksojen antioksidanların çok farklı türleri olmakla birlikte önemli olan bazıları flavonoidler, α -tokoferol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C) ve β -karoten sayılabilir (26).

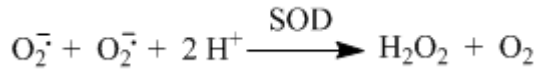


Şekil 1 : Başlıca ROS, bunların potansiyel kökenleri ve detoksifikasyon yolları (29).

2.2.4.1 Antioksidan Enzimler

2.2.4.1.1 Süperoksit Dismutaz

Bu enzim O₂⁻ radikalinin H₂O₂ ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eden bir metalloproteindir.



Hücresel düzeydeki O₂⁻'nin en önemli düzenleyicisidir. İnsanlarda iki izoenzimi bulunmaktadır. Bunlardan biri sitozolde bulunan dimerik, bakır ve çinko ihtiva eden izomer (Cu-Zn SOD), diğeri ise mitokondride bulunan tetramerik yapıdaki mangan içeren izomerdir (MnSOD). SOD'lar dismutasyon reaksiyonunu katalizleyerek, yani bir O₂⁻ molekülünü oksijen molekülüne yükseltgeyip, diğeri O₂⁻ molekülünü H₂O₂'e indirgeyerek çalışmaktadırlar. SOD tarafından meydana getirilen H₂O₂'nin KAT ve GSH-Px tarafından metabolize edilmesi nedeniyle SOD, KAT ve GSH-Px ile birlikte çalışmaktadır. İnsanlarda SOD'un doğuştan yokluğu tespit edilememiştir. Bunun nedeni bu tarz mutasyonların letal oluşudur (13,30).

2.2.4.1.2 Katalaz

Yapısında dört hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Dokularda farklı düzeyde bulunur. En fazla karaciğer ve böbrekte, en az ise bağ dokusunda bulunmaktadır. Dokularda başlıca mitokondri ve peroksizomlarda bulunmakla beraber, nadiren sitozolde de bulunabilmektedir. İnsan eritrositleri KAT'dan zengindir ve kandaki KAT

aktivitesi eritrositlerden kaynaklanmaktadır (13). KAT, H₂O₂'in oksijen ve suya yıkımını gerçekleştirerek HO•'in oluşumunu engeller (15, 16, 26, 27, 28).



KAT, H₂O₂'e spesifiktir, diğer organik peroksitlere etki etmez (27).

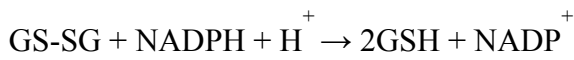
2.2.4.1.3 Glutasyon Peroksidaz

Hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Selenyum bağımlı olan formu, dört selenyum atomu içerir ve tetramerik yapıdadır. GSH-Px, H₂O₂'in suya yıkılmasını katalizleyerek etkisiz hale getirir (26). Bunu gerçekleştirirken indirgenmiş glutasyonu substrat olarak kullanarak, reaksiyon sonucunda oksitlenmiş glutasyon (GSSG) ve su molekülü oluşur (16). Selenyum bağımlı olmayan formu H₂O₂'nin yıkımında görev almaz, lipit hidroperoksidlerin yıkımında görev alır. Fosfolipit hidroperoksid glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px) enzimi monomerik yapıda olup, membran fosfolipit hidroperoksidleri alkollere indirger (31,32). PLGSH-Px enzimi E vitamini ile birlikte lipit peroksidasyonuna karşı önemli bir antioksidan cevaptır (28). GSH-Px aktivitesindeki azalma şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır ve bu durum özellikle selenyum eksikliği durumlarında ortaya çıkmaktadır (13, 33).

2.2.4.1.4 Glutasyon Redüktaz

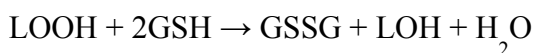
GSH-Px fonksiyonunun devamlılığı için okside glutasyon tekrar indirgenmelidir. Reaksiyon GSH redüktaz tarafından katalizlenir. Enzim NADPH bağımlı bir flavoproteindir. NADPH heksosmonofosfat yolundan elde edilir.

Rol aldığı reaksiyon aşağıdaki şekildedir.



2.2.4.1.5 Glutasyon Transferaz

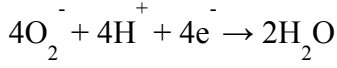
Selenyuma bağılı olmayan GSH-Px olarak adlandırılır. Öncelikle araşidonik asit ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipit peroksidlerine karşı selenyum bağımsız GSH-Px gibi aktivite göstererek antioksidan etki gösterir Rol aldığı reaksiyon aşağıdaki şekildedir:



2.2.4.1.6 Sitokrom Oksidaz:

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.

Rol aldığı reaksiyon aşağıdaki şekildedir



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup, bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır (34).

2.2.4.2 Non-enzimatik Antioksidanlar

2.2.4.2.1 Glutatyon

GSH tripeptit yapıda çok önemli bir antioksidandır. Selenyum bağımlı GSH-Px'in substratıdır. OH[·] ve singlet O₂ etkisiz hale getirilmesinde rolü vardır. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller (15, 16, 28).

2.2.4.2.2 Vitamin E (α-tokoferol)

E vitamini (tokoferoller), yağda çözünebilen başlıca antioksidanlardan olup tüm hücre membranlarında bulunmakta ve çoklu doymamış yağ asitlerini oksidasyona karşı korumaktadır. Zincir kırıcı antioksidan olarak bilinen vitamin E, lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu sonlandırır. HO[·], O₂ ve LOOH'i indirgeyerek etkisiz hale getirir. (16, 28).

2.2.4.2.3 Vitamin C (Askorbik Asit)

Vitamin C vücutta birçok hidroksilasyon reaksiyonu için indirgeyici ajan olması yanında O₂⁻ ve HO[·]'nin ortadan kaldırılmasında rol oynar (16, 28). Bununla birlikte C vitamini hidrojen peroksit varlığında demir veya bakır iyonlarıyla birlikte reaksiyona girerek oksidan özellik de gösterebilir (13).

2.2.4.2.4 Beta Karoten

A vitamininin öncü maddesi olup çok güçlü bir antioksidandır. Alkoksil ve peroksil radikallerinin temizleyicisidir (26).

2.2.4.2.5 Melatonin

Bilinen en etkili antioksidandır. Lipofilik özellikte olması sebebiyle hücrenin organellerine ve çekirdeğine etki edebilir. Geceleri pineal bezden salgılanır ve vücut sıvılarına yayılır. OH^\cdot , $\text{O}_2^{\cdot 1}$, H_2O_2 , $\text{O}_2^{\cdot -}$ ve LOOH 'ne karşı koruyucu etkisi vardır (26). Toksik hidroksil radikalleri ile reaksiyona girerek bütün hücre kompartmanlarındaki biyomolekülleri, oksidatif hasara karşı bölgesel olarak yerinde korur. Çok reaktif olan hidroksil radikallerinin yıkıcı etkilerine karşı primer nonenzimatik savunma mekanizması oluşturur (27).

2.2.4.2.6 Albumin

Vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır, ayrıca bilirubin de albumine bağlanır. Albumin aynı zamanda plazmadan HOCl temizleyicisidir (35).

2.2.4.2.7 Bilirubin

Lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen in vivo ortamda bilirubin, albumine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir. Bilirubin, $\text{O}_2^{\cdot -}$ yi zararsız hale getirerek onun DNA üzerindeki mutajenik etkisinin ortadan kalkmasını sağlar.

2.2.4.2.8 Laktoferrin

Laktoferrin demiri bağlayarak radikal reaksiyonlarına girmesini önler ve antioksidan olarak görev yapar.

2.2.4.2.9 Ürik Asit

Ürik asit Cu ve Fe bağlayarak radikal oluşumunu önler. Hem de direkt olarak $\text{O}_2^{\cdot -}$, HOCl ve peroksil radikalini temizler.

2.2.4.2.10 Seruloplazmin

Seruloplazmin, Cu içeren metalloglikoproteindir. Seruloplazmin karaciğerdeki ferritinden ve diğer demir depolarından demirin salınmasını sağlar. Fe⁺² nin Fe⁺³ e oksidasyonu seruloplazmin tarafından yapılmaktadır. Ekstrasellüler ortamda antioksidan aktiviteyi seruloplazmin ve transferrin sağlar. Oksijen radikallerinin hücre üzerindeki harabiyeti Fe⁺² ile artmaktadır. Seruloplazmin Fe⁺² iyonu ile stimule edilen lipid peroksidasyonunu ve fenton reaksiyonunda Fe⁺² iyonuna bağımlı hidroksil radikalini inhibe etmektedir. Seruloplazmin membran lipidlerini, DNA'yı ve hücre komponentlerini Fe bağlı serbest radikallerin etkisinden korur (35).

2.2.4.2.11 Deferoksamin

Ortamda Fe⁺² ve Fe⁺³ gibi metal iyonların bulunması ile iskemi reperfüzyon hasarında sitotoksik etkisi olan hidroksil radikallerin oluşması hızlanır. Deferoksamin Fe⁺³ bağlayıcı bir şelatördür (27).

2.2.4.2.12 Mannitol

Mannitol serbest radikalleri temizler. İskemi sırasında nötrofillerin kapiller damarlarda oluşturdukları tıkaçları çözer ve kan akımını düzenler (27).

2.2.4.2.13 Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF) Antagonistleri

PAF antagonistleri, iskemi reperfüzyon hasarında ortaya çıkan ve trombositleri aktive ederek değişik sitotoksik metabolitlerin salgılanmasına neden olan trombosit aktive edici faktörü inhibe eder (27).

2.2.4.2.14 Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE)

Propolisin aktif bir komponenti olan CAPE güçlü antibakteriyel, antiinflamatuvar, antioksidan ve antineoplastik etki göstermektedir. CAPE nötrofil ve ksantin oksidaz'dan kaynaklanan serbest radikal oluşumunu inhibe eder.

Bunların dışında; Fosfolipaz A₂ inhibitörü olan quinacrine, likopen, Cu, Se, Mn ve Zn gibi birçok antioksidan bulunmaktadır (27).

2.3 Anestezikler ve Serbest Radikaller

Anestezikler egzojen serbest radikal kaynağı olabildikleri gibi, onlara karşı koruyucu da olabilirler. Halotan %20 oranında sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilir. Bu işlemin hipoksik bir ortamda olması serbest radikal oluşumuna neden olabilir. Halotan toksisitesinde bunun rolü olabilir. Öte yandan redüktif ortamda metabolize olurken elektron alarak radikal temizleyici işlevi de görebilir. Enfluran, izofluran ve daha az metabolize olan yeni inhalasyon anesteziklerinin bu yönde etkileri bildirilmemiştir. Barbitüratlar ise yağ asitlerinin peroksidasyonunu inhibe eder, sinir dokusunun antioksidan yeteneğini artırır. Propofolün ise serbest radikallerle reaksiyona girerek daha az reaktif olan fenoksi radikalini oluşturduğu, bu şekilde fenol kaynaklı antioksidanlara benzer şekilde zincir kırıcı bir antioksidan gibi davrandığı ileri sürülmektedir (36).

2.4 Bispektral İndeks (BİS) Monitörizasyonu

BİS monitörü beyindeki EEG alfa dalgalarıyla uyanıklık durumunu ölçen ve bunu sayısal olarak gösterebilen bir cihazdır. İlk kez 1971 yılında kullanılan bispektral EEG analizi 1992 yılından sonra tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaktadır (37,38). BİS index yöntemi, EEG dalgalarının analizi ile kullanılan anestezikler ve diğer farmakolojik ajanların hipnotik etkilerini değerlendiren objektif bir yöntemdir (36). Üç veya dört kısımlı kendinden yapışabilen uzun bir elektrot, alın bölgesine ve temporal kemik üzerine yerleştirilerek EEG dalgaları algılanıp monitöre aktarılmaktadır (37,39).

İnsan beyni hem lineer hem de non-lineer sinyaller oluşturur. Klasik EEG iki farklı fazı birden algılayamaz. Halbuki BİS, sinyallerin algılanıp işlenmesinde her iki fazı değerlendirebilmektedir (38). Değerlendirmenin esası spontan EEG'de hipnotik durumla ilgili olarak gelişen değişiklikleri otomatik olarak analiz etmek ve bir indekse çevirmektir. Teknik olarak EEG dalgalarının komponentleri parçalanmakta, analiz edilmekte ve bir sayı ile ifade edilmektedir (BİS index) (36,40). BİS için lineer ve boyutsuz bir skala geliştirilmiştir. Bu skala 0 ile 100 arasında olup; BİS değeri 0 EEG'nin tam supresyonunu, 100 ise tam uyanıklığı ifade eder. Hipnotik ilaç uygulamasıyla hastanın bilinç düzeyi pek çok aşamadan geçerken BİS değeri uyanık bilinç durumunu gösteren 100 değerinden aşağıya düşer. BİS değeri 60 iken bilincin açık olma ihtimali azdır. BİS değeri 40'ın altında iken derin hipnozu ve göstermekte ve izoelektrik EEG'ye yaklaşmaktadır. 40 ile 60 arasındaki BİS değeri genel anestezi ve

hızlı derlenme için yeterli hipnotik etkiyi sağlamaktadır. Bilinç kaybı 70-80 civarındaki BİS değerinde oluşmaktadır. Tüm elektrofizyolojik ölçümlerde olduğu gibi her hastada olabilecek farklılıklardan dolayı BİS değeri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir (36, 38, 39, 40, 41, 42).

BİS izlemi yalnızca anestezi derinliğini ölçmeyi değil, ilaçların hipnotik etki düzeylerinin değerlendirilmesini de sağlar (38). BİS, opioidlerin düşük dozlarının SSS üzerindeki farmakodinamik etkilerini isabetli bir şekilde göstermesini sağlar. Bu yüzden düşük ve orta düzeyde opioid analjezisi içeren bir anestezi yanarda BİS değerine göre titre edilerek bir hipnotikle kullanıldığında BİS daha uygun sonuçlar vermektedir (43, 44).

BİS'in klinik kullanımında anestezinin hipnotik ve analjezik uygulamaları ayrılmaktadır. Hipnotik ajan BİS değeri 40-60 arasında tutulacak şekilde titre edilmelidir. Hipnotik ajanla birlikte düşük veya orta doz opioid verilmekte, cerrahi süre içinde verilen klinik ve BİS yanıtları anestezi tarafından değerlendirilmektedir.

Cerrahi sırasında uyarının artması durumunda BİS artar ve hastada hemodinamik değişiklikler ve hareket oluşursa anestezi hipnotik ajanı arttırarak BİS'i 40-60 arasına düşürmelidir. Ancak BİS 40-60 arasındayken hemodinamik değişiklikler ve hareket yanıtı sürüyorsa bu yanıtları kontrol altına alıncaya kadar artan dozlarda opioid uygulanarak analjezik düzeyi arttırılmalıdır.

BİS düzeyinin cerrahi sırasında grafik olarak izlenmesi gerekir. Anestezinin yüzeyleşmesi veya derinleşmesi ile grafikte artış veya azalış olur. BİS'teki büyük ani değişiklikler, sıklıkla ağırlı cerrahi uyarıya bağılı olarak kortikal uyarı ile oluşur.

BİS belirli bir ilacın konsantrasyonunu değil beynin o andaki durumunu ölçer. Halotan, sevofluran, desfluran, izofluran ve propofol ile yapılan çalışmalarda BİS monitörizasyonunun kullanılmasıyla anestezi ajan tüketiminin % 40-50 oranında azaldığı bildirilmektedir. Fakat ketamin ve N₂O'nun tek başına kullanıldığı çalışmalarda oluşan hipnozun BİS değeri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (37).

BİS'in serebral metabolik hızdaki azalmaları da yansıtılabileceği bildirilmiştir. Pozitron emisyon tomografisi kullanılarak BİS değeri ile tüm beynin metabolik aktivitesi ve sedasyon düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmıştır (45). BİS 15-30 sn önceki EEG verisinden oluştuğu için, gösterdiğinden daha önceki durumun ifadesidir (46).

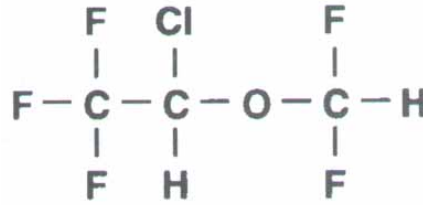
BİS monitörizasyonu, serebral iskemi, hipotermi (<33°C), elektromiyografik artefaktlar (40, 45), pacemaker, EKG, ısıtıcı sistemleri, kas gevşetici, genetik, frontal korteks hasarı gibi birçok faktörden etkilenebilir (45). Serebral iskemi EEG’de bölgesel yavaşlama ya da baskılanmaya yol açacak kadar yaygınsa BİS’de düşme olur. Hipotermi de BİS değerini düşürür (47).

BİS, artması gereken bir durumda azalıyorsa bu “paradoksik delta” (EEG’de belirgin yavaşlama) adı verilen 2-3 dakika süren özel bir EEG paternine bağlı olabilir. BİS sensörünün temporal elektrodunun yeri kontrol edilmeli, eğer temporal arter üzerindeyse atıma bağlı olarak artefaktlar BİS’in daha düşük olmasına yol açabilir (45).

BİS kullanımı ile hipnotik durum, sedasyon ve anestezi derinliği belirlenerek, ilaç dozları istenilen şekilde titre edilebilir, yüzeysel anestezi ve farkında olmadan kaçınılabılır (36). Daha az anestetik ajan kullanılması, daha hızlı uyanma ve derlenme sağlanabilmesi ile toplam maliyeti de azaltmaktadır (36, 45).

2.5 İZOFLURAN

İzofluran, 1-kloro-2,2,2-trifloroetil diflorometil eter’dir (36, 38, 39, 40, 48).



Şekil 2. İzofluran’ın Yapısal Formülü.

1965 yılında Ross Terrell’in metil-eter serisini sentezlemesiyle bulunmuş (36, 39) ve 1971 yılında klinik kullanıma girmiştir (39,40).

2.5.1 Etki Mekanizması

İnhalasyon anestetiklerinin bazıları etkilerini; eksitator sinapsları inhibe ederek ve inhibitör sinapsların etkinliklerini artırarak gösterirler. Bu etkilerini hem presinaptik hemde postsinaptik işlevleri ile oluşturdukları düşünülmektedir. İzofluranın nörotansmitter salınımını inhibe ettiği kesin olarak gösterilmiştir. Ayrıca izofluran presinaptik aksiyon potansiyelinin amplitüdünde küçük bir düşmeye neden olurken (MAK konsantrasyonunda %3 azalma), nörotransmitter salınımını önemli miktarda

inhibe etmektedir. Nörotansmitter salınımını inhibe etmesi presinaptik Ca^{+2} içe akımında daha da büyük düşme miktarlarına ulaşması, bunun da transmitter salınımında artan bir düşmeye neden olmasıdır. İnhalasyon anestetikleri post-sinaptik olarak da etki eder; salınan nörotransmittere olan yanıtı değiştirir. Bu etkinin anestetik ajan ile nörotransmitter reseptörleri arasındaki özgün etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir (48).

2.5.2 Fiziksel Özellikleri

İzofluran renksiz, yanıcı ve patlayıcı olmayan, koruyucu içermeyen ve kimyasal olarak stabil bir ajandır. Molekül ağırlığı 184.5 g, kaynama noktası (760 mmHg'da) 48.5 °C, özgül ağırlığı 1.5 ve 20 °C'deki buhar basıncı ise 238 mmHg'dır (36, 39).

İzofluranın kan/gaz partiyon katsayısı 1.46 olup (36,49), bu değerler, halotan ve enflurandan düşük, sevofluran ve desflurandan yüksektir. Bundan dolayı, izofluranın induksiyon ve derlenme hızı enfluran ve halotana göre daha hızlı, sevofluran ve desflurana göre daha yavaştır (36).

İzofluranın MAK değeri; oksijen ile %1.15, %70 N₂O ile 0.56 dır (36,49), yaşla, opioid ve N₂O kullanılmasıyla azalır (39,50, 51).

2.5.3 Farmakodinamik Özellikleri

2.5.3.1 Santral Sinir Sistemine Etkileri

İzofluran, diğer inhalasyon ajanları gibi; mental durumda, beyin oksijen tüketiminde, beyin kan akımında, BOS dinamiğinde ve santral sinir sisteminin elektrofizyolojisinde kayda değer değişiklikler yapar.

İzofluran, diğer volatıl halojenler gibi beyinde serebral vazodilatasyon yaparak hem beyin kan akımını hem de kafa içi basıncı artırır. Beyin metabolizmasının O₂ tüketimini (CMRO₂) de azaltır (36, 48, 49). İzofluranın, enfluran ve halotandan daha az serebral vazodilatasyon yapması beyin-sinir cerrahisi vakalarında tercih edilme nedenidir. İzofluranın beyin kan akımı üzerine olan hafif etkisi hiperventilasyon ile ortadan kaldırılabılır (48, 49).

İki MAK'ta düz bir EEG oluşturur (39, 41, 49). % 2-3 konsantrasyonlardaki izofluran ile ortaya çıkan EEG'deki burst supresyon CMRO₂'nin azalmasına rağmen serebral kan akımında azalmaya neden olmaz. İzofluranın serebral iskemideki

nöroprotektif etkilerinden bahsedilmiş olmasına rağmen intrakranial basıncı artmış olgularda ve hiperkapni varlığında kullanılmamalıdır (49).

İzofluranın mental fonksiyondaki etkileri, anestezi uygulanması süresince ve anestezi aldıktan sonraki erken postoperatif dönemde görülür. Özellikle yaşlılarda ve uzun süreli anesteziyi takiben, entellektüel fonksiyonlarda azalma, subjektif semptomlarda artış gözlenir. Bazı çalışmalarda da izofluranın eser konsantrasyonlarda persepsiyon, kognitif ve motor beceriler ile öğrenmeyi anlamlı olarak bozduğu gösterilmiştir. Ancak bu durumun kanıtlanamadığı çalışmalar da mevcuttur (50).

İzofluran serebral oksijen tüketimini azaltır. Bu etkisi enfluran ve halotandan fazladır. Bu azalma serebral elektriksel aktiviteyle yakından ilişkilidir. İzofluran ile bir kez izoelektrik EEG elde edildiğinde, konsantrasyonun daha fazla artırılması serebral oksijen tüketiminde daha fazla azalmaya neden olmaz. İzofluran ile oluşturulan serebral oksijen tüketimindeki azalma, serebral hipoksi sırasında bir miktar beyin koruması sağlayabilir (50).

İzofluran serebral vazodilatasyon oluşturur ve BOS basıncını artırır. Bu etkisi halotan > enfluran > izofluran = sevofluran = desfluran şeklindedir (52, 53).

İzofluran düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında, CO₂'e serebral yanıtlar korunur (53). İzofluran, halotana göre hipokapni sırasında serebral kan akımında daha fazla azalmaya neden olur (54).

İzofluran, halotan ve enfluranın aksine BOS yapım ve reabsorpsiyonu üzerine anlamlı değişiklik yapmaz (55). İzofluran antikonvülsif özelliklere sahiptir ve travma sonrası serebral ödem gelişmesini etkilemez. Zayıf analjezik özelliğe sahiptir (39).

2.5.3.2 Solunum Sistemine Etkileri

İzofluran konsantrasyona bağlı olarak solunum depresyonu yapar (39, 48, 49). Spontan izofluran soluyan hastalarda soluk hızı aynı kalırken, soluk hacmi düşer, bunun sonucunda da alveoler ventilasyon azalır ve arteriyel CO₂ basıncında artış olur (48). İzofluran özellikle hiperkapni ve hipoksiye olan solunum yanıtının baskılanmasında etkilidir (39, 41, 48). Hipoksiye ventilatuar yanıtı tam 0.1 MAK'da (bütün uçucu ajanlardaki gibi) durdurur (39, 41).

İzofluran etkin bir bronkodilatör olmasına rağmen aynı zamanda hava yolu irritanıdır ve anestezi indüksiyonu sırasında hava yolu reflekslerini uyarak öksürük ve

laringospazma neden olur (39, 48, 49). İzofluran hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe ederek hipoksemiye neden olabilir (49). Bronkodilatatör etkisi ile birlikte aritmi yapıcı etkisinin olmaması nedeniyle astmatik hastalarda tercih edilir.

İzofluran ile anestezi derinliği arttıkça interkostal kaslar ve diyafragma fonksiyonunda azalma olur. Bu izofluranın direkt kas gevşetici etkisine bağlıdır (56). İzofluran, diğer inhalasyon ajanları gibi, trakeal mukosilier aktiviteyi inhibe eder. Bu etki, endotrakeal entübasyon, kuru gazların inhalasyonu ile birleştiğinde postoperatif pulmoner enfeksiyon insidansını artırır (57).

2.5.3.3 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

İzofluran direkt miyokardiyal depresandır (36, 39, 49), ancak bu etkisi halotan ve enflurandan daha azdır (36, 39). İzofluran konsantrasyona bağlı olarak, halotan ve enflurandan daha az olmak üzere, sistemik vasküler rezistansı (SVR) azaltarak arteriyel kan basıncını düşürür (36, 39). İzofluran özellikle cilt ve kaslarda olmak üzere birçok vasküler yatakta vazodilatasyona neden olur. Halotanın aksine, izofluran ile kalp debisi iyi korunur (48). İzofluran konsantrasyonunun hızla artması, kalp hızında, arteriyel tansiyonda, plazma norepinefrin seviyesinde geçici artışa neden olur (49). Kardiyak ritm stabil ve taşikardi özellikle genç hastalarda sık görülür (39). İzofluran, potent bir koroner vazodilatördür, aynı zamanda koroner kan akımını artırır ve miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır. Teorik olarak bu durum, izofluranın, az kanlanan alanlardan iyi kanlanan alanlara, kan akımının yönlendirilmesi özelliği (koroner çalma fenomeni) ile miyokardiyal iskemiye neden olabileceği iddia edilmektedir (36, 39, 41, 48, 49). İzofluranın N₂O ile kombine kullanılması, izofluranın tek kullanılmasına göre daha fazla kan basıncında düşüş yapar. N₂O ile kullanıldığında pulmoner hipertansiyonu artırır. Epinefrinin disritmik etkilerine karşı kalbin duyarlılığı açısından, izofluran ve sevofluran, halotana göre daha az sensitizasyon yaratırlar (58). İzofluran sinoatrial nodunda negatif kronotropik etki oluşturur (59).

2.5.3.4 Hepatik ve Renal Dolaşıma Etkileri

İzofluran, hepatic arterde vazodilatasyon oluşturur. Total hepatic kan akımını azaltır, ancak karaciğere oksijen sunumu daha iyi korunur. İzofluranın subanestezik dozlarında, hipoksi sırasında, hepatic oksijen sunum/tüketim oranı diğer ajanlara göre

yüksektir. İzofluran, somatik ve visseral sinir stimülasyonuna bağlı renal ve splanknik vazokonstriksiyon oluşturmaz (36, 39, 41, 48, 49)

İzofluranın böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltması düşük hacimde konsantre idrar oluşması ile sonuçlanır (39, 41, 49, 50). İzofluran anestezisi sırasında görülen böbrek fonksiyonu değişiklikleri uzun süreli böbrek hasarı veya toksisitesi olmadan hızla geri döner (39, 41, 50).

2.5.3.5 Nöromusküler Sisteme Etkileri

İzofluran santral etkileri yoluyla bir miktar iskelet kası gevşemesi yapar. Aynı zamanda depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini de artırır (36, 39, 41, 48, 49). Diğer halojenlenmiş inhalasyon anestetikleri gibi, izofluran da uterus düz kasını gevşetir (39, 48). Bu nedenle gebelikte ve vajinal doğumda analjezi veya anestezi için önerilmez (48). Fakat sezaryen kesisi için % 0.75 konsantrasyonları uygundur (36, 39).

2.5.4 Diğer

İzofluran ile göz içi basınç düşer ve malign hiperpireksiye hızlandırabilir (39).

2.5.5 Metabolizma Ve Toksisitesi

Oldukça stabildir, sodalime, metal ve ultraviyole ile reaksiyona girmez (36). Solunan izofluranın % 99' undan fazlası değişmeden akciğerlerden atılır. Emilime uğrayan izofluranın yaklaşık % 0.2' si oksidatif yolla metabolize edilir ve üriner metabolit olarak atılır. İzofluranın çok küçük miktarda oluşan parçalanma ürünleri, herhangi bir böbrek, karaciğer veya başka bir organ toksitesi oluşturmak için çok yetersizdir (39, 48). İzofluranın mutajen, teratojen veya karsinojen bir etkisi yoktur (48).

İzofluran trifloroasetik aside metabolize olur. Uzun süreli veya tekrarlanan uygulamaları renal hasara neden olmaz ve böbrek hastalığı olanlarda kullanılabilir (36, 41).

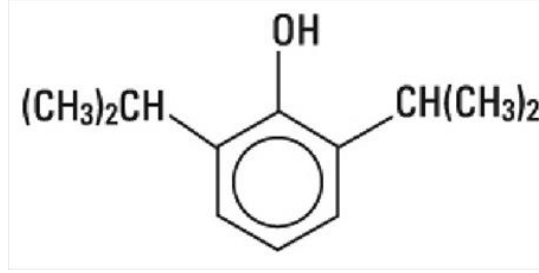
2.6 Propofol

Propofol günümüzde en sık kullanılan genel anesteziiktir. 1970'lerin başında fenol deriveleriyle ilgili çalışmalar 2,6-diisopropofolün geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. Kay ve Rolly tarafından 1977'de propofol ile ilk başarılı anestezi indüksiyonu

uygulanmıştır (60). Propofol suda çözünmediği için başlangıçta Cremophor EL ile hazırlanmıştır. Propofolün Cremophor EL ile hazırlanan formülleri anaflaktoid reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için terk edilmiş ve 1983'te %10 soya yağı içindeki %1'lik emülsiyonu hazırlanmıştır (36).

2.6.1 Fiziko-Kimyasal Özellikleri

Propofol'ün kimyasal yapısı 2,6-diisopropilfenol'dür(40).



Şekil 3. Propofol'ün Yapısal Formülü.

Esas olarak, su içeren solüsyonlarda çözünmediğinden, %10'luk soya fasülyesi yağı, % 2,25'lik gliserol ve % 1,2'lik lesitin içeren bir emülsiyon şeklinde formüle edilerek hazırlanmaktadır. Lesitin, yumurta sarısı fosfatid kısmının asıl elemanıdır. Mevcut formül bakteri üremesini desteklediğinden, steril bir teknikle kullanılması önemlidir. Her ne kadar farklı üreticiler tarafından bakteri üremesini geciktirmek için karışıma etilendiamintetraasetik asit (0,05 mg/mL), metabisülfid (0,25 mg/mL) veya benzil alkol (1 mg/mL) eklense de, solüsyonların mümkün olan en kısa sürede veya şişesinin açılmasından sonra 6 saat içinde kullanılması gerekmektedir. Solüsyon süt beyazı görünümünde, hafifçe visköz ve pH'sı 7-8,5'dir (40, 48). Enjeksiyonu kolaydır. Dondurulmamalı, oda ısısında saklanmalı ve kullanılmadan önce iyi çalkalanmalıdır (36, 41). Propofol'ün %1 ve %2'lik formülleri bulunmaktadır. Emülsiyon yumurta sarısı lesitini içerdiğinden, duyarlı hastalarda alerjik reaksiyonlar gelişebilir (40).

2.6.2 Farmakokinetik Özellikleri

Tek bolus enjeksiyonundan sonra tam kandaki propofolün düzeyi hem redistribüsyon hem de eliminasyonun bir sonucu olarak hızla düşer. Propofolün başlangıç distribüsyon yarılanma ömrü 2-8 dakikadır. İki kompartman modeli kullanan çalışmalarda eliminasyon yarı ömrü 1-3 saat arasında değişir. Üç kompartman modelini kullanan çalışmalarda propofolün başlangıç ve yavaş dağılım yarı ömrü sırasıyla 1-8 dakika ve 30-70 dakika, eliminasyon yarı ömrü ise 4-23,5 saattir. Propofolün 8 saate

kadar uzayabilen infüzyonlarındaki durum duyarlı yarı ömrü 40 dakikadan azdır. Propofolle anestezi ve sedasyonu takiben uyanma için gerekli konsantrasyon azalması genellikle % 50 den azdır. Bu nedenle uzamış infüzyondan sonra uyanma hızlıdır.

Propofolün klirensi hızlıdır (1,5-2 L/dk). Propofol klirensi hepatic kan akımından fazla olduğundan ekstrahepatik metabolizması gösterilmiştir. Bu ekstrahepatik metabolizmada akciğerlerin büyük rol oynadığı düşünülmektedir.

Propofolün farmakokinetiği cinsiyet, yaş, ağırlık, yandaş hastalıklar ve eş zamanlı verilen medikal tedavi ile değişebilmektedir. Kadınlarda propofol daha yüksek dağılım hacmine ve daha fazla klirens oranına sahiptir. Ancak eliminasyon yarı ömrü kadınlarda ve erkeklerde eşittir. Yaşlılarda klirens azalmıştır, ancak santral kompartman hacmi küçüldüğünden indüksiyon için daha düşük doz gerekir. Çocuklar %50 daha geniş santral kompartman hacmine ve %25 daha hızlı klirens sahiptir. Bu nedenle küçük çocuklarda dozun arttırılması gerekmektedir.

Propofol metabolitleri başlıca idrarla atılmasına rağmen böbrek hastalıklarında propofolün farmakokinetiği ve klirensi değişmez. Karaciğer hastalıklarında, klirens değişmemiştir ama eliminasyon yarı ömrü hafifçe uzamıştır.

2.6.3 Metabolizma

Propofol karaciğerde glukuronid ve sülfata bağlanarak hızla metabolize olur. Propofolün metabolitleri suda çözüldüğünden dolayı böbreklerden itrah edilir. Propofolün % 1'den daha azı değişmeden idrara geçer ve % 2'si feçesle atılır. Metabolitleri inaktiftir. Tek bolus dozun % 30'a yakın kısmı akciğerlerde elimine edilmektedir.

2.6.4 Sistemlere Etkisi

2.6.4.1 Santral Sinir Sistemine Etkileri

Propofol hipnotik bir ilaçtır. Propofol GABA_A'nın β -alt ünitesine bağlanarak GABA aracılıklı klorid kanallarının açılma zamanını uzatmasına bağlı olarak hiperpolarizasyonu artırır. Bu etkisi geri dönüşümlüdür.

Propofol beyin kan akımını, kafa içi basıncını ve serebral metabolik hızı azaltır (39, 40, 48, 61). Propofol kafa içi basıncı artmış olan hastalarda ortalama arter basıncı

korunamadığı takdirde serebral perfüzyon basıncında önemli bir düşmeye sebep olabilir (40, 60).

Propofolün in vitro deneylerde gösterilen nöroprotektif etkisi muhtemelen fenol halkasının serbest radikal temizleyicisi olarak görev görmesinden kaynaklanmaktadır. Propofol serebrovasküler otoregülasyonun karbondioksit yanıtını etkilemez (60).

Bazen, propofolle yapılan anestezi induksiyonu sırasında, muhtemelen subkortikal glisin antagonizmasına bağlı kas seğirmesi, spontan hareketler, opistotonus veya hıçkırık gibi eksitator fenomen eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar arasında tonik-klonik nöbetleri taklit edebilmelerine rağmen, propofol predominant antikonvülzan özelliklere (örn. Burst supresyonu) sahiptir ve epileptik hastalara güvenle uygulanabilir (39, 40, 41). Propofol ile induksiyon sırasında olan eksitasyon fenomeni tiyopental ile aynı sıklıkta görülür ancak metoheksitalden daha azdır (48).

Propofol intraoküler basıncı azaltır. Uzun süreli propofol infüzyonlarını takiben tolerans gelişmez (41).

2.6.4.2 Solunum Sistemine Etkileri

Propofol güçlü bir solunum depresyonu oluşturur (39, 40, 41). Propofolün bu sistem üzerindeki etkileri doza bağlıdır ve induksiyon dozu % 25- % 35 oranında apneye neden olur. Propofolün idame infüzyonu tidal volümü azaltırken, solunum sayısını artırır (36, 60). Solunum merkezinin hiperkapni ve hipoksemiye yanıtını ciddi bir şekilde baskılar (40, 41, 60). Propofol hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon yanıtı etkilemez ve bronkodilatasyon yapar (61).

Çene ve farenks kaslarını gevşetir: laringeal refleksleri deprese eder, laringeal tonustaki azalma tiyopentale göre daha fazladır ve bu nedenle laringeal maske yerleştirmek daha kolaydır. Tiyopentale göre daha az öksürük ve laringospazm riski bulunur (36, 39, 40, 41). Tek başına veya narkotiklerle birlikte entübasyona olanak verir, entübasyona hemodinamik yanıtı deprese eder (36).

2.6.4.3 Kardiyovasküler sisteme etkileri

Propofol, anestezi induksiyonu sırasında kan basıncında düşüşe neden olur. Kan basıncındaki bu düşme hem vazodilatasyon, hem de miyokardiyal kontraktilitenin hafif depresyonu ile açıklanabilir. Propofol normal baroreflaks cevabı inhibe eder ve kalp hızında ise sadece hafif bir artışa yol açar; bu da ilacın hipotansif etkisini daha da artırır

(36, 39, 40, 41, 48, 60). Sistemik kan basıncı üzerine olan etkileri ileri yaş, yetersiz intravasküler sıvı hacmi ve hızlı enjeksiyon durumlarında daha da belirginleşmektedir (40). Propofol kalbin oksijen gereksinimini azaltır ancak kalbe oksijen sunumunu da azalttığı için miyokarddaki oksijen dengesi değişmez. Yaşlılar propofolün bu etkilerine daha duyarlıdır. Ancak dikkatli doz ayarlaması ile bu ilaç yüksek riskli kardiyak hastalarda bile başarı ile kullanılmıştır (61). Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopatiye yavaş ve düşük doz indüksiyon kardiyak outputun sürdürülmesini sağlar (39).

Anestezi idamesinde propofol kullanılması ile kalp hızı artabilir, azalabilir ya da değişmez. Propofol infüzyon hızı hem miyokardiyal kan akımı hem de miyokardiyal oksijen tüketiminde anlamlı azalmaya neden olur (62).

2.6.5 Diğer etkileri

Propofol, tiyopentalin aksine belirgin antiemetik etkilidir, bu nedenle bulantı kusma riski yüksek hastalarda sedasyon ve anestezi için iyi bir seçimdir (36, 39, 40, 48, 60). Subanestezik dozlarda (20-30 mg) antiemetik olarak kullanılabilir (60).

Propofol antipruritik etkiye sahiptir ve spinal opioidlerin neden olduğu kaşıntıyı azaltır veya tamamen geçirebilir (39, 61).

Propofol nondepolarizan ve depolarizan nöromusküler blokörlerin yaptığı nöromusküler blokajı potansiyalize etmez (40, 60).

Malign hipertermi olgularında propofol tercih edilebilecek anesteziyelerdendir (36,60).

Propofolün uzun süreli infüzyonunda (özellikle yoğun bakımda) bakteriyel kontaminasyon, hipertrigliseridemi ve sağladığı kalori miktarı (1.1 kcal/mL) göz önünde bulundurulmalıdır (60).

Propofol infüzyon sendromu; uzun süreli (>48 saat) ve yüksek doz (>5 mg/kg/saat) propofol infüzyonuna bağlı özellikle pediatrik yaş grubunda görülen nadir fakat ölümlü sonuçlanabilen bir sendromdur. Metabolik asidoz, akut kardiyomyopati ve iskelet miyopatisi ile karakterizedir (39, 40, 60). Hem mitokondri hem de solunum zincirindeki özel alanlara serbest yağ asidi (SYA) girişine sekonder, SYA metabolizması yetmezliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (39).

Propofolün karaciğer, böbrek ve endokrin sistemlere klinik düzeyde anlamlı etkisi yoktur (36, 48).

Propofol, tiyopentale benzer olarak nadiren anaflaktoid reaksiyonlara ve histamin salınımına neden olur (48).

Propofol plasental membranları geçebildiği halde hamilelerde güvenilerek kullanılabilir ve tiyopental gibi yenidoğanda sadece geçici aktivite depresyonuna neden olur (39, 48).

Propofolün enjeksiyon sırasında neden olduğu ağrı lidokain, fentanil, alfentanil, ketamin ve ilacın daha geniş bir damar yolundan verilmesi ile azaltılabilir (40, 60).

Propofol bir antioksidan olup bir serbest radikal temizleyicisi olarak davranabilir (39).

2.6.6 Klinik Kullanımı

Propofol anestezi indüksiyonunda, idamesinde, yoğun bakımda, tanısal işlemler ve bölgesel anestezi sırasında sedasyon ve özellikle günübürlük olgularda anestezi amacıyla tek başına veya diğer ajanlarla birlikte kullanılabilir (36, 40, 60).

2.6.6.1 Anestezi İndüksiyonu ve İdamesi

Propofolün premedike edilmemiş erişkindeki indüksiyon dozu 2.0-2.5 mg/kg'dır. Yaşın artmasıyla indüksiyon için gereken doz miktarı giderek azalır, çocuklara ise biraz daha yüksek doz vermek (2.5-3.5 mg/kg) gerekir (40,60). İndüksiyonda ilacın yavaş verilmesi kardiyovasküler ve solunumsal etkilerini en aza indirir. İndüksiyon dozunun etkisi birkaç saniyede başlar ve 3-6 dakikada geçer.

Propofol hızlı derlenme sağlar böylece anestezi idamesinde barbitüratlara göre üstünlük oluşturur. Anestezi idamesinde aralıklı dozlar veya infüzyon şeklinde verilebilir. Çok kısa girişimlerde küçük bolus dozları (indüksiyon dozunun %10-50'si kadar) her 5 dk'da bir veya gerektiğince verilebilir. Propofolün infüzyon şeklinde uygulanması daha stabil bir ilaç düzeyi sağlar ve uzun süreli anestezi idamesi için daha uygundur.

TİVA (total intravenöz anestezi) amacıyla oksijen/hava, O₂/NO₂ karışımı ve opioidler birlikte kullanılabilir. Yeterli bir indüksiyon dozunu takiben aralıklı bolus veya devamlı infüzyon olarak uygulanır. Genellikle indüksiyondan sonra, ilk 20-30 dk süresince 12 mg/kg/saat, daha sonraki 20-30 dk süresince 9 mg/kg/saat, daha sonra da 6

mg/kg/saat'lik bir infüzyon hızı önerilebilir. Daha sonra infüzyonun hızı bireysel ihtiyaca ve cerrahi uyarıya göre ayarlanır. Propofolün ketamin ile birlikte kullanılması TİVA için iyi bir kombinasyon olabilir. Propofol: ketamin=4:1 infüzyonu, hemodinamik stabilite sağlarken ketaminin istenmeyen psikolojik etkilerini de ortadan kaldırır (60).

2.6.6.2 Sedasyon

Propofol lokal/bölgesel anestezi altında cerrahi uygulanan hastalarda veya tanısal radyolojik işlemler ve manyetik görüntüleme sırasında sedatif, amnezik ve anksiyolitik olarak kullanılabilir. Propofolün sedasyon dozu anestezi dozunun %20-50'si kadardır. Bunun için 0.2-0.5 mg/kg başlangıç dozundan sonra 0.5-2 mg/kg/saat hızda infüze edilebilir. İnfüzyon süresinden bağımsız olarak, infüzyon sonlandırıldığında hızlı derlenme oluşturur (36). Ancak bu düşük dozlarda bile hastayı takip edenler dikkatli olmalı, propofolün yan etkilerine, özellikle de havayolu tıkanıklığı ve apne açısından hazır olmalı ve tedbir almalıdırlar. Spontan soluyan çocuklarda, sedasyon için propofol kullanımı, tiyopental gibi intravenöz ajanlara göre daha etkin bulunmuştur (61). Yoğun bakımda yapılacak invaziv girişimler sırasında ve yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastaların sedasyonunda da kullanılmaktadır. Yoğun bakım hastalarının sedasyonunda propofolün potansiyel avantajı antioksidan özelliğe sahip olmasıdır (40).

2.6.7 Propofolün Antioksidan Özelliği

Propofolün; hem membran lipid peroksidasyonunu önleyerek hem de intrasellüler antioksidan defans sistemi olan glutatyonun dokudaki tüketimini azaltarak etkili olduğunu bildiren birçok çalışma vardır (63, 64). Propofol yağda çözünen yapısı ile lipid membranlarda doğal bir antioksidan olan alfa tokoferole benzer şekilde, membranlardaki fosfolipidlere bağlanarak, membran yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu inhibe eder ve bu reaksiyonun bir son ürünü olan MDA'nın üretimini azaltır. Propofolün bu etkisinin tamamen intramembraner düzeyde oluşan bir etki olduğu gösterilmiştir (63, 65, 66, 67). Hücre membranı üzerine bu etki in vitro pek çok çalışmada ortaya çıkarılmış olmakla birlikte in vivo olarak ancak eritrositlerde ve trombositlerde gösterilebilmiştir (63, 66). Propofolün in vitro deneylerde gösterilen nöroprotektif etkisi muhtemelen fenol halkasının serbest radikal temizleyicisi olarak görev görmesinden kaynaklanmaktadır (60). Maty-Hartert ve ark.

propofolün peroksinitrit ile reaksiyona girdiğini ve propofol kaynaklı fenoksi radikal oluşumuna yol açtığını bundan dolayı peroksinitrit süpürücüsü olduğu hipotezini ileri sürmüştür.

Nükleer transkripsiyon faktör kapp B (NFkB), oksidatif strese ve iskemi / reperfüzyon sırasında aktive olan inflamatuvar yanıtlarda anahtar rolü oynayan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Pilar Sanchez-Conde ve ark. suprarenal aortik klempleme sırasında 4 mg/kg/saat' den iv uygulanan propofol anestezisinin, böbreklerden NFkB salınımının azalmasına yol açtığını, iskemi-reperfüzyon hasarı ile indüklenen proinflamatuvar sitokinler, nötrofil infiltrasyon ve oksijen bağımlı serbest radikallerin üretimini azalttığını bildirmişlerdir (68).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Fakülte Etik Kurul onayı ile hasta veya hasta yakınlarından yazılı onam alındıktan sonra İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda sağ hepatektomi cerrahisi uygulanacak karaciğer nakli vericisi ASA I-II, 18-65 yaş arasındaki toplam 70 hastada gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılacak ilaçlardan birine alerjisi olan, β adrenerjik bloker veya Ca^{++} kanal blokörü alan, N-asetil sistein, allopurinol, heparin ya da inotropik ajan ile tedavi görenler, non-steroidal antiinflamatuvar ve vitamin kullananlar, sigara kullanma öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyon odasına alınan olgulara EKG, periferik oksijen satürasyonu, noninvaziv kan basıncı ve bispektral indeks monitörizasyonu yapıldı.

Tüm hastalara 20 G kateter ile el sırtından periferik damar yolu açıldıktan sonra 3 dakika boyunca % 100 O_2 verildi. Anestezi indüksiyonu propofol grubunda (n=35), 2 mg/kg propofol (Propofol %2 Fresenius 50 mL Fresenius Kabi, Germany) ve 1 μ g/kg remifentanil ile yapıldıktan sonra entübasyon amacıyla atrakuryum 0.6 mg/kg verildi. Anestezi idamesi ilk 10 dk 10 mg/kg/h, takip eden 10 dk 8 mg/kg/h, daha sonra 6 mg/kg/h propofol infüzyonu ile BİS değeri 40-60 arasında olacak şekilde ayarlandı. Bu gruptaki hastalar % 60 hava, % 40 O_2 karışımı ile solutuldu. İzofluran grubunda (n=35), anestezi indüksiyonu 5 mg/kg tiyopental ve 1 μ g/kg remifentanil ile yapıldıktan sonra entübasyon amacıyla atrakuryum 0.6 mg/kg verildi. Bu grupta izofluran (Forane Likid Abbott 100 mL) konsantrasyonu % 0.5-1.5 arasında, BİS değeri 40-60 olacak şekilde ayarlandı ve % 60 hava, % 40 O_2 karışımı ile solutuldu. Her iki grupta (Dräger Primus, Germany) anestezi cihazı ile tidal volüm 7-10 mL/kg, PEEP : 0 ve $ETCO_2$ değeri 35-40 mmHg olacak şekilde solutuldu. Her iki grupta da analjezi amacıyla remifentanil 0.25

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ve kas gevşetici olarak ise atrakuryum $0.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ infüzyonu (Abbott Life care infusion system 5000) yapıldı.

Olgulara dominant olmayan taraftan radyal arter açılarak monitorize edildi. Nazogastrik sonda takılarak serbest drenaja alındı. Nöromuskuler ileti TOF cihazı ile monitorize edildi. Hareket etme, yüz buruşturma gibi yüzeysel anestezi belirtisi veya BİS düzeyi >60 olduğunda propofol veya izofluran dozu artırıldı. Her iki grupta da intraoperatif kan basıncı ve kalp hızı (KAH) preoperatif değerlerin $\pm \% 20$ 'si arasında tutulmaya çalışıldı. KAH'da $45 \text{ atım}/\text{dk}$ 'nın altındaki değerler bradikardi olarak kabul edilerek, gerektiğinde 0.5 mg atropin iv uygulandı. Ortalama arteriyel basınç 60 mmHg 'nin altına düştüğünde ya da bazal değer $\% 20$ 'sinin altına düştüğünde iv kristalloid sıvı infüzyonu verildi, izofluran veya propofol dozları azaltıldı, gerektiğinde 5 mg iv efedrin uygulanması planlandı. Olguların cinsiyeti, yaşı, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, ASA sınıflandırması, ısı, kan glukoz düzeyleri, greft ağırlığı, toplam anestezi süresi, toplam cerrahi süresi kaydedildi. Operasyon sırasındaki toplam kanama miktarı, idrar miktarı (diseksiyon, rezeksiyon ve cerrahi sonunda) kaydedildi. Operasyon sırasında verilen toplam sıvı miktarı ile bu sıvıların cinsi (kristalloid, kolloid, kan ve kan ürünleri) kaydedildi. Anestezik ajanlar (indüksiyon ve idamede kullanılan) ve diğer anestezik olmayan ek ilaçlar dozlarıyla birlikte kaydedildi. Operasyon boyunca olguların anestezi takip formlarına sistolik kan basınçları, diyastolik kan basınçları, ortalama arter basınçları, KAH, SpO_2 , ETCO_2 , TOF ve BİS değerleri 30 dakikada bir kaydedildi. Operasyon bitiminde ekstübe olan hastaların ekstübasyon, göz açma ve derlenme süreleri dakika olarak kaydedildi. Operasyon sırasında gözlenen komplikasyonlar yazıldı. Antioksidan etkinin değerlendirilmesi amacı ile tüm hastalardan preoperatif, intraoperatif 1. saatte ve postoperatif 1. saatte kan örnekleri alındı. Bu örneklerden plazma süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA), total oksidatif durum (TOS), total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri çalışıldı. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı.

3.1 Biyokimyasal Ölçümler

3.1.1 Plazmaların Elde Edilmesi

Hastalardan alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındıktan hemen sonra 2000 rpm 'de 10 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan plazma örnekleri kapaklı cam tüplere konulup biyokimyasal ölçümler yapılmaya kadar $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ derin dondurucuda saklandı.

Tüm kanlar toplanıp yeterli sayıya ulaştıktan sonra biyokimyasal analizler için plazmalar derin dondurucudan çıkarıldı. Örnekler çözündükten sonra +4 °C’de ölçümler yapıldı.

3.1.2 Plazma Total Antioksidan Kapasitesinin (TAK) Belirlenmesi

TAK düzeyleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye). Bu yöntem, daha kararlı bir durumda ve koyu mavi-yeşil renkli 2,20-Azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit; ABTS) radikalinin ortamda bulunan antioksidanlarla orantılı olarak renginin kaybolması temeline dayanır. Ortamdaki antioksidanlar arttıkça renk kaybı da artmaktadır. Hesaplamalar hazır standart kite göre yapıldı ve sonuçlar mmol Trolox Eq/L şeklinde ifade edildi (69).

3.1.3 Plazma Total Oksidatif Durumunun (TOS) Belirlenmesi

TOS düzeyleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye). Bu yeni yöntem, numunelerdeki oksidan bileşiklerin ferröz iyon-odianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitlemesi temeline dayanır. Bu yükseltgenme olayı tepkime ortamında bulunan bol miktardaki gliserol molekülleri tarafından arttırılır. Asidik ortamda ferrik iyon ksilenol ile portakal renginde bir kompleks oluşturur. Rengin koyuluğuna göre spektrofotometrik ölçüm yapılır. Bu ölçüm ortamda bulunan oksidan moleküllerin toplamını yansıtır. Sonuçlar mmol H₂O₂ Eq/L olarak ifade edildi (70).

3.1.4 Oksidatif Stres İndeksinin (OSİ) Hesaplanması

OSİ; mmol H₂O₂ Eq/L cinsinden TOS değerinin mmol Trolox Eq/L cinsinden TAK değerine oranıdır (71, 72).

3.1.5 Plazma SOD Ölçümü

SOD ölçümü Sun ve arkadaşlarının yöntemine göre ölçüldü. Bu yöntemin temeli nitroblue tetrazolium klorit indirgenmesinin inhibisyonuna dayanır. SOD enzim aktivitesi spektrofotometrik olarak 560 nm dalga boyunda ölçülebilen renkli bir bileşiğe bakılarak ölçülür. Sonuçlar U/mL olarak ifade edildi (73).

3.1.6 Plazma MDA Ölçümü

Lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden en önemlisi olan MDA ölçümü Uchiyama ve Mihara yöntemine göre yapıldı. Tüm ölçümler deney tüplerinin üst kısmındaki n-butanol fazından alındı. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edildi (74).

3.2 İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Yapılan Shapiro-Wilk testinde verilerin normal dağılıma uygun olduğu görüldü. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare ve student-t testleri kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Her iki grupta da başlangıçta 35'er hasta çalışmaya alındı. Ancak alınan kan örneklerinde hemoliz gelişmesi nedeniyle propofol grubunda 6, izofluran grubu 11 hasta çalışma dışı bırakıldı.

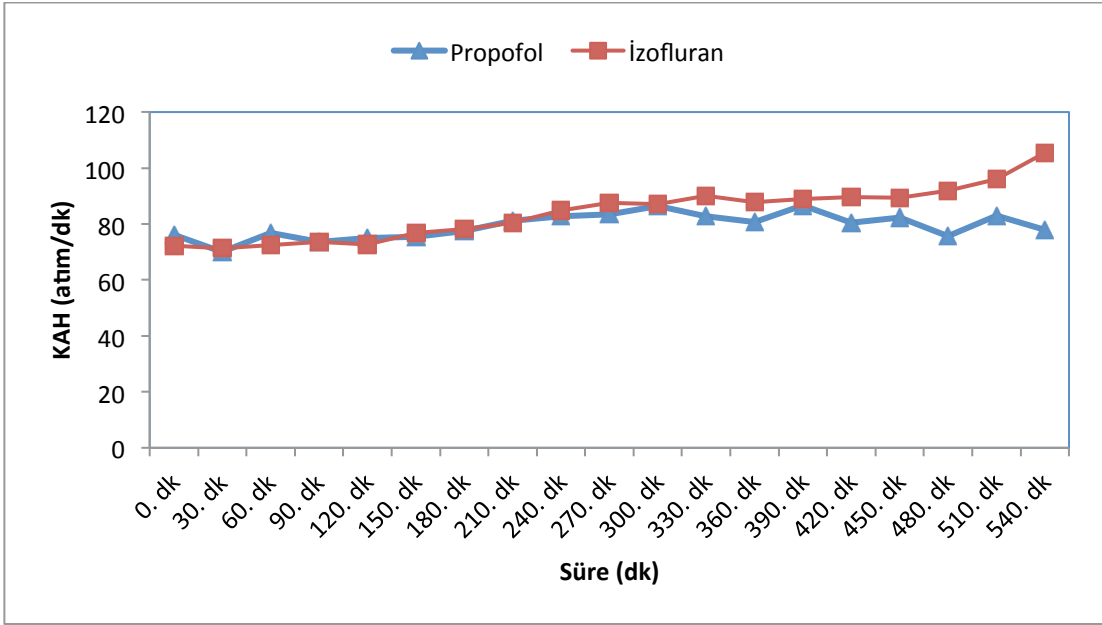
Gruplar arasında demografik özellikler, anestezi, cerrahi süreleri ile greft ağırlığı açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri (Ort±SS veya sayı)

	Grup I (Propofol) n=29	Grup II (İzofluran) n=24	P
Yaş (yıl)	30.79±7.80	35.46±10.59	0.071
Cinsiyet (K/E)	15/14	14/10	0.630
Boy (cm)	166.21±7.92	166.42±8.31	0.926
Vücut Ağırlığı (kg)	67.52±10.39	68.13±10.72	0.835
BMI	24.50±3.84	24.669±4.23	0.879
ASA (I/II)	21/8	15/9	0.441
Anestezi Süresi (dk)	375.76±71.26	363.08±99.26	0.591
Operasyon Süresi (dk)	386.03±72.61	372.83±99.62	0.580
Toplam Verilen Sıvı (mL)	5503.45±1904.03	4956.25±1410.16	0.249
Tahmini Kanama (mL)	343.10±166.76	400.00±102.15	0.151
İdrar Miktarı 1 (mL)	786.38±771.13	483.33±442.98	0.094
İdrar Miktarı 2 (mL)	566.55±585.33	363.00±266.05	0.122
İdrar Miktarı 3 (mL)	307.24±225.51	364.79±237.88	0.371
Greft Ağırlığı (gr)	756,10±171,09	692,50±210,81	0.231

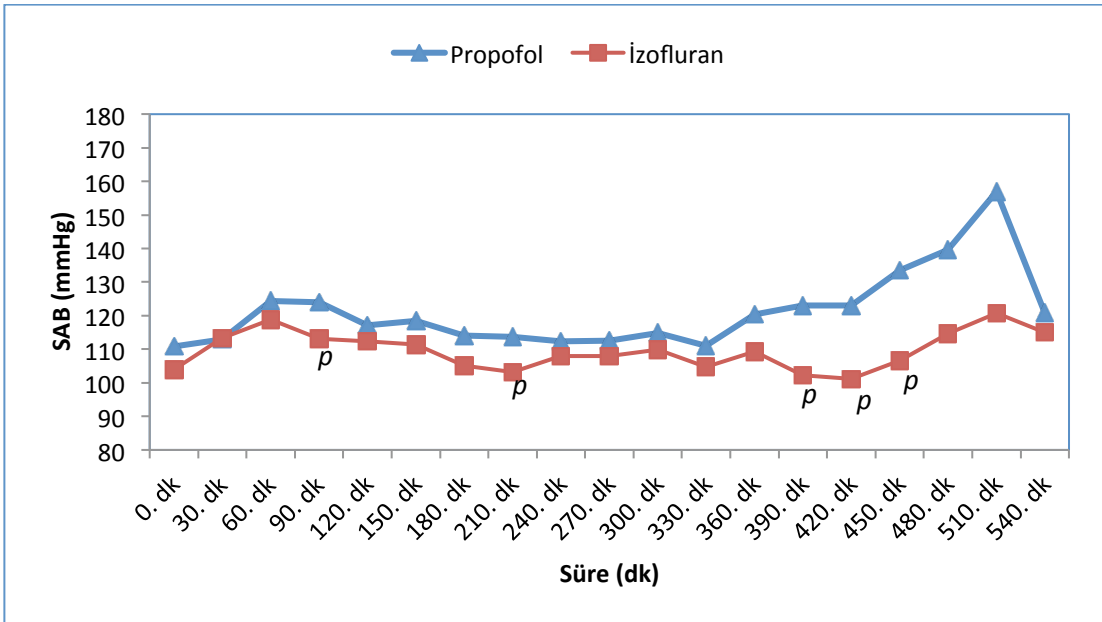
KAH açısından her iki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Grafik 1).

Grafik 1. Kalp atım hızı (KAH) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



SAB açısından iki grup karşılaştırıldığında, 0., 30., 60., 120., 150., 180., 240., 270., 300., 330., 360., 480., 510. ve 540. dakikalarda istatistiksel olarak fark görülmezken ($p > 0.05$), 90., 210., 390., 420. ve 450 dakikalarda istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 2).

Grafik 2. Sistolik arter basıncı (SAB) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.

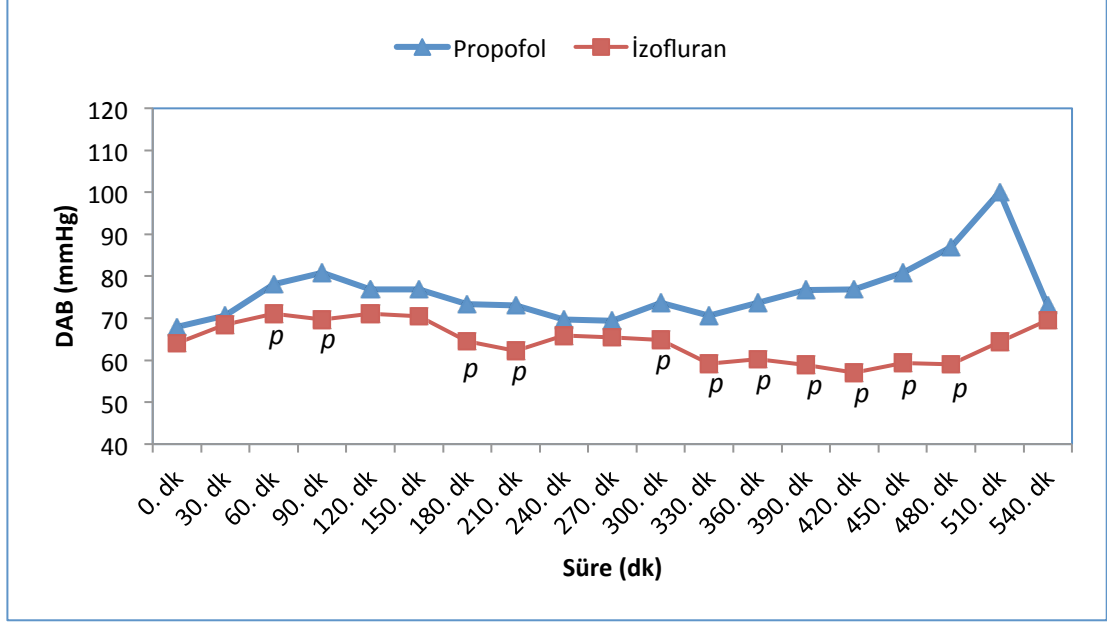


$p : p < 0.05$, propofol grubuna göre

DAB açısından iki grup karşılaştırıldığında, 0., 30., 120., 150., 240., 270., 510. ve 540. dakikalarda istatistiksel olarak fark görülmezken ($p > 0.05$), 60., 90., 180., 210.,

300., 330., 360., 390., 420., 450. ve 480. dakikalarda istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 3).

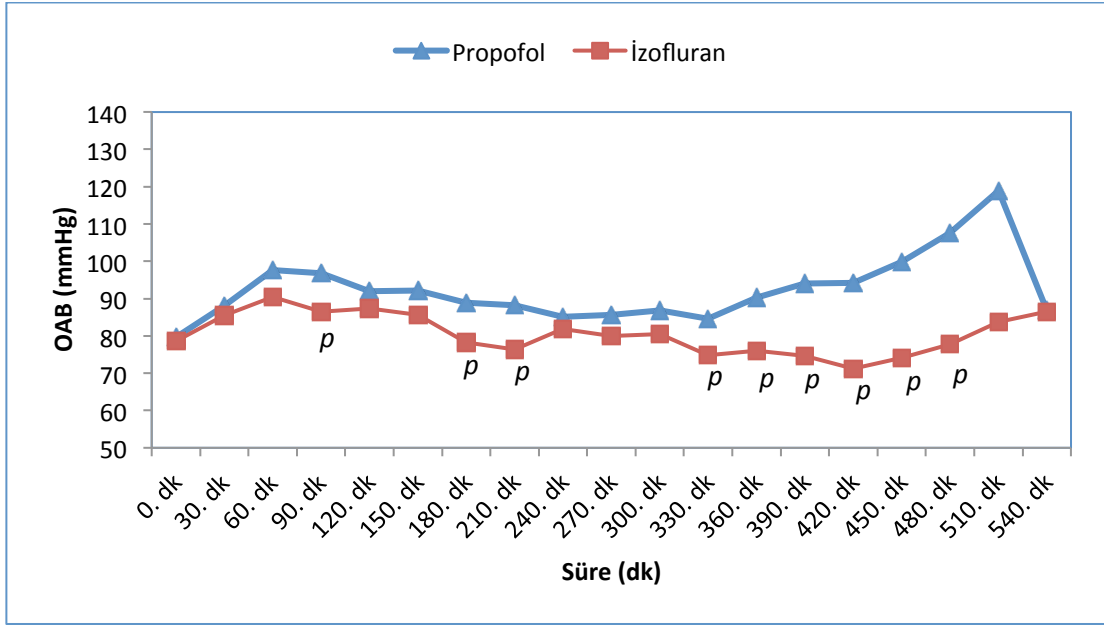
Grafik 3. Diastolik arter basıncı (DAB) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



p : $p < 0.05$, propofol grubuna göre

OAB açısından iki grup karşılaştırıldığında, 0., 30., 60., 120., 150., 240., 270., 300., 510. ve 540. dakikalarda istatistiksel olarak fark görülmezken ($p > 0.05$), 90., 180., 210., 330., 360., 390., 420., 450. ve 480. dakikalarda istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 4).

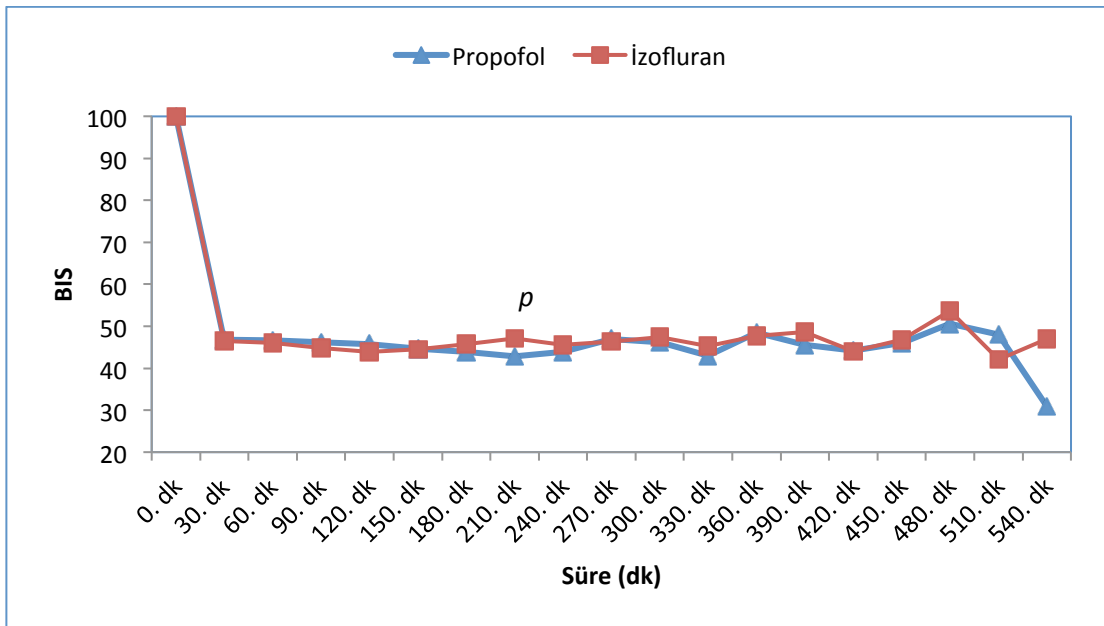
Grafik 4. Ortalama arter basıncı (OAB) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



p : $p < 0.05$, propofol grubuna göre

BİS değerleri açısından iki grup karılaştırıldığında, 0., 30., 60., 90., 120., 150., 180., 240., 270., 300., 330., 360., 390., 420., 450., 480., 510. ve 540. dakikalarda istatistiksel olarak fark görülmeyen ($p > 0.05$), sadece 210. dakikadaki BİS değeri açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 5).

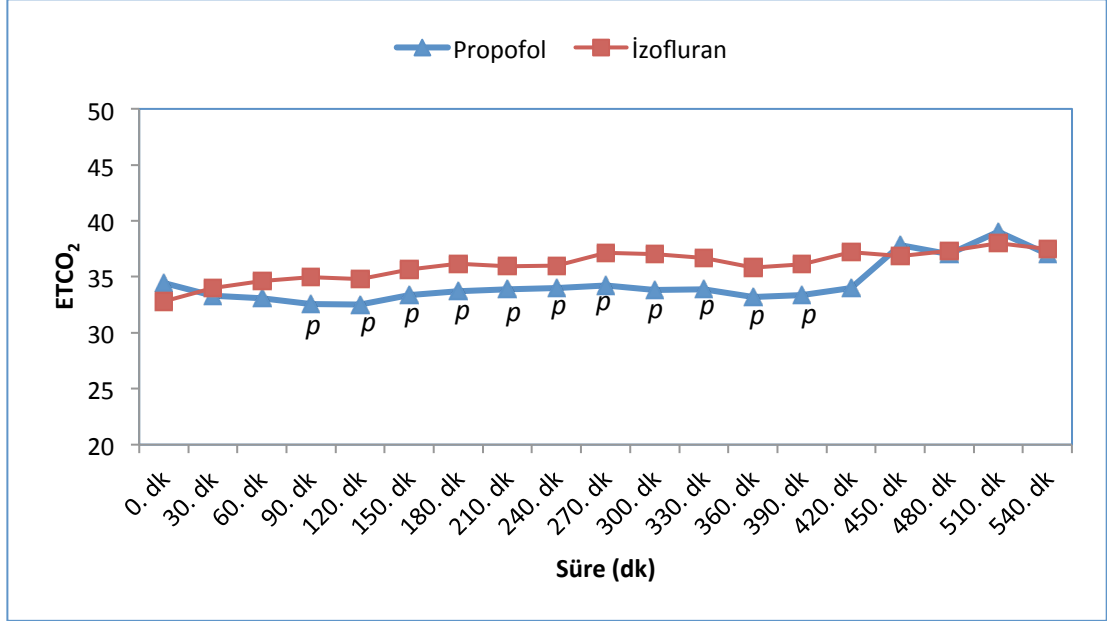
Grafik 5. Bispektral indeks (BİS) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



p : $p < 0.05$, propofol grubuna göre

ETCO₂ değerleri açısından iki grup karşılaştırıldığında, 0., 30., 60., 420., 450., 480., 510. ve 540. dakikalarda istatistiksel olarak fark görülmezken ($p>0.05$), 90., 120., 150., 180., 240., 270., 300., 330., 360. ve 390. dakikalarda istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 6).

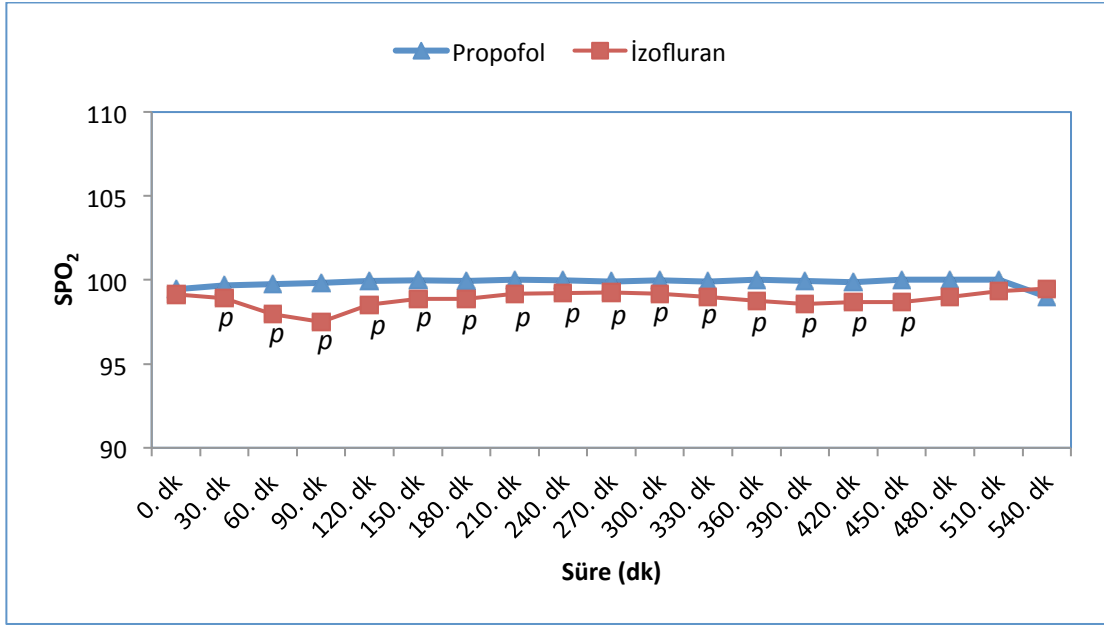
Grafik 6. Endtidal karbondioksit (ETCO₂) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



$p : p < 0.05$, propofol grubuna göre

SpO₂ değerleri açısından iki grup karşılaştırıldığında, 0., 480., 510. ve 540. dakikalarda istatistiksel olarak fark görülmezken ($p>0.05$), 30., 60., 90., 120., 150., 180., 240., 270., 300., 330., 360., 390., 420. ve 450. dakikalarda istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 7).

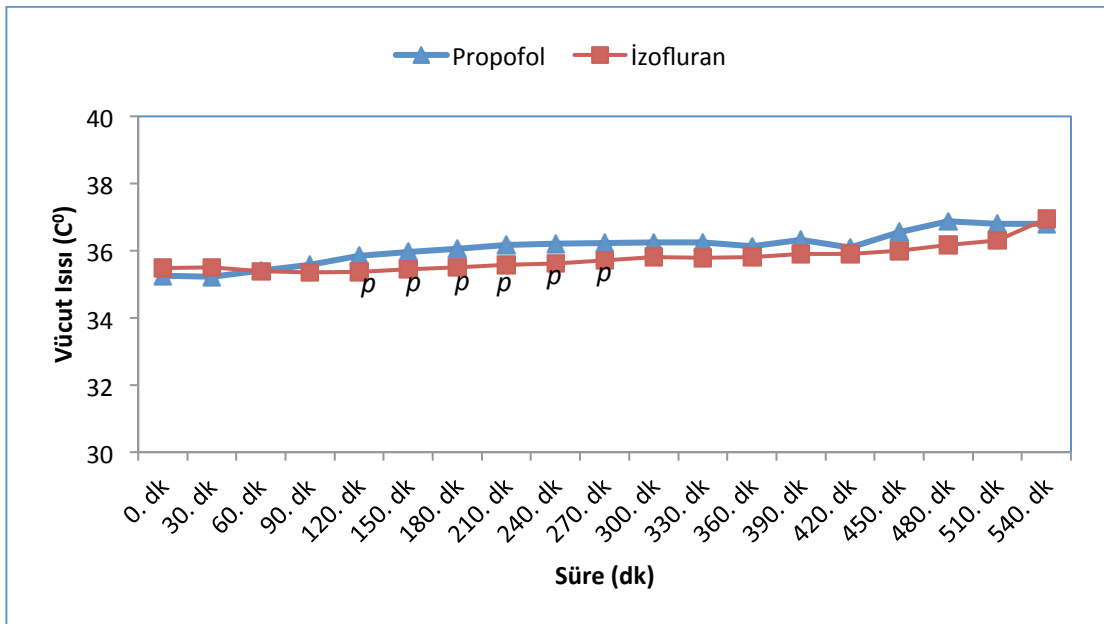
Grafik 7. Periferik oksijen saturasyonu (SpO₂)ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



p : $p < 0.05$, propofol grubuna göre

Vücut ısı değerleri açısından iki grup karşılaştırıldığında, 0.,30., 60., 90.,300.,330., 360., 390., 420., 450., 480., 510. ve 540. dakikalarda istatistiksel olarak fark görülmezken ($p > 0.05$), 120., 150., 180., 240. ve 270. dakikalarda istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 8).

Grafik 8. Vücut ısısı ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.



p : $p < 0.05$, propofol grubuna göre

İntraoperatif verilerden olan idrar çıkışları, tahmini kan kaybı ve verilen sıvı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0.05$).

Göz açma süresi ve ekstübasyon süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3). Propofol grubunda, izofluran grubuna göre düşük bulundu.

Tablo 3. Grupların göz açma, ekstübasyon ve derlenme süreleri (Ort±SD)

	Grup I (Propofol) n=29	Grup II (İzofluran) n=24	P
Göz Açma Süresi (dk)	17.62±11.99	28.33±17.12	0.010
Ekstübasyon Süresi (dk)	19.76±12.42	30.17±17.17	0.014
Derlenme Süresi (dk)	30.55±12.92	36.96±17.23	0.128

Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Tüm olgularda plazma MDA, SOD, TOS, TAK ve OSİ değerlerinin ortalamaları aşağıda tablolar şeklinde verilmiştir.

Tablo 4. Hasta gruplarında plazma oksidatif stres bulguları

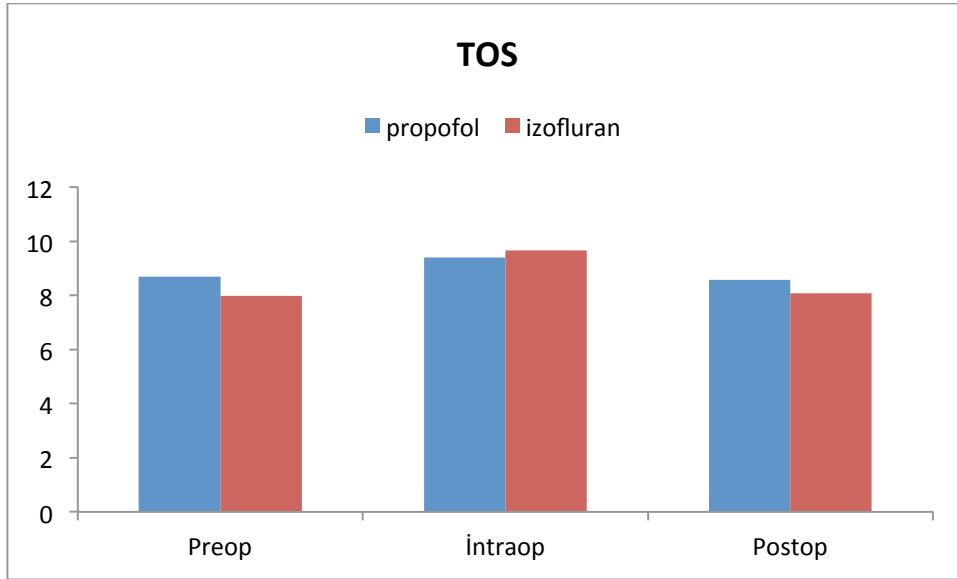
			preop	intraop	postop
TOS (mmol H ₂ O ₂ Eq/L)	propofol		8,70±1,52	9,39±1,78	8,57±0,80
		A		0,69±1,89	-0,13±1,71
		B			-0,82±1,97
	izofluran		7,99±1,31	9,67±1,57	8,08±1,20
		A		1,68±1,89	0,09±1,73
		B			-1,59±1,60
TAK (mmol Trolox Eq/L)	propofol		1,58±0,28	1,41±0,26	1,46±0,28*
		A		-0,17±0,35	-0,12±0,40*
		B			0,05±0,38
	izofluran		1,51±0,37	1,45±0,22	1,66±0,33
		A		-0,07±0,37	0,15±0,48
		B			0,22±0,42
OSI (Arbitrary unit)	propofol		5,70±1,45	6,85±1,76	6,04±1,16*
		A		1,16±1,92	0,35±1,95
		B			-0,81±2,13
	izofluran		5,50±1,39	6,81±1,41	5,10±1,42
		A		1,31±1,71	-0,40±1,90
		B			-1,71±1,81
SOD (U/ml)	propofol		0,58±0,26	0,44±0,13	0,56±0,19
		A		-0,14±0,30	-0,01±0,37
		B			0,13±0,20
	izofluran		0,64±0,24	0,40±0,16	0,52±0,15
		A		-0,24±0,26	-0,12±0,31
		B			0,12±0,22
MDA (µmol/L)	propofol		4,98±1,67	5,39±0,89*	4,66±1,14*
		A		0,41±1,76*	-0,32±2,30*
		B			-0,73±1,51
	izofluran		4,26±1,72	6,19±1,45	5,37±0,85
		A		1,93±1,83	1,12±2,04
		B			-0,81±1,71

A satırı: preop gruba göre değişim miktarını, B satırı: intraop gruba göre değişim miktarını, *: izofluran grubuna göre farklılık p<0.05

TOS (Total Oksidatif Durum) Bulguları

Propofol ve izofluran gruplarında plazma TOS düzeyi preoperatif değere göre intraoperatif yüksek bulundu. Postoperatif alınan plazmada ise preoperatif plazmaya göre propofol grubunda azalırken, izofluran grubunda hemen hemen aynı bulundu. Her iki grupta da intraoperatif plazmaya göre postoperatif azalma görüldü.

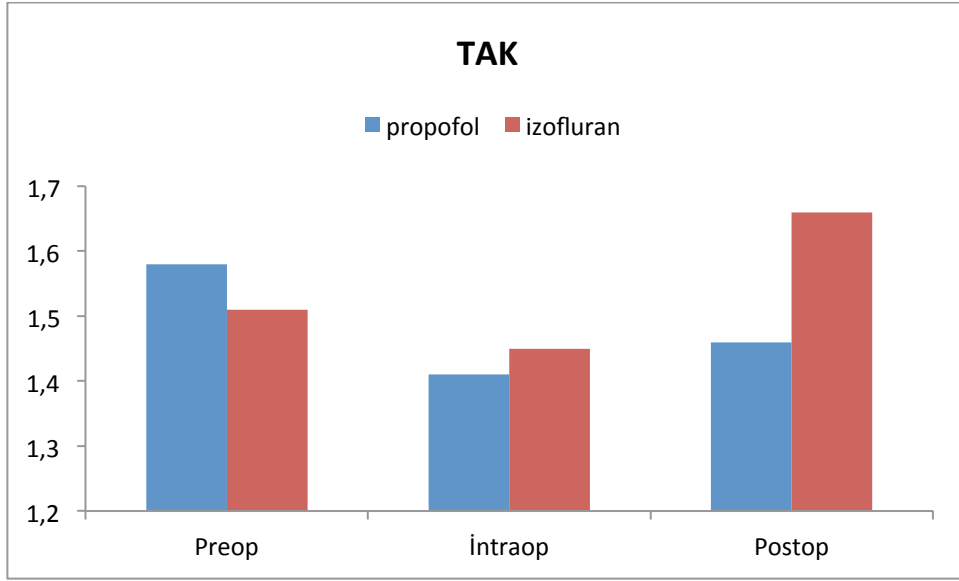
Grafik 9. Plazma TOS düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



TAK (Total Antioksidan Kapasite) Bulguları

Her iki grupta da intraoperatif TAK düzeyi preoperatife göre azaldı. Propofol grubunda postoperatif TAK düzeyi preoperatife göre azalırken, izofluran grubunda artış görüldü. Bu değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

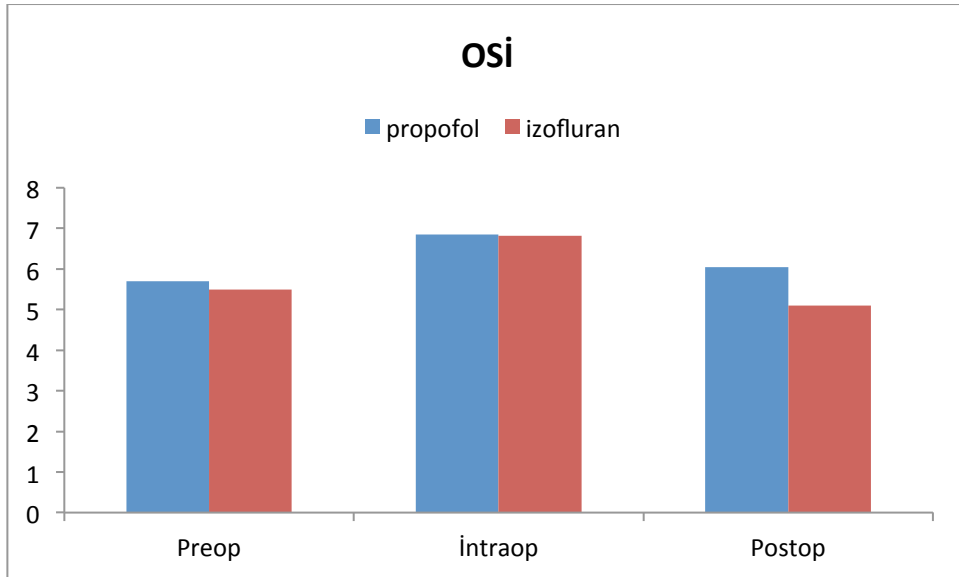
Grafik 10. Plazma TAK düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



OSİ (Oksidatif Stres İndeksi) Bulguları

Her iki grupta da OSİ düzeyi preoperatife göre intraoperatif artmış görüldü. Propofol grubunda postoperatif OSİ değerleri izofluran grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.05$).

Grafik 11. Plazma OSİ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

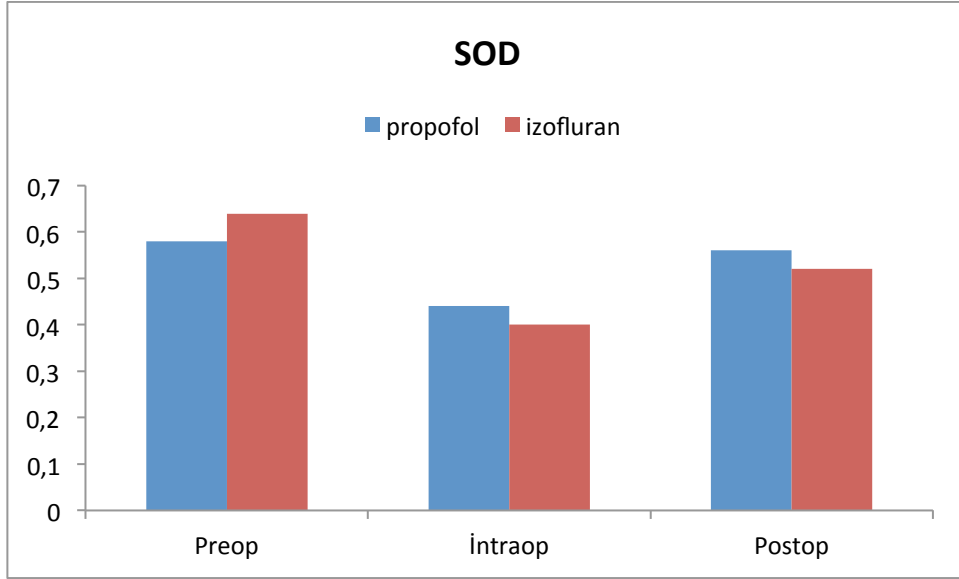


SOD (Süperoksit Dismutaz)

Her iki grupta da intraoperatif SOD enzim düzeyi preoperatife göre azaldı. Bu azalma izofluran grubunda daha belirgin oldu. Postoperatif SOD enzim aktivitesi preoperatife göre her iki grupta da azaldı. izofluran grubunda bu azalma daha belirgindi.

Postoperatif SOD enzim aktivitesinde her iki grupta intraoperatif döneme göre artış görüldü.

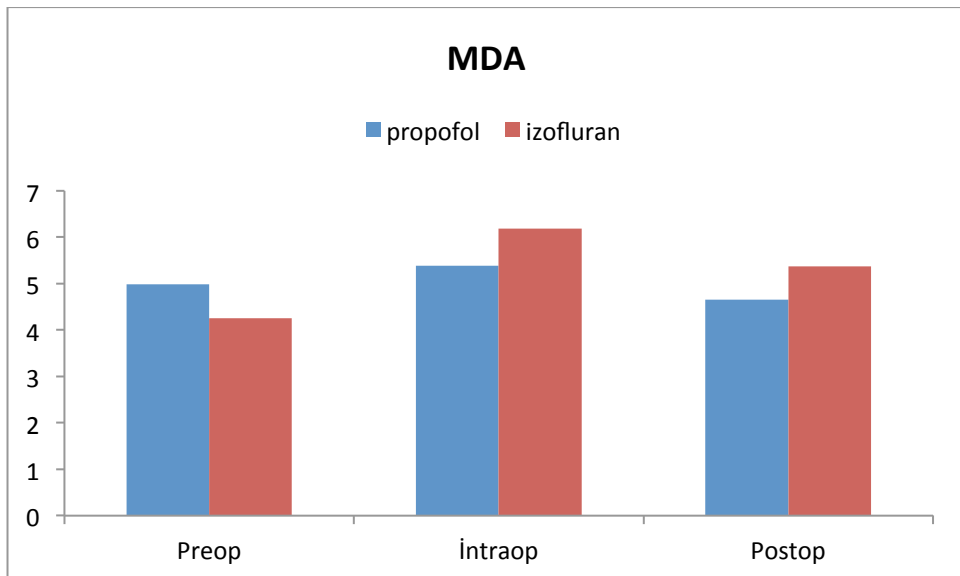
Grafik 12. Plazma SOD düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



MDA (Malondialdehit) Bulguları

Gruplar arasında intraoperatif dönemdeki MDA düzeyleri karşılaştırıldığında izofluran grubunda anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). Postoperatif MDA düzeylerinde preoperatif döneme göre propofol grubunda azalma, izofluran grubunda ise artma görüldü. Bu değişim miktarları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Postoperatif dönemde intraoperatif döneme göre her iki grupta da MDA düzeyi azaldı.

Grafik 13. Plazma MDA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



5. TARTIŞMA

Sağlıklı bir birey kendisi için yararı olmayan bir cerrahi işlem geçirdiğinden dolayı donör hepatektomi operasyonları sırasında donörün güvenliği en önemli konudur. Erişkin hastalarda yapılan canlıdan canlıya karaciğer naklinde alıcıda “small for size” sendromundan kaçınmak için donör karaciğerinin % 60-70 kadarı çıkarılmaktadır. Donörün karaciğeri haftalar veya aylar içinde orijinal boyutuna kavuşmasına rağmen, karaciğer fonksiyonları aylar içinde iyileşme gösterir. Karaciğer rezeksiyonu ile hemostazda bozulma, uygulanan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiklerinde geçici değişiklikler, metabolik bozukluklar görülebilir.

Hepatektomi sırasında donör için en önemli risk kanamadır. Ani kanama genellikle hepatik kan akımında azalma ile ilişkili iskemik yaralanmaya neden olabilir (75). Karaciğer parankim kesisi sırasında kanama miktarını azaltmak için pringle manevrası denilen hepatik arter ve portal venin klemplenmesi işlemi uygulanmaktadır (76). Geçici olarak kan akımının durdurulması ile iskemi, kan dolaşımının tekrar sağlanması ile de reperfüzyon oluşmaktadır. İskemi reperfüzyon (İR), doku veya organa giden kan akımında bir süre azalma veya kesilmenin sonrasında yeniden kanlanma olarak tanımlanır. Kan akımının tekrar başlaması ile dokularda iskemik hasardan daha fazla zarar oluşabilmektedir. Bu olaya da İR hasarı denilmektedir. İR sonrasında oluşan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna yol açarak MDA açığa çıkarmaktadır. Aynı zamanda genel anestezi sırasında immünolojik savunma mekanizmaları bozularak alveolar makrofajlarda inflamatuvar reaksiyon indüklenmektedir. Lökosit üretimini

kapsayan jeneralize inflamatuvar reaksiyonlar inflamasyon mediatörleri ile ROS'u ortama salmaktadır. Genel anestezi ile cerrahi sırasında doku ve organ perfüzyonundaki değişiklikler ve oksijenasyonun derecesi oksidatif stresi etkileyebilir. Oksidatif stres, oksitleyici etkenler ve antioksidleyici etkenler arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanır. Bu dengenin bozulması ile ortaya çıkan serbest radikallerin neden olduğu membran hasarı MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin görülmesiyle belirlenir. SOD bu tip bir oksidasyonun karşısında önemli bir savunmadır (77).

Literatürde, oksidatif sistemin değerlendirildiği bu tarz çalışmalar bulunmakla birlikte donör hepatektomi operasyonu geçirecek hastalarda oksidan-antioksidan sistemlerin ölçüldüğü herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Çalışmamızda donör hepatektomi operasyonu geçirecek hastalarda propofol ile izofluranın oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda hem izofluran hem de propofol uygulanan grupta KAH, BİS, toplam kan kaybı ve verilen sıvılar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Rabie ve ark. (75) da donör hepatektomi operasyonlarında iki farklı anestezi tekniğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, izofluran ve propofolün intraoperatif hemodinami, postoperatif karaciğer fonksiyonları ve hastanede kalış sürelerini benzer şekilde etkilediklerini bulmuşlardır. Fakat izofluranın çok daha düşük maliyeti olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda göz açma ve ekstübasyon süreleri propofol grubunda izoflurana göre daha düşük bulunduğundan anesteziden derlenme propofol grubunda daha erken olmuştur. Literatürde buna benzer çalışmalar vardır. Örneğin, Özköse ve ark. (78)'nin lomber disk cerrahisi geçiren hastalarda propofol, izofluran ve sevofluran anestezilerini karşılaştırdığı çalışmalarında, çalışmamıza benzer şekilde propofol grubunda anesteziden derlenme daha kısa sürede olmuştur.

Çalışmamızda izofluran uygulanan grupta plazma MDA düzeylerinde preoperatif değerine göre intra ve postoperatif dönemde artış saptandı. İntraoperatif dönemdeki artış postoperatif döneme göre daha belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Propofol uygulanan grupta ise MDA düzeyi intraoperatif dönemde preoperatif değeri ile karşılaştırıldığında artış saptandı. Ancak bu artış izofluran grubundaki kadar belirgin değildi. Propofol grubunda postoperatif MDA düzeyinde preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). Özellikle postoperatif

dönemde MDA düzeyinin azalması nedeniyle propofol ile lipid peroksidasyonunun azaldığını düşündük. Bizim bu sonucumuza paralel olarak, Koçum ve ark. (79) meme kanseri ve benign troid cerrahisinde TIVA ile izofluran anestezisinin antioksidan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında benzer şekilde propofolün plazma MDA seviyesini düşürdüğünü bulmuşlardır. Yine, De La Cruz ve ark. (63) hastaların trombosit membranında in vivo olarak propofol ve tiyopentalin antioksidan özelliklerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, klinikte kullanılan dozlardaki hem lipit peroksidaz üretiminin inhibisyonu, hem de glutatyon antioksidan sisteminde yaptığı değişiklikler ile propofolün antioksidan özelliklere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Propofolün antioksidan etkisini üç önemli özelliğine bağlamıştır. Bu özellikleri hızlı etkili olması, lipid çözücüsüne (solvent) bağımlı olmaması ve etkisinin intravenöz infüzyondan sonra devam etmesi olarak belirtmişlerdir. Musacchio ve ark. (80) tarafından yapılan invitro bir çalışmada propofolün karaciğer mikrozomları, mitokondri ve beyin sinaptozomlarında oksidatif stresle indüklenen lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Green ve ark. (81) ise propofolün antioksidan etkinliğinin doz bağımlı olduğu ve 10 µg/mL'nin altındaki konsantrasyonlarda antioksidan etkinin bulunmadığını ileri sürmüştür. Gülçin ve ark. (82) in vitro koşullarda propofolün farklı konsantrasyonlardaki (25, 50, 75 µg/mL) antioksidan etkisini araştırmışlar ve etki potensini bütillenmiş hidroksiyanizol (BHA), BHT ve α- tokoferol ile kıyaslamışlardır. Propofolün tüm konsantrasyonlarda güçlü ve efektif antioksidan aktivitesi olduğunu göstermişlerdir. Yine artan konsantrasyonlarla ilişkili olarak antioksidan etkisinde de artış olduğunu ve BHA, BHT ve α-tokoferole göre daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiğini, lipid peroksidasyonunu daha yüksek oranda inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Buna göre propofolün güçlü bir lipid peroksidasyon inhibitörü, metal şelatörü, hidrojen peroksit, süperoksit ve serbest radikallerin temizleyicisi olduğu düşünülmektedir.

SOD, süperoksit radikallerinin ortadan kaldırılmasından sorumlu kritik bir enzimdir ve aerobik hücrelerin önemli bir antioksidanı olarak kabul edilir. Organizmada oksidatif stresin arttığı durumlarda SOD enzim aktivitesi artarak koruyucu bir rol oynar (83). Çalışmamızda SOD enzim aktivitesi preoperatif döneme göre hem intraoperatif dönemde, hem de postoperatif dönemde her iki grupta da azaldı. Postoperatif dönemde SOD enzim aktivitesinde intraoperatif döneme göre propofol grubunda daha belirgin olmak üzere artış görüldü, istatistiksel farklılık yoktu. Literatürde belirtilen bir çok

çalışmada olduğu gibi (84, 85, 86) uyguladığımız her iki anestezi yöntemi de SOD enzim aktivitesini değiştirmemiştir.

Allaouchiche ve ark. (84) domuzlarda propofol, sevofluran veya desfluran anestezisi sırasında plazmada ve bronkoalveoler lavajda MDA, SOD ve glutatyon peroksidaz düzeylerini ölçmüşlerdir. Propofol anestezisi sırasında plazma ve pulmoner lavajda MDA'da belirgin bir azalma bulmuşlar, ancak herhangi bir ajan için plazma SOD konsantrasyonlarında belirgin değişiklik gözlememişlerdir. Pekcan ve ark.nın (85) Ankara keçilerinde propofol ve izofluran anestezisinin oksidatif stres üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında ise; plazma MDA, vitamin A düzeylerini ve eritrosit SOD, CAT aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak Ankara keçilerinde propofol ve izofluran anestezilerinin kan MDA ve ölçülen antioksidan parametre düzeyleri üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Dikmen ve ark. (86) ise propofol/remifentanil ile sevofluran anestezisi sırasında eritrositlerdeki MDA, SOD, GSH-Px ve antioksidan potansiyel (AOP) düzeylerini değerlendirmişlerdir. Her iki anestezi yöntemi ile de operasyon sonunda SOD, GSH-Px değerleri azalırken; MDA değeri ise artmıştır. AOP değeri ise sevofluranda artarken, propofolde azalmıştır. Bir başka çalışmada, Türkan ve ark. (87) halotan, enfluran ve izofluranın plazma ve eritrosit antioksidan enzimleri ve eser elementler üzerine etkisini incelemişlerdir. İzofluran plazma antioksidan enzimlerini (SOD ve GSH-Px) etkilemezken; diğer inhalasyon ajanlarına benzer şekilde eritrosit SOD ve GSH-Px aktivitesini ve eser elementler düzeyini azaltmıştır. Lee JY, (88) anestezi induksiyonunda kullanılan dozlarda propofol ve tiyopental ile cerrahi geçiren köpeklerde plazma oksidan-antioksidan profilini değerlendirmiştir. Plazma TAK seviyeleri her iki grupta zamanla azalırken, plazma TOS ve OSİ seviyeleri her iki grupta da zamanla önemli ölçüde artmıştır. OSİ cerrahi sonunda anestezi induksiyonu öncesine göre önemli derecede yüksek bulunurken, TOS ve OSİ değişim oranı propofol grubunda tiyopental grubundan oldukça düşük kalmıştır. Sonuç olarak da köpeklerde propofolün antioksidan etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda preoperatif değerlere göre plazma TOS düzeyi intraoperatif dönemde her iki grupta da arttı. Fakat postoperatif dönemde preoperatif değerlere göre plazma TOS düzeyi propofol grubunda azalırken, izofluran grubunda hemen hemen aynı kaldı. Ancak, plazma TAK düzeyinde, preoperatif döneme göre hem intraoperatif, hem de postoperatif dönemde propofol grubunda anlamlı bir azalma görülmüştür. Sonuçta her iki parametrenin oranından elde edilen OSİ düzeyi preoperatif döneme göre postoperatif

dönemde propofol grubunda anlamlı olarak artmıştır. Çelişkili görünen TOS ve TAK değerlerindeki bu farklılık, propofolün doz bağımlı etkinliği ve TAK değerinin ideal bir antioksidan durum göstergesi olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü, TAK serumda bulunan antioksidan özellikli maddelerin toplam aktivitesini yansıtır. Ancak ne yazık ki TAK bu özelliği ile bir çok faktörden kolayca etkilenebilir bir parametredir (89).

Donör hepatektomi operasyonlarında iki farklı anestezi tekniğinin oksidatif stres üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızda propofolün lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA'yı anlamlı bir şekilde düşürdüğü görülmüştür. Ancak toplam antioksidan aktiviteyi gösteren TAK düzeyi propofol anestezisinde azalmıştır. Propofolün in vivo ve in vitro deneysel çalışmalarda antioksidan etkinliği gösterilmesine rağmen klinik kullanımdaki kan konsantrasyonlarının etkinliğinin daha fazla araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ

Anesteziye kullanılan çeşitli anestezi ajanları ve ilaçların oksidatif antioksidan sisteme etkili olduğu görülmektedir. Oksidatif stres içerisinde olan hastalarda kullanılacak anestezi ajanı ile diğer ilaç etkileşimlerinin bilinmesi klinik olarak önem taşımaktadır.

Donör hepatektomi operasyonlarında iki farklı anestezi tekniğinin oksidatif stres üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızda propofolün lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA'yı anlamlı bir şekilde düşürdüğü görülmüştür. Ancak toplam antioksidan aktiviteyi gösteren TAK düzeyi propofol anestesisinde azalmıştır. Propofolün in vivo ve in vitro deneysel çalışmalarda antioksidan etkinliği gösterilmesine rağmen klinik kullanımdaki kan konsantrasyonlarının etkinliğinin daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç

Ülkemizde son yıllarda kadavradan organ bağışının azlığı, artan hasta popülasyonuna bağlı olarak organ ihtiyacının gün geçtikçe artması nedeniyle canlı vericili karaciğer transplantasyonunda artış olmuştur. Hem cerrahi stres nedeniyle, hem de donör hepatektomi operasyonu sırasında uygulanan pringle manevrası ile karaciğerde oluşabilecek iskemi genellikle oksidatif stresi indükleyebilir. Bu nedenle donör hepatektomi cerrahilerinde anestezi ajanlarının antioksidatif etkileri klinik olarak önemli olabilir.

Bu çalışmada donör hepatektomi operasyonlarında izofluran ve propofolün oksidan ve antioksidan sistem üzerine olan etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem

Sağ hepatektomi cerrahisi uygulanacak karaciğer nakli vericisi ASA I-II, 18-65 yaş arasındaki toplam 70 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular propofol grubu (n=35) ve izofluran grubu (n=35) olarak ikiye ayrıldı. Propofol grubundaki olgulara; propofol, remifentanil, O₂/hava, izofluran grubundaki olgulara ise izofluran, remifentanil, O₂/hava kullanılarak anestezi uygulandı. Operasyon boyunca olguların KAH, sistolik kan basınçları, diyastolik kan basınçları, ortalama arter basınçları, SpO₂, ETCO₂, TOF ve BIS değerleri 30 dakikada bir kaydedildi. Operasyon bitiminde hastaların ekstübasyon, göz açma ve derlenme süreleri dakika olarak kaydedildi. Operasyon sırasında gözlenen komplikasyonlar yazıldı. Tüm hastalardan preoperatif, intraoperatif 1. saatte ve postoperatif 1. saatte kan örnekleri alındı. Antioksidan etkinin değerlendirilmesi amacı ile plazma süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA), total oksidatif durum

(TOS), total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri çalışıldı. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı.

Bulgular

Gruplar arasında demografik özellikler, anestezi, cerrahi süreleri ile greft ağırlığı, idrar çıkışları, tahmini kan kaybı ve verilen sıvı açısından istatistiksel bir fark bulunmadı.

Propofol ve izofluran grupları arasında göz açma ve ekstübasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$) olup bu fark propofol grubunda daha düşük olarak bulundu.

Her iki grupta da intraoperatif TAK düzeyi preoperatife göre azaldı. Propofol grubunda postoperatif TAK düzeyi preoperatife göre azalırken, izofluran grubunda artış görüldü. Bu değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

Her iki grupta da OSİ düzeyi preoperatife göre intraoperatif artmış görüldü. Propofol grubunda postoperatif OSİ değerleri izofluran grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.05$).

Gruplar arasında intraoperatif dönemdeki MDA düzeyleri karşılaştırıldığında izofluran grubunda anlamlı artış bulundu ($p < 0.05$). Postoperatif MDA düzeylerinde preoperatif döneme göre propofol grubunda azalma, izofluran grubunda ise artma görüldü. Bu değişim miktarları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Sonuç

Donör hepatektomi operasyonlarında iki farklı anestezi tekniğinin oksidatif stres üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızda propofolün lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA'yı anlamlı bir şekilde düşürdüğü görülmüştür. Ancak toplam antioksidan aktiviteyi gösteren TAK düzeyi propofol anestezisinde azalmıştır. Propofolün in vivo ve in vitro deneysel çalışmalarda antioksidan etkinliği gösterilmesine rağmen klinik kullanımdaki kan konsantrasyonlarının etkinliğinin daha fazla araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Canlı vericiler, Propofol, İzofluran, Oksidanlar, Antioksidanlar.

8. SUMMARY

Background and aim: There has been an increase in the number of living donor liver transplantations due to an increasing need for donor organs related to increasing patient population and lack of cadaveric organ donation in our country. Both the surgical stress and ischemia after pringle maneuver during donor hepatectomy may induce oxidative stress. Therefore, in donor hepatectomy surgery, the antioxidative effects of anesthetic agents may be clinically important.

The aim of this study was to find out the effects of isoflurane and propofol on oxidant and antioxidant system at living donor liver transplantations.

Materials and Methods: A total of 70 patients ASA I-II between the ages of 18-65, to whom right hepatectomy planned were divided into two groups as propofol group (n = 35) and isoflurane group (n = 35). To the patients in propofol group, propofol, remifentanil and O₂/air was administered, while to the patients in isoflurane group, anesthesia was administered using isoflurane, remifentanil O₂/air. Throughout the operation, the patients systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate, SpO₂, ETCO₂, TOF, and BIS values were recorded every 30 minutes. At the end of the operation, time to extubation, eye opening and recovery were recorded and observed complications were recorded.

For all patients, arterial blood samples were collected during preoperative period, at the 1st hour of intraoperative and at the 1st hour of postoperative period. In order to assess the effect of antioxidant, plasma superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), total oxidative status (TOS), and total antioxidant capacity (TAC) levels were examined. Oxidative stress index (OSI) was calculated.

Results: There was no difference between groups in terms of demographic characteristics, anesthesia, surgical times and graft weight, HR, SBP, DBP, MAP, BIS, SpO₂, body temperature, urine output, estimated blood loss.

There was a statistically significant difference ($p < 0.05$) between propofol and isoflurane groups in terms of eye opening and extubation. This difference is found to be lower in propofol group.

In both groups, intraoperative TAC levels decreased compared to preoperative period. Compared to preoperative period postoperatively TAC levels decreased the propofol group, increased the isoflurane group ($p < 0.05$). The amount of this change was statistically significant ($p < 0.05$).

In both groups, OSI levels are found to be increased at intraoperative period compared to preoperative period. In the propofol group, the postoperative OSI values are significantly higher ($p < 0.05$) compared to isoflurane group.

The level of MDA increased in isoflurane group than in the propofol group intraoperatively ($p < 0.05$). Compared to preoperative period postoperatively MDA levels decreased the propofol group, increased the isoflurane group. The amount of this change was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: In the present study in which the effects of two different anesthetic techniques in donor hepatectomy operations on oxidative stress, it was seen that propofol considerably lowers MDA which is an indicator of lipid peroxidation. But in the propofol anesthesia, the TAC level showing the total antioxidant activity has lowered. Although propofol show an antioxidant affect in vivo and vitro experimental studies, we are of the opinion that the effectiveness of the blood concentrations requires much more research in clinical applications.

Key Words: Living donors, Propofol, Isoflurane, Oxidants, Antioxidants.

9. KAYNAKLAR

1. Yılmaz S. Sağ Lob Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu: Teknik ve Özel Sorunlar. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2009; 2: 21-23.
2. Atila K, Çöker A, Sagol O, Çöker I, Topalak Ö, Astarcioglu H, Karademir S, Astarcioglu I. Protective effects of carnitine in an experimental ischemia-reperfusion injury. Clinical Nutrition 2002; 4: 309-313.
3. Topaloğlu Ü, Odabaşı M, Güran M, Özcan A, Onaran İ, Karadağ N, Peker Ö, Ünalmişer S. Karaciğer Rezeksiyonu Esnasında Sürekli İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve Prostaglandin E2'nin Rolü. Ulusal Travma Dergisi 1999; 5: 67-73.
4. Küçük C, Akcan A, Akyıldız H, Akgün H, Muhtaroglu S, Sözüer E. Effects of Amrinone in an Experimental Model of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury The Journal of surgical research 2009; 151: 74-79.
5. Yaprak O, Yüzer Y, Tokat Y. Canlı vericili karaciğer transplantasyonunda cerrahi teknikler. Polat C, editör. Hepatopankreatobiliyer Cerrahi.1.Baskı. İstanbul. Nobel; 2010: 237-44.
6. Hwang GS. And McCluskey SA. Anesthesia and outcome after partial hepatectomy for adult-to-adult donor transplantation. Current Opinion in Organ Transplantation 2010; 15: 377-82.
7. Ozkardesler S, Ozzeybek D, Alaygut E, Unek T, .Akan M, Astarcioglu H, Karademir S, Astarcioglu I. and Elar Z. Anesthesia-Related Complications in Living Liver Donors: The Experience from One Center and the Reporting of One Death. American Journal of Transplantation 2008; 8: 2106-2110.
8. Living donor liver transplantation Hoonbae Jeona and Sung-Gyu Leeb Current Opinion in Organ Transplantation 2010; 15: 283–287.
9. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri Ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi. 1997; 3-4: 92-95.
10. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MTD, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39: 44-84.
11. Cadenas E, Mechanisms of antioxidant action. In: Tomris Ozben, editor. Free radicals, oxidative stress and antioxidants. New York: Plenum Press.1998; 237-251.
12. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injuryand disease.Crit Rev Toxicol.1993; 23: 21-48.

13. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları. Konya. 1995.
14. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 1995; 41: 1819–28.
15. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. Clin Pathol. 2001; 54: 176-186.
16. Flora SJS. Structural chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. Oxid Med Cell Longev. 2009; 2-4: 191-206.
17. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. Sem Fetal Neonatal Med. 2010;15: 186-190.
18. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab Invest. 1982; 47: 412-426.
19. Avery SV. Molecular targets of oxidative stress. Biochem J. 2011; 434: 201-210.
20. Freeman BA, Crapo JD. Biology of Disease: Free Radicals and Tissue Injury, Laboratory Investigation. 1982; 47: 412-425.
21. Baykal Y, Kocabalkan F. Serbest radikaller ve hücre hasarı. Sendrom. 2000; 9: 31-9.
22. Gardner HW. Lipid hydroperoxide reactivity with proteins and amino acids. A Review J Agric Food Chem. 1979; 27: 220-229.
23. Maynard S, Schurman SH, Harboe C, Souza-Pinto N, Bohr VA. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. Carcinogenesis. 2009; 30: 2-10.
24. Castelli F, Trimbetta D, Tamonio A, Bonina F, Romeo G, Uncella N and Saija A. Dipalmitoylphosphatidylcholine/linoleic Acid Mixed Unilamellar Vesicles as Model Membranes for Studies on Novel Free-Radical Scavengers. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 1997; 37: 135-149.
25. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. YYU Vet Fak Derg. 2004; 15: 91-96.
26. Cemeli E, Baumgartner A, Anderson D. Antioxidants and the comet assay. Mut Res. 2009; 681: 51-67.
27. Durmuş AS, Ünsaldı E. Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve kırık iyileşmesi. Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları; 2005.
28. Blokhina O, Fagerstedt KV. Oxidative metabolism ROS and NO under oxygen deprivation. Plant Physiol Biochem. 2010; 48: 359-373.

29. Burton GJ and Jauniaux E. Oxidative stres. Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol. 2010; 1-13.
30. Hileman EA, Achanta G, Huang P. Superoxide dismutase: an emerging target for cancer therapeutics. Expert Opin Ther Targets. 2001; 5: 697-710.
31. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants oxidative damage and oxygen deprivation stres: a Review. Ann bot. 2003; 91: 179-194.
32. Margis R, Dunand C, Teixeira FK, Margis –Pinheiro M. Glutathione peroxidase family-an evolutionary overview. FEBS J. 2008; 275: 3959-3970.
33. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper'ın Biyokimyası. Barış Kitabevi 1993; 814.
34. Cheeseman KH and Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull. Jul. 1993; 49: 481-493.
35. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, Mccord JM, Harman D. Oxygen Radicals and Human Disease, Annals of Internal Medicine. 1987; 107: 526-545.
36. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. Logos Yayıncılık. 2004: 51-52.
37. Johansen JW, Sebel PS. Development and Clinical Application of Electroencephalographic Bispectrum Monitoring. Anesthesiology 2000; 93: 1336-1344.
38. Ökesli S, Öztin Öğün C. Monitorizasyon. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon 2006; 2: 10-14.
39. Davies NJH, Cashman JN. Lee's Synopsis of Anaesthesia. Özkoçak Turan I. Çeviri editörü. 13. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2008: 118.
40. Stoelting RK, Miller RD. Temel Anestezi. Akkaya ÖT, Ateş Y, Batislam Y çeviri editörleri. 5. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2010: 314-315.
41. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H çeviri editörleri. 4. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2008: 200-202.
42. Tempe KD. In search of a reliable awareness monitor. Anesth Analg 2001; 92: 802-804.
43. Stanski DR, Shafer SL. Measuring Depth of Anesthesia. In: Miller RD (Ed). Anesthesia (6th Ed). New York, Churchill Livingstone 2005; 1227-1265.
44. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral inde monitoring. Anesthesiol Clin North America 2001; 19: 947-66.

45. Bard JW. The BIS monitor: a review and technology assessment. *AANA J* 2001; 69: 477-83.
46. Sandlin D. A closer look at bispectral index monitoring. *J Perianesth Nurs* 2001; 16: 420-2.
47. Gallagher JD. Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 636.
48. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman Gilman. *Tedavinin Farmakolojik Temelleri*. Süzer Ö çeviri editörü. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2009: 350-360.
49. Altunkaya H, Yapakçı O, Ayoğlu H. Volatil Anestezik Ajanlar. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon* 2006; 2: 16-24.
50. Stevens W.C, Kingston H. G. *Inhalation anesthesia: Clinical Anesthesia*. Barash P.G, Cullen B. F, Stoelting R. K, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996; 359-377.
51. Koblin D.D. *Mevhanism of action: Anesthesia*. Miller R. D, Churchill Livingstone Comp, Newyork 2000; 48-69.
52. Scheller M, Nakakimura K, Fleischer J. Cerebral effects of sevoflurane in the dog: Comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 1990; 65: 388.
53. Lutz L, Milde J, Milde L: The cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990; 73: 125.
54. Scheller M, Todd M, Drummond J. Isoflurane, halothane and regional cerebral blood flow at various levels of PaCO₂ in rabbits. *Anesthesiology* 1986; 64: 598.
55. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger El II et al: The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 434.
56. Kochi T, Ide T, Ismo S, et al: Different effects of halothane and isoflurane on diaphragmatic contractility in vivo. *Anesth Analg* 1990; 70: 362.
57. Konrad F, Marx T, Schraag M, Klion J. Combination anesthesia and bronchial transport velocity: Effects of anesthesia with isoflurane, fentanyl, vecuronium and oxygen-nitrous oxide breathing on bronchial mucus transport. *Anaesthesist* 1997; 46: 403.
58. Weiskopf RB, Eger El II, Holmes MA, et al: Epinephrine induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology* 1989; 70: 293.

59. Atlee JL, Bosnjak ZJ: Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 72: 347.
60. Arslan G, Pirat A. İntravenöz Anestezikler. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon* 2006; 2: 25-34.
61. Kain ZN, Gaal D, Jaeger DD, Rimar S. Sedation for MRI in children. Propofol ve barbiturates (abstract). *Anaesthesiology* 1993; 79: 1158.
62. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Nonopioid Anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; 318-332.
63. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, et al. The effect of propofol on oxidative stres in platelets from surgical patients. *Anaesth Analg* 1999; 89: 1050-1055.
64. Gromadzniska J, Wasowicz W, Andrijewski, et al. Glutathione and glutathione metabolizing enzymes in tissue and blood of breast cancer patients. *Neoplasma* 1997; 1: 44-51.
65. 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: 641-648.
66. Ansley DM, Lee J, Godin DV, et al. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth* 1998; 45: 233-239.
67. De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, Sanchez De La Cuesta F. Effect of propofol on oxidative stres in an in vitro model of anoxia- reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998: 136-144.
68. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, Papadimitriou L. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol.* 2009; 605: 1-8.
69. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277–285.
70. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103–1111.
71. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiformmole. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 563–566.
72. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005; 100: 61–64.

73. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 479-500.
74. Uchiyama, M.&Mihara, M. Determination of MDA precursor in tissue by TBA test. *Analytical Biochemistry* 1978; 36: 271-278.
75. Rabie M, Negmi H, Hammad Y, Al Oufi H, Khalaf H. Living donor hepatectomy (LDH)-comparative study between two different anesthetic techniques. *Middle East J Anesthesiol.* 2006; 18: 743-756.
76. Ko JS, Gwak MS, Choi SJ, Kim GS, et al. The effects of desflurane and propofol-remifentanyl on postoperative hepatic and renal functions after right hepatectomy in liver donors. *Liver Transpl.* 2008; 14: 1150-1158.
77. Koksall GM, Sayilgan C, Aydin S, Uzun H, Oz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Euro J Anaesth.* 2004; 21: 217-220.
78. Özköse Z, Ercan B, Ünal Y, Yardım Ş, Kaymaz M, Doğulu F, Paşaoğlu A. Inhalation Versus Total Intravenous Anesthesia for Lumbar Disc Herniation. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* 2001; 13: 296-302.
79. Koçum Aİ, Can ÖS, Kazak Z, Hasdoğan M, Ökten F. Meme Kanseri ve Benign Tiroid Cerrahisinde TİVA ve İzofluran Anestezisinin Antioksidan Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005; 3: 82-91.
80. Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69: 75-77.
81. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 129: 163-169.
82. Gülçin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem Pharm Bull.* 2005; 53: 281-285.
83. Hileman EA, Achanta G, Huang P. Superoxide dismutase: an emerging target for cancer therapeutics. *Expert Opin Ther Targets.* 2001; 5: 697-710.
84. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg.* 2001; 93: 981-985.
85. Pekcan Z, Çınar M, Gürkan M, Kumandaşı A. Ankara Keçilerinde Propofol ve İzofluran Anestezisinin Oksidatif Stres Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 2011; 6: 217-222.

86. Dikmen B, Erk G, Et G, Köş T, Horasanlı E, Kılıcı O, Öztürk SH. Propofol / Remifentanil Anestezisi ile Sevofluran Anestezisinin İnsan Eritrositlerindeki Oksidan ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005; 3: 15-20.
87. Türkan H, Bukan N, Sayal A, Aydın A, Bukan MH. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and trace elements. Biol Trace Elem Res. 2004; 102: 105-112.
88. Lee JY. Oxidative Stress due to Anesthesia and Surgical Trauma and Comparison of the Effects of Propofol and Thiopental in Dogs. J Vet Med Sci. 2011; 26.
89. Kwak HK, Yoon S. Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. Nutr Res Pract. 2007; 1: 335-340.