

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL ANESTEZİ İLE SEZERYANDA İNDÜKSİYON AMAÇLI
KULLANILAN TİYOPENTAL VE PROPOFOLÜN ANNE VE
FETUSDA LİPİD PEROKSİDASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hacer SERDAROĞLU

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Asuman UYSALEL

ANKARA

2007

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obstetrik Anestezi	2
2.2. Uterus Kan Akımı	2
2.3. Plasentanın Fonksiyonları	3
2.4. Fötal Fizyoloji	4
2.5. Sezeryan Operasyonlarında Anestezi Uygulamaları	5
2.5.1. Major Sezeryan Endikasyonları	5
2.5.2. Genel Anestezi	6
2.6. Anesteziklerin Plasental Transferi	8
2.7. Anestezik Ajanların Uteroplasental Kan Akımına Etkileri	10
2.8. Gebelik Sırasında Annede Görülen Fizyolojik Değişiklikler	10
2.8.1. Respiratuvar Değişiklikler	10
2.8.2. Kardiyovasküler ve Hematolojik Değişiklikler	12
2.8.4. Gastrointestinal Değişiklikler	14
2.8.6. Renal Değişiklikler	15
2.9. Genel Anestezi İndüksiyonunda Kullanılan İlaçlar	16
2.9.1. Tiyopental	16
2.9.2. Propofol	21
2.10. Oksijen ve Reaktif Oksijen Molekülleri	29
2.10.1. Serbest Radikaller	31
2.10.2. Serbest Oksijen Radikalleri	32
2.10.3. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları	37
2.10.4. Serbest Radikallerin Etkileri	38
2.11. Antioksidan Savunma Sistemleri	41
2.11.1. Antioksidan Etki Mekanizmaları	42
2.11.2. Enzimatik Antioksidanlar	43
2.12. Total Antioksidan Kapasite (TAOK)	45
3. GEREÇ ve YÖNTEM	47
3.1. Hasta Seçimi	47
3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	47
3.3. Demografik Veriler	47
3.4. Operasyon Hazırlığı	48
3.5. Anestezi İndüksiyon ve İdamesi	48
3.6. Veri toplama	49
Serumda NOX Tayini	52
3.7. İstatistiksel analiz	53
4. BULGULAR	55
4.1. Demografik Veriler	55
4.2. İntraoperatif Hemodinamik Değişiklikler	56
4.2.1. Kalp Hızı	56
4.2.2. Sistolik Kan Basıncı	57

4.2.3. Diyastolik Kan Basıncı	57
4.2.4. Ortalama Kan Basıncı	58
4.2.5. Periferik Oksijen Satürasyonu	59
4.4. SOD	62
4.5. MPO	63
4.6. NOx	64
4.7. Nitrit	66
4.8. Anne ve Bebek Kan Gazı Değerleri	67
5.TARTIŞMA	69
6.SONUÇ	80
ÖZET	82
SUMMARY	83
KAYNAKLAR	84

1. GİRİŞ

Obstetrik cerrahide genel anestezi uygulaması 1847 yılında Dr.James Yong Simpson tarafından doğumda eter kullanılmasıyla başlamıştır. Obstetride sezaryen başta olmak üzere; forseps uygulaması, epizyotomi, internal versiyon, plasentanın çıkarılması, makat gelişi, uterus inversiyonunun düzeltilmesi gibi nedenlerle anestezi gerekmektedir

Sezaryen operasyonu ilk olarak 1610 yılında yapılmıştır (1). Obstetrik cerrahide en önemli girişim sezaryendir ve gittikçe artan bir insidansla tüm doğumların yaklaşık % 25'ini oluşturmaktadır. Normal bir cerrahi anestezide sadece bir kişinin güvenliği ve optimal koşullar sağlanmaya çalışılırken; sezaryende annenin ve annede oluşan her türlü değişikliklerden etkilenen fetusun da güvenliği sağlanmak zorundadır. Bu da sezaryen anestezisine ayrı bir özellik kazandırmaktadır. Sezaryen anestezisinde, genel ve rejyonel anestezi teknikleri kullanılmaktadır. Sezaryende genel anestezinin avantajları: hızlı indüksiyon, daha az hipotansiyon ve daha az kardiyovasküler depresyon, daha iyi hava yolu ve solunum kontrolüdür. Acil sezaryende genel anestezi tercihi: Santral blokların kontrendike olduğu durumlar; şok, sepsis, lumbal disk hernisi, koagülopati veya enfeksiyonu olan hastalar ve bazı hastaların “belden iğne yapılmasını kabul etmemesi şeklinde” sıralanabilir. Sezaryen operasyonlarında genel anestezinin riskleri ise; gastrik içeriğin pulmoner aspirasyonu ve entübasyon güçlüğüdür. Güç entübasyon anestezisiye bağlı maternal mortalitenin en önde gelen sebebidir. Obstetrik hastalarda diğer cerrahi hastalara göre daha yüksek oranda entübasyon güçlüğü görülür. Çalışmamızda amaç elektif sezeryan olgularının genel anestezi indüksiyonunda propofol ve tiyopental kullanılımının anne ve bebekte lipid peroksidasyonunu nasıl etkilediğinin gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstetrik Anestezi

Gebe bir hastanın anesteziğinde anesteziyoloğun rolü çok önemlidir. Bu önem anneyle birlikte fetusun da yaşamsal fonksiyonlarının sürdürülmesi gereğinden kaynaklanmaktadır. Obstetride, anestezi ve analjezi şu durumlar nedeniyle diğer cerrahilerden farklılık gösterir:

1) Anne hastaneye doğumdan dakikalar veya saatlerle ifade edilebilecek kadar bir süre önce, gündüz ya da gece, aç ya da tok herhangi bir anda gelebilir.

2) Anne, henüz doğmamış bebeği ile göz önüne alınması gereken iki kişidir. Her ikisinin de durumu sürekli olarak izlenmelidir.

Sezeryanda anestezi seçeneği multipl faktörlere (operasyon endikasyonu, aciliyeti, hasta ve obstetrisyenin seçimi ve anesteziistin becerisi gibi) bağlı olarak kararlaştırılır. Sezaryan oranları son yıllarda düzenli olarak artmaktadır.

2.2. Uterus Kan Akımı

Termde bir gebede uterus akımı yaklaşık 700 ml/dakikadır ve “Uterus kan akımı = $\frac{\text{Uterus arteriyel basınç} - \text{Uterus venöz basınç}}{\text{Uterus vasküler rezistans}}$ ” şeklinde formüle edilmektedir.

Gebelik süresince 3 major faktöre bağlı olarak uterus kan akımı azalabilir:

- 1-) Sistemik hipotansiyon
- 2-) Uterin vazokonstriksiyon

3-) Uterus kontraksiyonu

Gebelik süresince hipotansiyonun en sık nedenleri: Aortakaval bası, hipovolemi ve rejyonel anesteziye bağlı sempatik blokajdır. Alfa-adrenerjik aktiviteye sahip (fenilefrin gibi) ilaçlar vazokonstriksiyona neden olarak uterus kan akımını azaltırlar. Gebelik süresince oluşacak hipotansiyonun tedavisinde beta-adrenerjik aktivitesi ön planda olan (efedrin gibi) vazopressörler tercih edilmelidir.

2.3. Plasentanın Fonksiyonları

Başlıca fonksiyonları:

- 1-) Endokrin fonksiyonu
- 2-) Solunum fonksiyonu
- 3-) Dolaşım fonksiyonu
- 4-) Beslenme fonksiyonu
- 5-) Boşaltım fonksiyonu
- 6-) İmmünolojik fonksiyonu
- 7-) Isı transferi

Plasenta anneden fötüsa fötüs için gerekli olan önemli maddelerin transportunu sağlar. Plasental transportta 5 çeşit mekanizma söz konusudur: 1.Basit diffüzyon: Basit moleküller, sodyum, su ve gazlar; 2.Kolaylaştırılmış diffüzyon: Glukoz; 3. Aktif transport: Aminoasitler, suda eriyen vitaminler; 4. Pinositoz: Kompleks proteinler, bazı yağlar, immünglobülinler, transferin ve demir; 5. Sızma: Eritrositler, lökositler

Plasentanın endokrin fonksiyonu:

- 1-) Plasental kaynaklı peptidler: Human koryonik gonadotropin, human plasental laktojen hormon, human koryonik kortikotropin, gebeliğe spesifik β -1 glikoprotein, gebelikle ilişkili plazma protein-A, plasental protein-5, plazma protein-2, β - endorfin

2-) Plasental kaynaklı steroidler: Progesteron

2.4. Fötal Fizyoloji

Yaklaşık fötal kardiyak outputun yaklaşık yarısını alan plasentanın fonksiyonlarından biri respiratuar gaz değişimidir. Fötüsteki respiratuar gaz değişimi iki kardiyak şantla mümkündür (foramen ovale ve duktus arteriosus):

1. Placentadan iyi oksijenlenen kan (yaklaşık %80 oksijen satürasyonu) vücudun alt kısmından dönen venöz kanla (%25 oksijen satürasyonu) karışır ve inferior vena kava ile sağ atriya gider.
2. Sağ atriyal anatomi inferior vena kavadan gelen kanı (%67 oksijen satürasyon) foramen ovale aracılığı ile sol atriya verir.
3. Daha sonra sol atriyal kan sol ventrikülle vücudun üst kısmına (başlıca beyin ve kalp) pompalanır.
4. Vücudun üst kısmında az oksijenize olan kan superior vena kava ile sağ atriya döner.
5. Sağ atriyal anatomi, akımı superior vena kavadan sağ ventriküle yönlendirir.
6. Sağ ventrikül kanı pulmoner artere pompalar.
7. Pulmoner vasküler rezistans yüksek olduğu için, sağ ventrikülden atılan kanın %95' i (%60 satürasyon) duktus arteriosusta şantlaşarak desenden aorta, tekrar placentaya ve vücudun alt kısmına gider. Sağ ventrikül kombine ventriküler akımın üçte ikisini ejekte ederken, sol ventrikül sadece üçte birini ejekte eder.

Umbilikal vendeki iyi oksijenize kanın yarısı direkt olarak karaciğerden geçmeyerek duktus venosusla kalbe gider. Plasentadan gelen kan akımının geri kalanı portal vendeki kanla (portal sinüs yoluyla) karışır ve kalbe dönmeden önce karaciğerden geçer. Bu da maternal dolaşımdan absorbe edilen ilaçların (veya toksinlerin) hızla hepatik yıkıma uğramasına izin vermesi nedeniyle önemlidir.

İntrauterin yaşamın çok erken dönemlerinde fetal dolaşım başlar. Bunun aksine akciğerlerin gelişimi geri kalır. Pulmoner kapillerlerin olduğu ve immatür alveoler epitele yaklaştığı 24-26. gestasyon haftasına kadar ekstrauterin yaşam mümkün değildir. 30. haftalarda kuboidal alveoler epitel yassılaşır ve pulmoner sürfaktan oluşturmaya başlar. Bu madde alveoler stabiliteyi sağlar ve doğumdan sonra normal akciğer ekspansiyonu için gereklidir. Yeterli sürfaktan genellikle gestasyonun 34. haftasından sonra mevcuttur. Anneye glikokortikoid uygulaması, fetal sürfaktan yapımını hızlandırır.

2.5. Sezeryan Operasyonlarında Anestezi Uygulamaları

2.5.1. Major Sezeryan Endikasyonları

Normal yolla doğumun anne ve bebek için güvensiz olması:

1- Artmış uterus rüptür riski

Geçirilmiş sezeryan

Geçirilmiş geniş miyomektomi

2- Artmış maternal kanama riski

Santral veya parsiyel plasenta previa

Abruptio plasenta

Geçirilmiş vajinal rekonstriksiyon

3- Distosia

Anormal fetopelvik ilişkiler

Fetopelvik uygunsuzluk

4- Fetal prezentasyon anormalliği

Transvers veya oblik duruş

Makat prezentasyonu

5- Uterin aktivitenin disfonksiyonu

6- Acil veya hızlı doğum gerekliliği

Fetal distres

Umbilikal kord sarkması

Amnionitis

Yırtık membranlarla birlikte genital herpes

Annede ölüm tehdidi

2.5.2. Genel Anestezi

2.5.2.1. Genel Anestezi Avantajları

Hızlı indüksiyon (rejyonel anesteziye göre)

Güvenilirlik

Kontrol edilebilirlik

Çeşitlilik

Rejyonel anestezi ile oluşan hipotansiyondan kaçınma

2.5.2.2. Genel Anestezi Dezavantajları

- Maternal aspirasyon riski (indüksiyon veya uyanma sırasında)
- Başarısız entübasyon ve hipoksemi riski
- Yüzeyel anestezi sırasında annenin farkındalılık riski

- Uzamış indüksiyon çıkım aralığı sırasında anneye verilen anesteziye sekonder neonatal depresyon
- Uzamış cilt insizyonundan bebeğin çıkımına kadar olan zaman (≥ 8 dk.) ve uzamış uterus insizyonundan bebeğin çıkımına kadar olan süre (≥ 3 dk.) anestezi tipinden bağımsız olarak fetal hipoksi ve asidoz ile ilgilidir.
- Postoperatif ağrı
- Gastrik içeriğin aspirasyonu (obstetrik hastalarda insidans 1/400-500, tüm hastalarda insidans 1/2000) genel anestezi sırasında maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenleridir. Anestezi başlangıcından önce optimal koşulları sağlamak ve bu komplikasyonları önlemek için çaba sarfedilmelidir.

2.5.2.3. Genel Anestezi Yönetimi

Bütün hastalarda, aspirasyon riskine karşı indüksiyondan 30-45 dakika öncesi partikülsüz antiasid verilmeli. Aspirasyon için yüksek risk faktörü içeriyorsa (morbid obesite, gastroözofagial reflü semptomları, zor havayolu potansiyeli, açlık süresi dolmamış hastalar gibi) metoklopramid (10 mg) ve H_2 reseptör bloker eklenmelidir. EKG, pulse oksimetre, NIBP (noninvaziv blood pressure), kapnografi içeren rutin monitorizasyon yapılmalı. Hastaya uterin basıyı önlemek ve havayolu için en uygun pozisyon verilmelidir. %100 O_2 ile 3-5 dakika ventilasyon veya dört derin nefes (zaman varsa daha fazla) aldırılmalı. Cerrahi hazırlık yapıldıktan sonra tiyopental 4-5 mg/kg (2mg/kg propofol; hipotansif ise 1-1.5 mg/kg ketamin) 1-1.5 mg/kg süksinilkolin ile krikoid bası uygulayarak hızlı-seri indüksiyon ve cufflı bir tüple entübasyon yapılır. Bebek çıkana kadar %50 O_2 , %50 nitroz oksid ve bir volatil anesteziyle ventile edilir. Çıkımdan sonra %70 nitroz oksid, volatil anestetiğe devam edilir veya kapatılır, opioid veya benzodiazepin yapılabilir. İntravenöz infüzyon sıvısına oksitosin eklenir (Uterusun oksitosine verdiği cevaba göre volatil ajana devam edilir veya kapatılır). Cerrahi bitmeden önce orogastrik tüp takılarak mide aspire edilir, partikülsüz antiasid indüksiyon öncesi

verilememişse orogastrik içinden verilir. Hasta uyanık ve havayolu refleksleri döndükten sonra ekstübe edilir. Nondepolarizan kas gevşeticiler kullanıldıysa gereğinde nöromüsküler blokaj revers edilebilir.

2.6. Anesteziklerin Plasental Transferi

Bir ilacın plasentadan transferi fütal umbilikal vendeki konsantrasyonunun maternal venöz konsantrasyona oranı ile (UVK/MVK) ifade edilir. Fütal dokulara alınımı ise fütal umbilikal arter konsantrasyonunun umbilikal ven konsantrasyonuna (UAK / UVK) oranıyla koreledir. Gebeye verilen ilaçların fütal etkileri; verilim yolu (intramüsküler, intravenöz, epidural veya intratekal), doz, verilim zamanlaması (doğum veya kontraksiyonlarla ilgili) ve fütal organların gelişimi (beyin ve karaciğer) gibi birçok faktöre bağlıdır. Böylece doğumdan saatlerce önce bir ilacın verilmesi veya doğumdan hemen önce uterin kontraksiyon sırasında (uterin kan akımı azaldığında) tek intravenöz bolus olarak verilen bir ilaç genellikle yüksek fütal düzeylere neden olmaz. Fetustaki etkiler intrapartum olarak fetal kalp hızı ve paterninden veya asit-baz durumundan, postpartum olarak da Apgar skorları ile anlaşılır veya nörolojik muayene ile değerlendirilir. Anestezik ajanların belirgin plasental geçişleri olmasına karşın doğumda kullanılan anestezik tekniklerin fetus üzerine etkileri minimaldir.

Bütün inhalasyon ajanları ve intravenöz ajanların çoğu plasentayı geçer. İnhalasyon ajanları 1 MAC' ın altında kullanılırsa ve doğum indüksiyondan sonra 10 dakika içinde olursa çok az fetal depresyona neden olurlar. Tiopental, ketamin, propofol ve benzodiazepinler plasentayı kolayca geçerler ve fetal dolaşımda saptanabilirler. Neyse ki bu ajanlar (benzodiazepinler hariç) indüksiyon dozlarında kullanıldığında, ilaç dağılımı, metabolizması ve olası plasental alım fetal etkileri sınırlar.

Sık kullanılan anestezik ajanlar, plasentayı kolayca geçer. Bu nedenle, maternal uygulanan efedrin, β -adrenerjik blokerler (labetalol, esmolol gibi),

vazodilatöter, fenotiyazinler, antihistaminikler (H_1 ve H_2 reseptör blokörleri) ve metoklopramitte fetusa geçer. Atropin ve skopolamin plasentayı geçer fakat glikoprolatin kuaternal amonyum (iyonize) yapısı plasentayı geçmesini zorlaştırır.

Anneye yönelik ilaçlar fetal sirkülasyona öncelikle basit diffüzyonla girer. Maternal fetal konsantrasyon gradienti, uterin ve umbilikal kan akımı ve ilacın diffüzyon sabitini belirleyen çeşitli faktörler anestezi için öncelikle önemlidir. Hızlı diffüzyon sağlayan faktörler; düşük moleküler ağırlık (500' den küçük), düşük protein bağlanması, yüksek yağ çözünürlüğü ve düşük iyonizasyonu içerir. Anestezi, analjezi ve sedasyon oluşturan ilaçların hemen hemen hepsi 500' den büyük moleküler ağırlığa sahiptir, fizyolojik pH' da parsiyel olarak noniyonizedir, nispeten yüksek oranda yağda çözünür ve en azından maternal kanda parsiyel olarak proteine bağlanmamıştır. Bu nedenle plasentayı hızla geçerler. Nöromusküler bloke edici ilaçlar, düşük yağ çözünürlüğü ve yüksek derecede iyonizasyonları nedeniyle plasentaya anlamlı miktarlarda geçmezler. Maternal ilaç konsantrasyonunu artıran faktörler; yüksek total doz, yavaş metabolize olan ilaç kullanımı ve fazla miktardaki ilacın damar içine uygulanmasıdır. İlaç plasentayı geçerse, fetus ve yenidoğandaki etkileri fetustaki ilaç uptake'i, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonuna bağlıdır. Genel olarak hepatik enzim aktivitesi fetusta erişkinden daha azdır.

Pasif diffüzyon ilaçların plasental transferinde birinci derecede önemli faktör olsa da anne ve fetustaki hemodinamik değişiklikler bu transferi etkilerler. Bu değişiklikler pek çok seviyede görülebilir, umbilikal arter veya ven (kord kompresyonu), intervillöz alan (artmış intrauterin basınçla ilgili olarak fetal kapiller kompresyon), uterin ven (supin pozisyonda olan gebede vena kaval kompresyon) ve uterin arter (spinal hipotansiyon veya alfa-adrenerjik stimülasyon) gibi.

2.7. Anestezik Ajanların Uteroplasental Kan Akımına Etkileri

İntravenöz anestezik ajanların uteroplasental kan akımına etkileri değişiktir. Barbitürat ve propofol tipik olarak değişken şiddette doza bağımlı olarak maternal kan basıncını düşürmek suretiyle uterus kan akımında küçük azalmalara neden olurlar. Küçük indüksiyon dozları ise kan akımında sempatoadrenal aktivasyon nedeniyle (yüzeyel anestezieye bağlı) daha fazla düşmeye neden olur. Ketamin <1.5 mg/kg dozlarda uteroplasental akımı değiştirmez, hipertansif etkisi vazokonstriksiyonu önler. Midazolam indüksiyon ajanı olarak kullanıldığında tiyopental ve propofole göre daha fazla geçici hipotansiyona neden olur, fakat uteroplasental dolaşıma etkileri net değildir.

Volatil inhalasyon ajanları kan basıncını ve sonuçta uteroplasental kan akımını düşürürler. Fakat 1 MAC'dan düşük konsantrasyonlarda etkileri çok küçüktür. Halotan ve izofluran uterin arterleri dilate edebilir. Nitroz oksidin etkileri minimaldir.

2.8. Gebelik Sırasında Annede Görülen Fizyolojik Değişiklikler

2.8.1. Respiratuvar Değişiklikler

Anne akciğer kapasite ve volümleri gebelik sırasında büyük bir değişiklik göstermez. En büyük değişiklik fonksiyonel rezidüel kapasitede olup %15-20 arasında azalma gösterir. Vital kapasite gebelik süresince değişiklik göstermez. Gebelik ilerledikçe diyafragmanın yükselmesini kompanze etmek için göğüs duvarı transvers ve anteroposterior düzeyde artar. Abdominal solunum torasik solunum lehine döner. Kapanma volümleri ölçümlerinde; supin pozisyonunda anne adaylarının 1/3'i tidal ventilasyonda hava yolları kapanma eğilimi göstermektedir. Böylece anne adaylarında atelektazi ve artmış alveoloarterial gradient ($P(A-a)O_2$) daha sık bir olasılıktır.

Termde, dakika ventilasyonu, genellikle tidal volümdeki artış olmak üzere ventilasyon sayısındaki hafif artış ile yaklaşık % 40- 50 oranında arttırılmıştır. Termde yine alveolar ventilasyonun artmasından dolayı PaCO_2 32 mmHg' ya kadar düşerken arterial pH serum bikarbonatındaki 4 meq/L' lik (26' dan 22 mmHg' ya) kompensatuar azalmadan dolayı normal sınırlarda kalır. Doğumun ilk evresinin geç dönemlerinde veya ikinci evresinde kontraksiyon ağrılarının yoğunlaşmasıyla anne adayları aralıklı olarak dakika ventilasyonlarını gebeliği olmayan kişilere oranla % 300 oranında artırarak, hipokarbi (PaCO_2 , 20 mmHg veya altı) ve alkalemiye ($\text{pH} > 7.55$) neden olabilmektedirler. Alkalemi nedeniyle kontraksiyonlar arasında bu kadınlarda hipoksemiye neden olan hipoventilasyon atakları görülür. Epidural analjezi bu hiperventilasyon- hipoventilasyon ataklarını ortadan kaldırır.(2)

Gebelikte, oksijen uptake'i maternal metabolizmanın solunum işinin artması nedeniyle yaklaşık % 20-40 oranında artar. Oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sağa şift yapar ve bu eğri gebelik süresindeki artış ile direkt olarak ilişkilidir. Yüksek P_{50} değerleri (oksihemoglobin dissosiasyon sağa şifti) PaO_2 ile ilgili olarak daha fazla miktarlarda oksijenin dokulara bırakılmasına olanak sağlar. Preeklampitik gebelerde P_{50} değerlerinde artış olmaması dikkat çekicidir. Doğumda artan oksijen tüketimi rejyonel analjezi uygulanmasından sonra önemli ölçüde azalır. Gebelikte respiratuvar akımlara ilişkin akım volüm ve zorlu ekspiratuvar volümlerine ait değişiklikler gebe olmayanlara göre fazla değişiklik göstermez. Yine diffüzyon kapasitesi çok az bir azalma gösterir. Artmış dakika ventilasyonu ile birlikte fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, inhalasyon anestezikleri kullanıldığında anestezinin oluşturacağı oranlarda solunum hızını arttırır. İlaveten bu azalma oksijen rezervlerini düşürür. Hızlı hipoksi gelişimi doğum eylemi sırasında oksijen tüketimindeki artış ile ağırlaştırılır. Hızlı hipoksi gelişimi anestezisi öncesinde % 100 oksijen uygulamasıyla ortadan kaldırılabilir.

Gebelik sırasında respiratuvar yollardaki mukozalarda kapiller kan volümünün artışı nazofarinks, orofarinks, larinks ve trakeanın şişmesine

neden olur. Bu yüzden üst hava yolları çok dikkatli bakım isteyen bölgelerdir. Aspirasyon, airway yerleştirilmesi ve laringoskopi kanama ve travmaya neden olabilir. Bu nedenle eğer entübasyon uygulanacaksa olabilecek travmayı azaltmak için bir numara küçük endotrakeal tüp (6-7 mm.) kullanılması önerilmektedir (3).

2.8.2. Kardiyovasküler ve Hematolojik Değişiklikler

Gebelik ve doğumda kardiyovasküler sistem artan oranlarda stres ile karşı karşıyadır. Gebeliğin I.ve II. trimestırda kardiyak output (CO) yaklaşık % 30-40 artar. Eski çalışmalarda üçüncü trimestırda CO' un azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmalar supin pozisyonundaki gebelerde gerçekleştirilmiştir. Less, Ueland ve arkadaşları CO' daki bu belirgin azalmanın 28 haftalık gebelikten sonra geliştiğini ve supin pozisyonun inferior vena kavaya bası ile CO' u azalttığını ancak lateral pozisyonunda böyle bir azalmanın gelişmediğini bildirmişlerdir. Ueland ve arkadaşları yine gebelerde terme ulaştıkça CO' daki değişikliğin oturur veya lateral pozisyonunda supin pozisyona oranla daha az olduğunu bildirmişlerdir. Daha yakın çalışmalarda ise doppler veya M - mode ekokardiyografi ile termdeki bir gebede gebe olmayanlara göre CO' un % 33 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Ağrı ve doğum endişesi stroke volüm ve CO' u gebelik öncesine oranla % 45 artırmaktadır. Uterin kontraksiyonlar ilave stresler oluşturur. Her uterin kontraksiyon ile kalbe ulaşan kan volümü ve CO yaklaşık % 10-25 oranında artar (5). Doğumdan sonra kalbe ulaşan kan volümü artmaya devam eder. Uterusun boşalması vena kava ve aorta üzerindeki basıyı azaltarak, stroke volümde belirgin bir artışa (doğum öncesi değerlerin % 80' ine kadar) neden olur. Normal gebelikte arteryal kan basıncının artmaması, periferel vasküler rezistansdaki azalmanın göstergesidir. Doğum eylemi başladığında kan basıncındaki artış uterin kontraksiyon ile ilişkilidir. Gebelikte anne kan volümü belirgin bir biçimde artar. Terme yakın zamanlarda kan volümü yaklaşık olarak % 35-40 oranında (yani 1000 ml' den fazla) artar. Plazma volümü gebelik öncesinde 40 ml/kg iken geç gebelik döneminde 70 ml/kg' a ulaşır.

Kırmızı kan hücreleri ise % 25' den % 30' a ulaşır. Erken dönemlere göre geç dönemdeki yavaş artışlar gebelikteki relatif anemiye izah etmektedir. Her ne kadar gebelikteki dilüsyonel anemi oksijen taşıma kapasitesini azaltsa da birçok faktörün bunu kompanze ederek gebelik sırasında önemli organlara oksijen transportunu artırdığı bildirilmiştir. Hiperventilasyon normal maternal PaO₂' yi artırır. Hemodilüsyon nedeniyle azalmış viskozite, hormonların neden olduğu vazodilatasyon ve artmış kardiyak output kan akımını artırır. Ayrıca oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa şift yapması dokuya oksijen ekstraksiyonunu kolaylaştırır. Termde gebelerde FVII, VIII, IX, X , XII ve plazma fibrinojeninin artması nedeniyle hiperkoagülasyon durumları vardır; bu nedenle doğumda nadiren fazla kan kaybı oluşur. Normal vajinal doğumda ortalama kan kaybı 400-600 ml'dir. Komplike olmayan ikiz doğumlarda veya sezeryanlarda ortalama 1000 ml kan kaybederler.

Tablo 2.1. Gebede koagülasyon faktörleri

F II, FV	değişmez
FVII	artar(+++)
FVIII, IX, X, XII	artar
F XIII	azalır
Fibrinojen (FI)	artar(+++)
Trombosit	değişmez

Kan volümü ve kardiyak outputtaki artış kardiyak muayenede değişiklikler oluşturabilir. Normal gebelikte kalp oskültasyonunda 1. kalp sesi geniş ve çiftleşmiştir, yumuşak sistolik ejeksiyon üfürümü ve ara sıra yumuşak bir diastolik akım üfürümü duyulur. Kalbin pozisyonu yükselen diafragma nedeniyle değişir, buna bağlı olarak EKG' de kalbin aksı değişir. PA akciğer filminde kalp gölgesi büyür.

Termde yakın annelerde supin pozisyonunda vena cava inferior ve aorta uterusun yaptığı bası nedeniyle kısmen veya tamamen komprese olabilir. Termde yakın anne adaylarının % 50-90' ında supin pozisyonunda uterus kan

akımında azalma meydana gelir; % 10-20' sinde ciddi hipotansiyon, solukluk, terleme, bulantı, kusma ve serebrovasküler sistemde değişiklik meydana gelebilir. Aortanın kompresyonu annede semptom oluşturmaktan çok uterus kan akımında azalma ve fetal distrese neden olan uterus arterlerinde ve alt ekstremitelerde hipoperfüzyona neden olur.

Anesteziye kullanılan vazodilatasyon yapan ilaçlar, sempatik blok yapan nöroaksiyel anestezi teknikleri, uterusun büyük damarlara bası yaparak oluşturduğu kardiyak outputu düşürme etkisini artırır. Aortokaval kompresyondan korunmak için hastanın supin pozisyonunda iken sağ tarafının yükseltilmesi yeterlidir.

2.8.3. Hepatik Değişiklikler

Alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz, kolesterol düzeyleri bir miktar yükselir. Serum bilirubin ve hepatik kan akımı değişmez. Total protein düzeyi ve albümin- globülin oranı azalır. Gebelik ve erken postpartum dönemde plazma pseudokolinesteraz aktivitesi azalsa da klinik dozları genellikle metabolize edilir.

2.8.4. Gastrointestinal Değişiklikler

Gebelik süresince gastrik asit sekresyonu artar (plasenta tarafından salgılanan GASTRİN' e bağlı olarak). Gebeliğin geç dönemlerinde, özellikle doğum eyleminin başlamasıyla gastrik boşalma (pilorun büyümüş uterus tarafından yer değiştirilmiş olması, progesteron düzeyinin artmış olması, ağrı, anksiyete nedeniyle) yavaşlamıştır. İntraabdominal basınç artmıştır. Alt özofagial sfinkter basıncı azalmıştır. Narkotikler, atropin ve glikopirolat gibi antikolinergikler alt özofagial sfinkter basıncını daha da azaltır. Bu nedenlerle şuur bozukluğu ve genel anestezi ile regürjitasyon, kusma ve aspirasyon riski artmıştır.

2.8.5. Santral Sinir Sistemi Değişiklikleri

Minimal alveolar konsantrasyon gebelik sırasında progresif olarak azalır (gebelik sonunda tüm genel anestezipler için %40' a kadar azalabilir). MAC doğumdan sonra üçüncü günde normale döner. Maternal hormonal ve endojen opioid düzeylerindeki değişikliklerin etkili olduğu gösterilmiştir. Farmakolojik dozlarda verildiği zaman sedasyon yapan progesteron, gebelik sonunda normalin 20 katına çıkar ve bu gözlemden kısmen sorumludur. Doğum süreci ve doğum anı sırasında β -endorfin seviyesindeki bir dalgalanmada önemli rol oynar.

İnhalasyon anestezi ihtiyacı gebelik sırasında yaklaşık %40 oranında azalır. Artmış progesteron düzeylerinin neden olduğu sedatif etkinin mekanizmada rol aldığına inanılmaktadır. Ancak ratlarla yapılan (gebe, gebe olmayan ve laktasyondaki) bir çalışmada progesteron düzeyi ile halotanın minimum alveolar konsantrasyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Gebelikte MAC' daki azalmayı açıklayan daha muhtemel mekanizma ise gebeliğin neden olduğu endorfin sistemin aktivasyonu anestezi ihtiyacın azalmasında rol oynamaktadır (6).

2.8.6. Renal Değişiklikler

Gebeliğin birinci trimesterında gebe olmayan kadınlardaki değerlerin %150' sine ulaşan glomerüler filtrasyon hızı ve renal plazma akımında artış görülür. Üçüncü trimestra doğru bu artış normal düzeylere dönmeye başlar. Kreatin klirensi genellikle artar (6).

2.9. Genel Anestezi İndüksiyonunda Kullanılan İlaçlar

2.9.1. Tiyopental

İntravenöz indüksiyonda %2.5 konsantrasyonda, 3-4 mg/kg olarak kullanılır. Etki başlangıcı bir kol-beyin dolaşımı süresidir (10-30 sn). Bu dozda normal gebelerde hemodinamik yan etki bildirilmemiştir. Hipovolemik gebelerde ise bu dozla CO ve kan basıncında belirgin düşme gözlenebilir. Tiyopental hızla plasentayı geçer ve uygulamanın 30. saniyesinde umblikal venöz kanda tespit edilir. Birinci dakikada pik düzeye çıkar. Umblikal arter/umblikal ven konsantrasyon oranı, indüksiyon ve doğum arası süre 4-7 dakikaya kadar 0,46, 8-22 dakikaya kadar ise 0,87' ye ulaşır. Bu oranlar bize tiyopentalin fetusta hızla eşitlendiğini ve bunun doğum zamanıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Fakat doğum zamanı uzadığında bile tiyopentalin fetusa yan etkisini gösteren delil bulunmamıştır (7). 4 mg veya daha düşük dozlarda fetal beyin barbitüratlardan etkilenmez. Plasentadan geçen kan ilk olarak karaciğere uğrar ve büyük kısmı burada temizlenir veya alt ekstremiteler ve visserlerde dilüe olur (8). Tiyopentalin 8 mg gibi yüksek dozlarının ise neonatal depresyon yaptığı bilinmektedir (7).

2.9.1.1. Etki Mekanizması:

Barbitüratlar bilinç de dahil pek çok vital fonksiyonu kontrol eden, beyin sapında yerleşmiş retiküler aktive edici sistemi (nöron ve düzenleyici merkezlerden oluşan kompleks polisinaptik ağ) deprese ederler. Klinik konsantrasyonlarda, barbitüratlar aksonlardan çok sinir sinaptik fonksiyonlarını etkilerler. Eksitator nörotransmitterlerin (örneğin: asetilkolin) iletimini baskırlar ve inhibitör nörotransmitterlerin (örneğin: gamaamino bütirik asit (GABA)) iletimini kuvvetlendirirler. Özel mekanizmalar transmitter salınımının (presinaptik) bozulması ve stereoselektif olarak reseptörlerle (postsinaptik) etkileşimi içerir.

Tiyopental; yüksek potens, hızlı başlayan etki, kısa etki süresine sahiptir. Belirgin derecede alkalidir (pH>10). % 2.5' luk konsantrasyonunun kullanılması önerilmektedir; daha yüksek konsantrasyonlarda kullanılmasında enjeksiyon ile ağrı ve venöz tromboz insidansı kabul edilmeyecek kadar yüksektir.

2.9.1.2. Farmakokinetik Özellikleri:

Emilim:

Klinik anesteziye, indüksiyonda genellikle intravenöz yolla kullanılır. Çocuklarda rektal yol kullanılabilir.

Dağılım:

Yağda iyi çözünen tiyopentalin etki süresi metabolizma veya eliminasyona değil, yeniden dağılıma bağlıdır. Yüksek oranda proteine bağlanmasına rağmen (%80), yağdaki yüksek çözünürlüğü ve yüksek iyonize olmayan fraksiyonu (%60) ilacın beyin tarafından 30 saniye içinde maksimal alınımını sağlar. Santral kompartman daralırsa (hipovolemik şok), serum albümini düşük ise (ağır karaciğer hastalığı) veya iyonize olmayan fraksiyon artarsa (asidoz) verilen belli bir dozla daha yüksek beyin ve kalp konsantrasyonlarına ulaşılır. Periferik kompartmana yeniden dağılım (özellikle kas grubu) 20-30 dakika içinde beyin ve plazma konsantrasyonlarını pik düzeyin %10' una düşürür. İndüksiyon dozu vücut ağırlığı ve yaşa bağlıdır. Başlangıçtaki hızlı dağılım yarı ömrünün aksine, tiyopentalin eliminasyon yarı ömrü 3-12 saat arasında değişir (Yağda daha az çözünen barbitüratların daha uzun dağılım yarı ömürleri ve etki süreleri vardır). Tekrarlayan uygulamaları periferik kompartmanı dolduracağından yeniden dağılım meydana gelmez ve etkinin süresi daha çok eliminasyona bağımlı hale gelir.

Atılım:

Proteine yüksek oranda bağlanma glomerüler filtrasyonunu azaltırken, yağda yüksek çözünürlük renal tübüler reabsorbsiyonu arttırır. Renal atılım hepatik biyotransformasyonun suda çözünen son ürünlerine bağlıdır.

2.9.1.3. Organ Sistemlerine Etkileri:

2.9.1.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

İndüksiyon dozları kan basıncında düşüşe ve kalp hızında artışa neden olur. Meduller vazomotor merkezin depresyonu periferik kapasitans venlerini dilate ederek kanın periferik göllenmesini arttırır ve sağ atriüme venöz dönüşü azaltır. Taşikardi muhtemelen santral vagolitik bir etkiye bağlıdır. Kalp debisi sıklıkla kalp hızındaki yükselme ve kompensatuar baroreseptör reflekslerle artan myokardial kontraktilite ile sağlanır. Bununla birlikte, yeterli baroreseptör yanıt yokluğunda (hipovolemi, KKY, β -adrenerjik blokaj) kompanse olmayan periferik göllenme ve maskelenmemiş direkt miyokardial depresyona bağlı olarak, kalp debisi ve arteriyal kan basıncı dramatik olarak düşebilir. İyi kontrol altında olmayan hipertansif hastalar indüksiyon sırasında kan basıncındaki dalgalanmalara özellikle eğilimlidirler. Tiyopentalin kardiyovasküler etkileri ; volüm durumu, bazal otonomik tonus ve daha önceki kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak belirgin farklılık gösterir. Pek çok hastada yavaş uygulama hızı ve preoperatif hidrasyon ile bu etkiler azaltılabilir.

2.9.1..3.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:

Meduller ventilatuar merkezin tiyopental ile depresyonu hiperkapni ve hipoksiye ventilatuvar yanıtı azaltır. Sedasyonu genellikle üst solunum yolu obstrüksiyonuna yol açar, indüksiyonu sıklıkla apne izler. Uyanmada tidal volüm ve solunum frekansı azalır. Ağrılı hava yolu reflekslerini tamamen

deprese etmezler; laringoskopi ve entübasyonu takiben astmatik hastalarda bronkospazm, yüzeysel anestezi hastalarda laringospazm sıktır.

2.9.1.3.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Serebral vazokonstriksiyona bağlı; serebral kan akımı ve intrakranial basınç azalır. İntrakranial basınçtaki azalma, arteriyel kan basıncındaki azalmadan daha fazla olduğundan serebral perfüzyon basıncı (CPP) genellikle artar. Serebral oksijen tüketiminde normalin %50' sine kadar azalmaya neden olduğu için serebral kan akımındaki düşüş zararlı değildir. Geçici fokal iskemi ataklarına karşı beyni korur. Ağrı eşiğini düşürerek bazen antianaljezik etki gösterirler. Kas gevşemesi yapmazlar. Tiyopental düşük dozları ile (50-100 mg intravenöz olarak) pek çok grand mal nöbeti kontrol altına alır.

2.9.1.3.4. Üriner Sistem Üzerine Etkileri:

Kan basıncındaki düşüşle orantılı olarak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyonu azaltır.

2.9.1.3.5. Hepatik Sistem Üzerine Etkileri:

Hepatik kan akımı azalır. Kronik maruz kalışta hepatik enzimlerin indüksiyonu ile bazı ilaçların (örn: digitoksin) metabolizma hızını artırırken, sitokrom P 450 sistemi ile birliktelik diğer bazı ilaçların biyotransformasyonunu etkiler (örn: trisiklik antidepresanlar). Aminolevülinik asit sentetazın indüksiyonu porfirin (hem sentezinde bir ara ürün) oluşumunu uyarır, bu da hassas bireylerde akut intermittan porfiri veya variegate porfiri hızlandırabilir.

2.9.1.3.6. İmmünolojik Sistem Üzerine Etkileri:

Anaflaktik veya anafilaktoid allerjik reaksiyonlar nadirdir. Sülfür içeren tiyopental invitro olarak mast hücrelerinden histamin salınımını uyarırlar. Bu nedenle astmatik veya atopik hastalarda tercih edilmeyebilir.

2.9.1.4. İlaç etkileşimleri:

Kontrast madde ve sülfonamidler veya tiyopentalle aynı protein-bağlanma bölgelerini işgal eden diğer ilaçlar, serbest ilaç arttıracak ve verilen belirli bir dozla organ sistemlerine etkileri potansiyelize edecektir.

Etanol, narkotikler, antihistaminikler ve diğer santral sinir sistemi depresanları barbitüratların sedatif etkilerini potansiyalize edeceklerdir. Yaygın bir klinik kanı olan kronik alkol kullanıcılarının daha yüksek tiyopental ihtiyacı olduğu görüşünün bilimsel kanıtı eksiktir.

2.9.1.5. Antioksidan Özellikleri:

Tiyopentalin lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasite üzerine olan etkileri ile ilgili propol kadar çok ve kesin sonuçlar mevcut değil.

2004 yılında yayınlanan bir çalışmada tiyopentalin reaktif oksijen ürünlerini abartılı olarak artırmasına karşın antioksidan kapasiteyi buna paralel olarak artırmadığı belirtilmiştir. Ancak daha önce yapılmış bazı in vitro çalışmalarda tiyopentalin reaktif oksijen ürünlerini azaltıcı etkisinin olduğu gösterildiği için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (9)

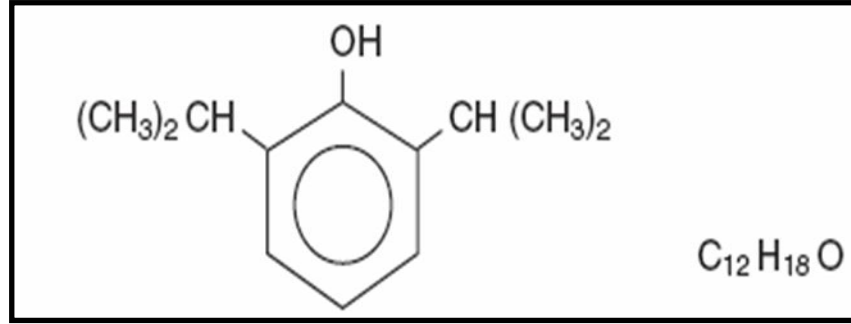
1996' da yapılan bir çalışmada in vitro olarak tiyopental ve propofolün oluşturdukları oksidatif stres ile eritrositlerdeki hemoliz oranlarına reaktif oksijen ürünlerine bakılmış ve propofol pentotalden daha etkili bir radikal

azaltıcı olduğu bildirimiştir. Tiyopentalin lipid peroksidasyonunu inhibe edici etkisi gösterilmiş ancak mekanizması bilinmemektedir. (10)

2.9.2. Propofol

Hızlı metabolize olan, kısa etkili intravenöz genel anestezik ajandır. 1970 yılında, fenol derivelerinin hipnotik etkileri ile yapılan çalışmalarda 2-6 izopropofol geliştirilmiş ve suda çözünmemesi nedeni ile, başlangıçta Cremophor EL solüsyonu içinde hazırlanmıştır (Şekil 2.1). İlk kez 1977 yılında klinikte kullanılmıştır. Cremophor EL solüsyonu, alerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için, 1983 yılında %10 soya yağı içindeki %1'lik solüsyonu hazırlanmıştır. Bu solüsyonu nötral pH'dadır ve enjeksiyonu kolaydır. Propofol oda ısısında yağ şeklinde bulunur ve herhangi bir koruyucu içermez. Propofol enjeksiyonu ile ağrı oluşabilir. El sırtındaki venlerin tercih edilmeyerek daha geniş venlerin kullanılması, enjeksiyon öncesi lidokain kullanılması ile bu ağrı önlenebilir (11).

Propofol düşük molekül ağırlıklı lipofilik bir ajan olduğundan hızla plasentayı geçer. Doğumda umbilikal venöz / anne venöz kan konsantrasyon oranları 0,70' dir. Yenidoğan dolaşımından hızla temizlendiği ve anne sütünde düşük miktarlarda olduğu gösterilmiştir (12). Propofol kan basıncında tiyopentale oranla daha fazla düşüşe neden olur. Bu düşük kan basıncı uteroplental kan akımında düşürebilecektir. Literatürde 2-2,8 mg/kg propofolle sezeryenlerde belirgin hipotansiyon olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (13,14). Tiyopentale göre 2,8 mg/kg propofol ile, yenidoğanda daha düşük apgar ve nörodavranışsal skorlar saptanmış, nörodavranışsal skorlar doğumun 4. saatinde her iki grupta da benzer bulunmuştur (15). Propofolün daha pahalı olması, bakteri üremesine uygun ortamı, genel anesteziye tiyopentale göre daha belirgin avantajlarının olmaması sezeryenlerde tiyopentale göre kullanımını kısıtlamaktadır. Buna rağmen laringoskopi ve entübasyona hipertansif cevabı azaltması ile hipertansif hastalarda uygun bir seçim olabilir (16).



Şekil 2.1. Propofolün kimyasal yapısı

2.9.2.1. Etki mekanizması:

Propofol, primer olarak hipnotik etkilidir. Propofolün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, gama-aminobütirik asid üzerinden inhibitör nörotransmisyonu hızlandırma yolu ile etkili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek lipid eriyebilirliği nedeni ile, intravenöz enjeksiyonun başlangıcından sonra, bir kol-beyin dolaşım süresi olan 30-40 saniye içinde hipnotik etkisi başlamaktadır. Bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyonuna bağlı olarak kan propofol düzeyi hızla düşmektedir. Distribüsyon yarı ömrü 2-8 dakika arasındadır ve bu süre çok kısa olduğundan, bolus enjeksiyonu sonrasında derlenme hızlı olmaktadır. 8 saate kadar olan propofol infüzyonlarında ilacın yarı ömrü 40 dakikanın altındadır. Propofolün derlenme süresi, methohexital, etomidat ve tiyopentale göre kısa, isofluran ve enfluran ile eşit, desflurandan ise daha uzundur (17,18).

2.9.2.2. Metabolizması:

Propofol, karaciğerde glukronid ve sülfat ile konjugasyon sonrasında, suda çözünebilen ve idrarla atılan inaktif bileşiklere çevrilir. İlacın %1 kadarının idrarla ve %2 kadarının feçesle, değişikliğe uğramadan atıldığı saptanmıştır. Propofolün klirens hızının, hepatik kan akımından yüksek olması, ilacın klirensinde ekstrahepatik yolu, eliminasyonun da ise ekstrarenal yolu

düşündürmektedir. Bahsedilen yüksek klirens hızı ise, uzun süreli infüzyonlardan sonra derlenmenin hızlı olmasına katkıda bulunmaktadır. Böbrek ve karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda, propofolün farmokokinetik parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmaması nedeni ile her iki grup hastada da güvenle kullanılabilir (17,18).

Yaşlılarda, propofolün klirens hızı önemli ölçüde azalmıştır ancak dağılım hacmi de azalmış olduğundan, 50 yaş ve üzeri hastalarda propofolün indüksiyon dozunun ve idame infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir. Çocuklarda, santral kompartman hacmi %50 oranında, klirens ise %25 oranında artmış olduğundan, gereken infüzyon dozu daha yüksektir. Ancak 3 yaşın altındaki çocuklarda kullanımının önerilmediği akılda tutulmalıdır (11,17).

2.9.2.3. Organ Sistemlerine Etkileri:

2.9.2.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin başında, anestezi indüksiyonu sırasında, sistemik vasküler rezistansta, kardiyak outputta ve preloadda azalmaya bağlı olarak arteriyel kan basıncında düşme gelir. Propofolün indüksiyon dozunu takiben kan basıncında görülen düşüş, propofolün myokard depresyonu ve vazodilatör etkilerinin sonucudur. Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak 2-2.5mg/kg indüksiyon dozu sonrası kan basınçları %25-40 azalır. Arteriyel kan basıncındaki düşmeye kardiyak debi (%10-15) ve sistemik vasküler rezistanstaki düşmelerde eşlik eder. Yapılan çalışmalarda, propofolün hedef kan konsantrasyonu 2,1-4,2 µg/ml olacak şekilde ayarlandığı takdirde, kan basıncında %10 gibi hafif bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Propofolün tiyopentale oranla kardiyovasküler sistemi daha fazla oranda deprese ettiği bilinmektedir. Bunlara ilave olarak propofol, sempatik aktivitede azalmaya neden olarak ve düz kas hücrelerinde kalsiyum mobilizasyonuna direkt etki ederek

vazodilatasyona neden olmaktadır (11,17). Propofole bağı gelişen hemodinamik değişiklikler, yaşlı, kardiyovasküler performansı bozuk hastalarda ve özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş hastalarda daha belirgindir.

Propofolün indüksiyon dozu sonrasında ve infüzyonu esnasında, kalp atım hızında anlamlı bir değişiklik olmamaktadır. Propofol, hipotansiyona verilen, normal arteriyel barorefleks yanıtı inhibe etmektedir. Bu nedenle hipotansiyon varlığında kalp atım hızı değişmemektedir (18).

2.9.2.3.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:

Barbitüratlara benzer olarak propofol de ciddi solunum depresyonuna neden olmaktadır. Propofolün indüksiyon dozu sonrasında sıklıkla tidal volüm azalmakta, takipne ve %20-30 oranında apne gelişmektedir. Propofol laringeal refleksleri iyi derecede deprese etmekte ve buna bağlı olarak laringospazm, öksürük ve hıçkırık görülmemektedir (18).

2.9.2.3.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Propofol, tiyopentalin aksine antianaljezik etkili değildir (analjezik etkisi yoktur). Subhipnotik dozlarda nöropatik ağrıya etkisi yoktur. Propofol, 2,5 mg/kg dozunda verildiğinde 90-100 saniye sonra hipnotik etkisi pik düzeye ulaşır. Hipnotik etkisi 2-2,5 mg/kg sonrasında 5-10 dakika devam eder. Subhipnotik dozlarda sedasyon ve amnezi yapar. Cerrahi prosedürlerde tek ajan olarak kullanılması halinde farkında olma görülebilir (18).

Propofol, serebral kan akımını, serebral metabolizmayı ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı yüksek olan hastalarda, serebral perfüzyon basıncında ciddi azalmalara neden olabilir. Tiyopentale benzer olarak akut iskemide serebral koruyucu etkiye sahiptir. Bu durumun antioksidan özelliğinden ileri gelmekte olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glikoz

metabolizmasını yavaşlatır ve özellikle diyabetik hastalarda laktat birikimini azaltarak nöron hasarını önleyebilir (18).

Propofol ile sağlanan anestezi indüksiyonu sırasında nadiren non-epileptik myoklonik eksitator motor aktivite görülebilir. Son çalışmalar, propofolün antikonvülzan etkisinin bulunduğunu ve status epileptikusun tedavisinde yararlı olduğunu göstermekle birlikte, status epileptikus tedavisinde tiyopentale alternatif olamayacağını göstermektedir (18). Propofol kan düzeyi, 16 µgr/ml olduğunda cerrahi insizyona yanıt önlenmektedir. Bu kan düzeyi, propofole opioid analjezik veya azotprotoksit eklenmesi durumunda azalmaktadır. Anestezi düzeyinin yeterli olabilmesi ve farkında olmadan kaçınılabilmesi için kan düzeyinin küçük cerrahi girişimler için 1,5-4,5 µgr/ml, büyük cerrahi girişimler için ise 2,5-6 µgr/ml olması gerekmektedir (17,19).

İntraoküler basıncı %30-40 oranında azaltır. Subhipnotik dozlarda antiemetik etkilidir. Postoperatif bulantının önlenmesinde 10 mg'lık bolus uygulaması başarılı sonuç vermiştir. Propofol, non-depolarizan veya depolarizan nöromusküler ilaçların, nöromusküler blok yapıcı etkilerini güçlendirmez (18).

2.9.2.3.4. Diğer etkileri:

Propofol karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değiştirmez. Hematolojik ve fibrinolitik sistem üzerine olumsuz etkisi yoktur. Propofol malign hipertermiyi tetiklemez. Plazmada histamin, immünglobülin ve kompleman C₃ seviyelerinde değişikliğe neden olmaz. Yenidoğanda hiporefleksi ve düşük apgar skorlarına neden olabilir. Ayrıca uterus kan akımını azaltır, plasentayı geçer, analjezik etkisi yoktur. Antiemetik, antipruritiktir. İntraoküler basıncı azaltır.

2.9.2.4. Klinik Kullanımı:

Propofol intravenöz indüksiyon ajanı olarak farklı anestezi protokollerinde kullanılmaktadır. Bolus dozunu takiben infüzyon şeklinde, O₂/N₂O ile birlikte ve opioidlerle kombine edilerek genel anestezide, yoğun bakım ünitelerinde sedasyon sağlamada ve status epileptikus kontrolünde kullanılmaktadır.

İndüksiyon dozu 1-2.5 mg/kg' dır. Opioid veya benzodiazepinlerle premedikasyon yapıldığında propofolün indüksiyon dozu azalmaktadır. Yaş arttıkça indüksiyon için gerekli olan doz miktarı azalmaktadır. Propofol dozu 60 yaş üzerindeki hastalardan premedikasyon yapılanlarda 1 mg/kg, premedikasyon yapılmayanlarda ise 1.75 mg/kg' dır. Çocuklarda doz gereksinimi artmaktadır (2-3 mg/kg).

2.9.2.5. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları:

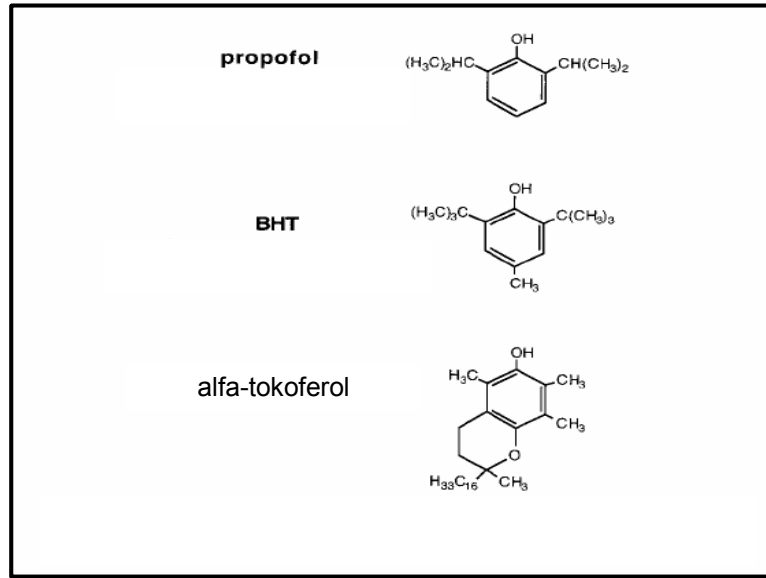
Propofol ile anestezi indüksiyonunda, enjeksiyon yerinde ağrı ve nadiren tromboflebit, myoklonik kasılmalar, solunum depresyonu ve apne, arteriyel kan basıncında azalma görülebilir. Propofol enjeksiyon ağrısı, orta zincirli yağ içeren yeni preparatlarla daha az olmakla birlikte, enjeksiyon için geniş bir ven kullanılması, propofolden önce %1'lik intravenöz lidokain, opioid, kallikrein inhibitörü verilmesi ile önlenabilir. Propofol ile indüksiyonda hipotansiyon önemli yan etkilerden biridir. Aşırı doz kullanımında propofol kesilir ve semptomatik tedavi uygulanır. Antidotu yoktur. Propofol subjektif olarak kendini iyi hissetme ve öforiye neden olabildiğinden, ilacın kötüye kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (17,19).

2.9.2.6. Antioksidan özellikleri:

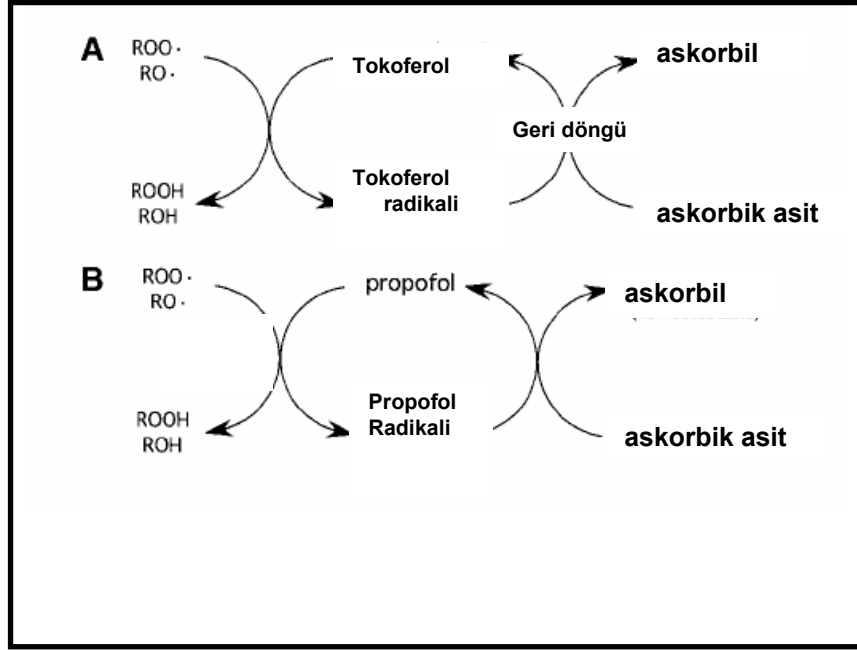
Propofol ile yapılan çok sayıda in vivo ve in vitro çalışmada oksidatif stresi azaltıcı antioksidan özellikleri ortaya konmuştur. Özellikle iskemi-reperfüzyon hasarında yapılan çalışmalarda propofolün bu antioksidan özellikleri

vurgulanmıştır. Anestezinin iskemi-reperfüzyon hasarına etkisinin, in vivo olarak eritrositlerde araştırıldığı bir hayvan çalışmasında, yüksek doz propofolün, doku antioksidan kapasitesini ve eritrosit antioksidan kapasitesini artırdığı gösterilmiştir (20). İskemi reperfüzyonda propofolün organ koruyucu etkisinin ek çalışmalarla araştırılması gerektiği vurgulanmıştır. Propofolün antioksidan özelliklerinin yapısal olarak α tokoferol, butilat hidroksitoluen ve butilat hidroksianizole benzemesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Şekil 2.17) (21).

Bu fenolik antioksidanlar ROM (reaktif oksijen molekülleri) 'ni daha az reaktif fenoksil radikallerine dönüştürmektedirler. Fenoksil radikalleride askorbik asit tarafından suda çözünen antioksidan olan fenolik forma tekrar dönüştürülmelidir ki antioksidan özellikleri devam etsin bu yüzden propofolün antioksidan özellikleri açısından askorbik asitle etkileşmesi oldukça önemlidir (Şekil 2.3).



Şekil 2.2. α -tokoferol, butilat hidroksitoluen ve propofolün yapısal benzerliği



Şekil 2.3. Propofolün antioksidan özellikleri açısından askorbik asitle etkileşmesi

İnsan eritrositlerinde propofolün oksidatif zedelenme üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, propofolün oksidatif hemolizi inhibe ettiği, bu etkisinin askorbik asit ile arttığı ve sevofluran anestezisine kıyasla eritrosit sayısının daha iyi korunduğu gösterilmiştir (22).

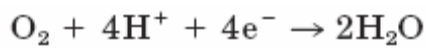
Dolaşımdaki ve akciğerdeki oksidatif durumun propofol, sevofluran ve desfluran ile genel anestezi sırasında incelendiği bir hayvan çalışmasında, desfluran grubunun bronkoalveolar lavaj örneklerinde ve plazmalarında istatistiki olarak anlamlı daha yüksek MDA seviyeleri ve daha az glutatyon peroksidaz seviyeleri saptanmıştır. Propofol grubunda ise anlamlı olarak daha düşük plazma ve pulmoner lavaj MDA, daha yüksek glutatyon peroksidaz seviyeleri gösterilmiştir. Desfluranın oksidatif stresi artırıcı bu etkisi alveolar makrofajlarda proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmasına bağlanmıştır (23).

İki sedatif olarak propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada propofolün oksidatif stresi daha iyi azalttığı gösterilmiştir (21). Propofolün tiopentalle karşılaştırıldığı bir çalışmada propofolün daha iyi serbest radikal temizleyicisi olduğu bunu da eritrositlerde ki oksidasyonu azaltmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (24). Propofolün in vitro olarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmekle kalmayıp en önemli hücresel antioksidan sistemlerinden olan glutatyon sisteminin de etkisini artırdığı gösterilmiştir (25). Propofolün pulmoner endotelden ACE salınımının azaltarak iskemi reperfüzyonda oksidatif stresi azalttığı da gösterilmiştir. Bütün bu çalışmalar propofolün farklı mekanizmalar ile oksidatif stresi azalttığını hatta antioksidan kapasiteyi artırdığını göstermektedir (26).

2.10. Oksijen ve Reaktif Oksijen Molekülleri

Oksijen soluduğumuz havanın %21' ini oluşturan, dünyada en bol bulunan elementlerden biridir. Hayatı devam ettirmek için memeli hücrelerinin enerji ürettikleri organik bileşiklerin oksidasyonu için gereklidir. Normal şartlar altında potansiyel olarak toksik olan oksijen molekülleri akciğer hücrelerinde aerobik metabolizma sırasında düşük seviyelerde üretilirler (27). Ortaya çıkan reaktif oksijen molekülleri (ROM) çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda kritik rol oynarlar ama aşırı miktarlarda ortaya çıktıklarında zararlıdırlar.

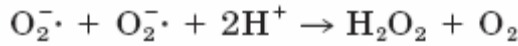
Soluduğumuz oksijenin %90'ın dan fazlası mitokondriyal elektron transport zincirinde sitokrom oksidazın katalizlediği bir tetravalan redüksiyonla suya dönüşür. Oksijen ayrıca enzimatik olmayan yolla da dört adet tek elektron redüksiyonuyla indirgenebilir.



Sitokrom oksidaz zincirdeki son elektron alıcısıdır ve elektron transportunun devamı için bunları oksijene iletmek zorundadır aksi takdirde ATP üretimi devam edemez. Aerobik organizmalarda oksijenin major rolü elektronlar için

alıcı bir ortam olmasıdır. Oksijenin mitokondriyal elektron transport zincirinde tetraalan reduksiyonu relatif olarak güvenli bir işlemidir. Bununla birlikte elektron taşıyıcıları alternatif tek elektron oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarını katalizleyip oksijenle reaksiyona girerek süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) oluşturabilirler. Fizyolojik koşullarda mitokondri, intraselüler $O_2^{\cdot-}$ oluşumunda esas yerdir. $O_2^{\cdot-}$ üretiminde bir diğer kaynak ise nötrofil, monosit, makrofajlarda yer alan NADPH oksidaz enzimatiik sistemidir. Molibdenum hidroksilaz ve arasıdonik asit metabolizmaları sonucunda da $O_2^{\cdot-}$ oluşur (27).

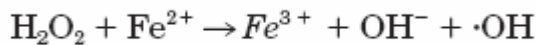
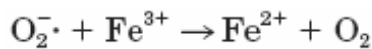
$O_2^{\cdot-}$ yarı ömrü milisaniyeler olan stabil olmayan bir maddedir, yüklü olduğu için hücre membranlarını kolaylıkla geçemez. Metal prostetik grupları olan moleküllerle reaksiyona girer bu reaksiyonlar amino asitlerin ve enzimlerin fonksiyon kaybına yol açabilir. $O_2^{\cdot-}$ 'lerin çoğu enzimatiik olmayan veya süperoksit dismutazın katalizlediği reaksiyonlarla hidrojen peroksit'e dönüşür (H_2O_2).



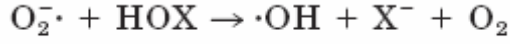
H_2O_2 , eozinofilik spesifik peroksidaz (EPO) ve nötrofil spesifik peroksidaz (myeloperoksidaz, MPO) ile oldukça oksidan hipohalöz asite ve diğer reaktif halojenli maddelere dönüşür.



$O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 in vivo olarak yaptıkları hasarın çoğu Haber-weiss ve Fenton reaksiyonları gibi olaylar sonucu hidroksil radikalleri ($\cdot OH$) oluşmasına bağlıdır.



OH oluşumunun alternatif yollardan biride MPO ve EPO yer aldığı reaksiyonlardır.



Bütün bu reaksiyonlar sonucu oluşan $\cdot\text{OH}$ ler protein, DNA ve lipidler gibi pek çok madde ile reaksiyona girerler (26).

2.10.1. Serbest Radikaller

Atomların yapısını oluşturan unsurlardan elektronlar; orbital adı verilen uzaysal yörüngede bulunmaktadırlar. Moleküllerin çoğu çift elektronlu iken, az sayıda moleküller ise tek, eksik elektronludur. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile etkileşime girerek elektron alır veya verirler. Başka moleküllerle kolayca elektron alış veriş yapıarak onların yapısını bozan bu moleküllere serbest radikaller ya da oksidan moleküller denmektedir. Paylaşılmamış elektron, genellikle üst kısma yazılan bir nokta veya çizgi ($\text{O}^{\cdot}$) ile gösterilir (28,29,30,31,32).

Serbest radikaller hücre ve dokularda çeşitli reaksiyonlar oluştururlar. Hücrenin normal metabolizması sırasında oluşabilirler. Ayrıca ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara gibi dış etkenler veya antineoplastik ajanlar, anestezi maddeler ve aromatik karbonların hücre içindeki metabolizması sırasında da oluşabilmektedir. Yaşam süreleri oldukça kısa olmasına rağmen yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolay elektron alış veriş yapıarak onların yapılarını bozmaktadır (28,29,33).

Serbest radikaller üç yolla meydana gelmektedir:

1. Kovalent bağların hemolitik kırılması ile; yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma

sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı atom üzerinde kalıyorsa, bu tür kırılmaya hemolitik kırılma denir.

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

3. Moleküle tek bir elektron eklenmesi ile; iki radikal reaksiyona girerse, her iki radikalde ortadan kalkar. Eğer bir radikal, radikal olmayan bir moleküle reaksiyona girerse yeni bir serbest radikal oluşur. Bu özellik onların zincir reaksiyonu oluşturmalarına neden olur (29,32).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler (29,32).

2.10.2. Serbest Oksijen Radikalleri

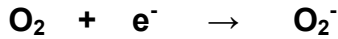
Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlar. Moleküler oksijenin (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Ancak bu molekülün reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Organizma oksijeni sitokrom oksidazın etkisi ile 4 elektron alarak indirgenir. Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünlerde oluşabilir. Oksijen hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son suya indirgenmektedir (28,29,34).

Tablo 2.2. Oksijen türevi bileşikler

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	(HO ⁻)	Hidrojen peroksit	(H ₂ O ₂)
Alkoksil	(RO ⁻)	Singlet Oksijen	(O ₂)
Peroksil	(ROO ⁻)	Ozon	(O ₃)
Süperoksit	(O ₂ ⁻)	Hipoklorid	(HOCl)
Nitrik oksit	(NO)	Lipid hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO ₂)	Peroksinitrit	(ONOO ⁻)

2.10.2.1. Süperoksit radikali (O₂⁻)

Süperoksit radikali; canlıda oluştuğu gösterilen ilk radikaldır. Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (28,29,34).



Süperoksit, radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (35). Süperoksit anyonu hücre içinde oksitleyici veya redükleyici olarak görev yapar.

Aldığı elektrona metal iyonuna, sitokrom c' ye ya da bir radikale verirse tekrar oksijene oksitlenir. Sitokrom c' nin indirgenmesi **süperoksit dismutaz (SOD)** enzimi tarafından inhibe edilir. Bundan yararlanılarak SOD aktivitesi ve fagositler tarafından üretilen O₂⁻ tayini yapılır (29,36).

Endotel hücreleri tarafından salınan endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO)' in, süperoksitle reaksiyonu fizyolojik bakımdan

önemlidir. Nitrik oksitin süperoksitle birleşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO^-) meydana gelir.



Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere etkileri vardır. Ayrıca azot dioksit (NO_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi toksik ürünlere dönüşürler (31,37).

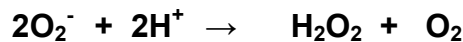
Süperoksit ile perhidroksil radikalleri reaksiyona girdiklerinde biri okside olurken diğeri indirgenir. SOD enzimi tarafından katalize edilen bu reaksiyon dismutasyon reaksiyonu olarak adlandırılır ve bu reaksiyon sonucunda oksijen ve hidrojen peroksit oluşur.



SOD enziminin yüksek katalitik etkisi nedeniyle hücrelerde süperoksit birikimine izin verilmez. Ancak çeşitli patolojik durumlarda süperoksit yapımının artmasıyla süperoksit özgül tepkimeler görülmeye başlar (38).

2.10.2.2. Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektron alması ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur. Hidrojen peroksit hücre membranlarından rahatlıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır (29,37).



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

Hücrelerde H_2O_2 'nin ortamdan uzaklaştırılmasını antioksidan enzimlerden **katalaz ve peroksidaz** sağlar (29).

2.10.2.3.Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali ($OH^\cdot$) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde **en kuvvetli oksidan olan radikaldir**. Hidrojen peroksitin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle oluşur ve çok kısa ömürlüdür (29,31).



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



Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Katalizör varlığında veya katalizörsüz oluşabilir (28,31,32).

Hidroksil radikali aşırı hasar yapma yeteneğine sahiptir. Deksiribonükleik asit'te (DNA) serbest radikal zincir değişiklikleri yaparak mutasyonlara ve onkojenik aktivitenin artmasına neden olmaktadır (29,35).

2.10.2.4. Singlet Oksijen

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen serbest radikal reaksiyonları sonucu olduğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarının da başlatabilir. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiği zaman ya içerdiği enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Bu tepkimeler özellikle yapısında karbon-karbon çift bağı bulunan moleküllerle olur. Bunlardan bazıları; tokoferoller, fenoller, bilirubin, DNA, karotenler, kolesterol, redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), triptofan, metionin, sistein ve histidindir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini ($\text{ROO}^\cdot$) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir.

2.10.2.5. Peroksinitrit oluşumu

Serbest radikallerin neden olduğu hasarın tipi ve büyüklüğü radikallerin olduğu bölgeye ve lokal antioksidan savunma sistemlerine bağlıdır. Hücre içi antioksidan enzimler süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz bulunurken non enzimatik antioksidanlar arasında vitamin A, C, E ve glutatyon sayılabilir (39).

Oksidan/antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulması savunma sistemlerinin tükenmesine ve doku hasarının ortaya çıkmasına neden olur. Reaktif oksijen türlerinin çeşitli akciğer hastalıklarının patofizyolojisindeki rolü yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Nitrik oksit (NO) ve süperoksit radikali akciğer fonksiyonlarında önemli role sahiptir (39).

NO ile süperoksit hızlı bir reaksiyon sonucu peroksinitriti oluştururlar. Bu reaksiyon hızı süperoksitin SOD ile olan reaksiyon hızında yaklaşık 3 kez daha fazladır. Cu-Zn SOD' un intrasellüler konsantrasyonu süperoksidin intrasellüler konsantrasyonundan yaklaşık 1 milyon kez daha fazla olduğundan normal koşullarda çok az peroksinitrit oluşabilir. İn vivo

koşullarda NO' nun fizyolojik konsantrasyonu SOD konsantrasyonundan çok düşüktür. İnflamasyon gibi birçok patolojik olayda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artarak NO ve süperoksitin simultane olarak salıverilmesine yol açar. Makrofajlar ve nötrofiller stimüle edildiklerinde NO ve süperoksidi salıvererek peroksinitrit oluşumuna neden olabildikleri gibi, NO ve süperoksit farklı hücrelerden salıverilip peroksinitrit oluşturabilirler. Peroksinitrit proteinlerdeki veya serbest haldeki tirozinin fenolik halkasına nitro grubu ekleyerek 3- nitrotirozini oluşturur. Hem NO' nun hem de süperoksitin konsantrasyonunun arttığı ve/ veya özellikle SOD aktivitesinin düşük olduğu patolojik olaylarda peroksinitrit oluşumu belirgin olarak artar (39).

Sitokinlerden interlökin-I' in pulmoner vasküler düz kas hücrelerinden peroksinitrit oluşumunu stimüle ederek lipid peroksidasyonuna ve nitrotirozin oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (39).

Düşük L-arginin konsantrasyonlarında NO sentaz, NO yanında süperoksitte oluşturur ve salınan bu radikallerin reaksiyonuyla oluşan peroksinitrit hücre hasarı oluşturabilir. Peroksinitritin dekompozisyonuyla nitrojen dioksit ve hidroksil radikali oluşur. Oluşan bu ürünler potent oksijen özelliğine sahiptir ve lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Myeloperoksidaz ve eozinofil peroksidaz, hidrojen peroksit ve nitritin substrat olarak kullanıldığı reaksiyonları katalizleyerek nitrojen dioksit oluşumuna yol açabilir. İn hale edilen nitrojen dioksit, epitel hücre hasarınıda içeren akciğerde biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere, astmanın alevlenmesine, respiratuar enfeksiyonların artmasına neden olabilir. Nitrojen dioksit lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle reaksiyona girip lipid peroksidasyona ve aminlerin nitrasyonuna neden olabilir (37).

2.10.3. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

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

2.10.3.1. Endojen Kaynaklar

1. Mitokondrial ve mikrozomal elektron transport sistemleri
2. Fagositik hücreler
3. Otooksidasyon
4. Oksidan enzimlerin reaksiyonları
5. İskemi-reperfüzyon
6. Prostaglandinler

2.10.3.2. Ekzojen Kaynaklar

1. Çevresel ajanlar: Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler (sigara dumanı, pestisitler, çözücüler), anestezikler, aromatik karbonlar.
2. Radyasyon
3. Antineoplastik ajanlar
4. Stres

2.10.4. Serbest Radikallerin Etkileri

Organizmada çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan etkisizleştirilmesini sağlayan savunma sistemleri vardır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir. Eğer savunma azalır veya serbest radikallerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve istenmeyen durumlar meydana gelmektedir (30,40).

2.10.4.1. Proteinlere Etkileri

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

1. Aminoasitlerin modifikasyonu
2. Proteinlerin fragmantasyonu
3. Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar.

Aromatik aminoasitlerde (triptofan, tirozin, fenilalanin) doymamış yapılar olduğundan serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Sülfürlü aminoasitler sistein ve sistin de serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Proteinin temel yapısında meydana gelen değişme, antijenitesinde değişmeye ve proteolize hassaslaşmasına yol açar. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir ve nörotransmitter, enzim ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (37,41).

İmmünglobulin G (IgG) ve albümin gibi yapısında fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin yapısı serbest radikallerin etkisi ile bozulur. Normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Sitoplazmik ve membran proteinleri ozon ve protoporfirin IX gibi okside edici ajanlara bağlanarak dimerik bileşenlere veya daha büyük agregatlara dönüşebilir. Prolin ve lizin serbest radikallerle etkileşimlerinde nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler (29,37).

2.10.4.2.Nükleik Asitlere Etkileri

İyonize edici radyasyona maruz kalınmasıyla oluşan serbest oksijen radikalleri DNA' yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA' daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Aktif olmuş nütrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve aynı zamanda hücre ölümüne neden olabilir. Bu yüzden DNA, serbest oksijen radikallerinin kolay zarar verdiği önemli bir hedeftir (29,31,37).

2.10.4.3. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diabetin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Yine diabet ve komplikasyonları, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, psöriazis ve Behçet gibi çeşitli deri, kas ve göz hastalıklarında serbest radikal oksijenlerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir. Yine gözün vitreus humorunda bol miktarda bulunan hiyaluronik asitin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (37).

2.10.4.4. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu organizmada oluşan bir serbest radikalının etkisiyle membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirinin metilen (CH_2) grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Böylece yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali reaktif bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikali molekülleri oksijenle etkileşerek lipid peroksid radikallerini oluşturur. Lipid peroksid radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini de etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileride açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksidlerine dönüşürler (29,41,42).

Lipid peroksidasyonu ya toplayıcı reaksiyonlarla sonlandırılır ya da otokatalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam eder. Plazma membranı ve organel lipid peroksidasyonu, daha önce bahsedilen serbest radikal kaynaklarının tümüyle stimüle edilebilir ve metallerin varlığında artar. Bu metaller redoks katalizörü olarak görev yaparlar. Hidrojen peroksidin ve süperoksidin daha güçlü oksidanlara dönüşümünü katalizlerler (37).

Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen lipid hidroperoksidlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid peroksidleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif yapıda olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar (29,37).

Malonildialdehid (MDA)  veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelir ve tiyobarbitürik asitle ölçülebilir. Bu metod lipid peroksit düzeylerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA; yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermektedir (29,37).

Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına etkiyerek, dolaylı reaktif aldehidler üreterek hücre elemanlarına zarar verir. Bu şekilde doku hasarına ve bir çok hastalığa neden olur (29).

Lipid radikalleri hidrofobik yapıya sahip olduklarından reaksiyonların bir çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Bu olay sonucu membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenmektedir. MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da bozulma, iyon taşınması, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi bazı membran özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca diffüze olma özelliği nedeniyle, DNA' nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA bu özellikleri nedeniyle, mutajenik, genotoksik ve karsinogenik bir bileşiktir (43,44).

2.11. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya “antioksidanlar” olarak adlandırılır. Antioksidanlar,

peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (37,45).

Endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

A. Endojen antioksidanlar

1. Enzim olanlar: SOD, GSH-Px, CAT, GST, GSH-Rx, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,
2. Enzim olmayanlar: α - tokoferol (E vitamini), β -karoten, askorbik asit, melatonin, γ -glutamat, bilirubin, glutatyon, seruloplazmin, albümin, transferin, ferritin gibi,

B. Ekzojen antioksidanlar

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox-C, asetilsistein, mannitol, adenozin gibi (37).

2.11.1. Antioksidan Etki Mekanizmaları

2.11.1.1. Toplayıcı (scavenging) etki:

Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

2.11.1.2. Bastırıcı (quencher) etki:

Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktarak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

2.11.1.3. Onarıcı (repair etki)

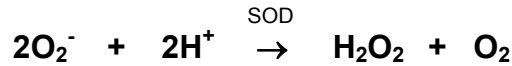
2.11.1.4. Zincir kırıcı (Chain breaking) etki:

Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler (37).

2.11.2. Enzimatik Antioksidanlar

2.11.2.1. Süperoksid Dismutaz

Süperoksid dismutaz (SOD, E.C.1.15.1.1.); oksijen tüketen tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan metalloproteinlerden olup ilk olarak 1968 yılında McCord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır. Bu enzim süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (35,37).



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

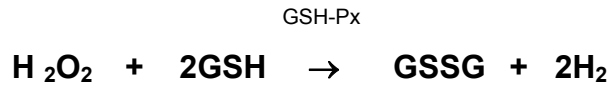
Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. SOD aktivitesi oksijen kullanımı yüksek olan dokularda artmaktadır. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından süperoksit anyonu üretimi artmasına rağmen SOD sayesinde

intraselüler süperoksit seviyesi düşük tutulur. Süperoksit dismutaz enziminin hücre dışı aktivitesi oldukça düşüktür (46).

SOD fagosit edilmiş bakterilerin intraselüler öldürülmesinde görev alır. Granülosit fonksiyonu için önemli bir enzimdir. SOD enzimleri hücreyi özellikle de DNA' yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucu özellik göstermektedir (35).

2.11.2.1. Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px, EC.1.11.1.9.); hidrojen peroksit (H_2O_2) ve organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. Memeli eritrositlerinde GSH-Px, H_2O_2 ve organik hidroperoksitlerin glutasyon tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetramerik 4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (41,47).



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

Glutasyon peroksidaz, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde GSH-Px **oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır**. Glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (48).

2.11.2.2. Katalaz

Katalaz (CAT, H₂O₂ Oksidoredüktase, EC 1.11.1.6.), bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemik iliği, karaciğer peroksizomları ve diğer dokuların subsellüler organellerinin iç kısmında bulunur. Katalaz, aktif merkezinde 4 hem grubu içeren tetramerik yapıli bir hemoproteindir. CAT' ın görevi; hidrojen peroksidi, oksijen ve suya parçalamaktır. CAT peroksidaz aktivitesinin yanısıra, bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak diğerinde oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir (49).



Katalazın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksit metil ve etil hidroperoksitler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük molekülli lipid hidroperoksidleri ise etkilemez (37).

2.12. Total Antioksidan Kapasite (TAOK)

Normal koşullarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (50).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85' inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavinoidler, α-tokoferol ve β-karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albümin, ürik

asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar değişim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatında tokoferol yeniden aktifleştirilmesini sağlaması verilebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (51,52).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ameliyathanelerinde 1 Şubat ve 31 Mart 2007 tarihleri arasında elektif sezeryan planlanan ASA (Tablo 3.1) I grubu 21- 45 yaş arası, araştırma dışı kalma kriterleri bulunmayan, 40 erişkin hasta dahil edildi.

Hastalar operasyondan 1 gün önce yatağında ziyaret edilerek fizik muayeneleri yapıp rutin tetkikleri incelendi. Kendilerine veya yakınlarına yapılacak olan işlem hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı. Hastalar ardışık olarak iki gruba ayrıldı.

3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

Gebelik öncesinde sistemik hastalık, malignite tanıları olan, hemodinamik instabilitesi ve anginası olan, solunum fonksiyonlarını etkileyebilecek nöromusküler hastalıkları ve göğüs deformitesi olan, kullanılacak ilaçlara bilinen alerjileri olan, genel anestezi alamayacak hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Demografik Veriler

Operasyon öncesi hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, gravite ve paritesi, gestasyonel yaşı, prezentasyon, gebelik süreci komplikasyonu, mevcut diğer hastalıkları, ilaç kullanımı, ASA sınıfı, allerji öyküsü kaydedildi. Çalışma dışı bırakma kriterleri olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.4. Operasyon Hazırlığı

Araştırmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastaların demografik verileri kaydedildi. Operasyondan önceki gün gece saat 24' ten sonra aç bırakılan hastalar operasyondan yaklaşık olarak 45 dakika-1 saat önce travay ünitesine alındı. Operasyon masasına alınan hastalara 20 G (Gauge) branül ile antekubital ven veya el sırtı venlerinden kanülasyon yapılarak damar yolu açıldı ve ilk saat için 10 ml/kg/saat, daha sonrası için 5 ml/kg/saat hızında % 0,9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Hastalar EKG monitörizasyonu için elektrodlar D II derivasyonu olacak şekilde yerleştirildi. Non-invazif arteriyel kan basıncı ve periferik pulse oksimetri monitörizasyonu (Viridia CMS M1166A, Hewlett Packard, Almanya) yapıldı.

3.5. Anestezi İndüksiyon ve İdamesi

Hasta ameliyat masasına alındıktan sonra 20 G branül ile damar yolu açılıp, DII derivasyonunda EKG, kan basıncı, saturasyon monitorizasyonu yapıldıktan sonra, ranitidin HCl (100mg intravenöz) ve metoklopramid (10 mg intravenöz) ile premedikasyon yapıldı.

Na tiyopental grubundaki hastalara 4 mg/kg Na tiyopenal (intravenöz) verildi, kirpik refleksi kaybolduktan sonra %100 oksijen ile maske ventilasyonuna başlandı rahat ventile edildiği görülen hastaya 0.6 mg/kg' dan rokuronyum yapıldı.

Propofol grubundaki hastalara 2 mg/kg propofol (intravenöz) kirpik refleksi kaybolduktan sonra %100 oksijen ile maske ventilasyonuna başlandı rahat ventile edildiği görülen hastaya 0.6 mg/kg' dan rokuronyum yapıldı.

Hastalar iki dakika süre ile önce asiste, sonra kontrollü solutuldu. Yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra 7 mm. endotrakeal tüp ile entübe edildi. Her iki akciğer simetrik noktalarda dinlenip yeri doğrulandıktan sonra tespit edildi.

Mekanik ventilasyon için başlangıç solunum sayısı 12 soluk/dk, İ:E (inspiyum/ ekspiyum) oranı 1:2, inspiyum süresi 1,7 saniye, TV (tidal volüm) 8 ml/kg olacak şekilde hacim kontrollü mekanik ventilasyona başlandı.

Bebek çıkıp kord klemplenene kadar %100 oksijen hacim kontrollü mekanik ventilasyon yapıldı. Sonrasında %50 oksijen, %50 nitroz oksid ve %1 sevofluran ile anestezi idamesi sağlandı.

Her hasta için anestezi ve cerrahi süreleri hesaplanarak kaydedildi. Cilt dikişi atılırken anestezi idamesi sonlandırıldı. Hasta spontan solutulduktan sonra 0,5 mg atropin ve 1 mg neostigmin (Neostigmine®) ile kas gevşetici antagonize edildikten sonra ekstübasyon gerçekleştirildi. Hasta derlenmesi sözel uyarılara yeterli cevap alınması ile değerlendirildikten sonra hastalar anestezi sonrası bakım ünitesine alındı.

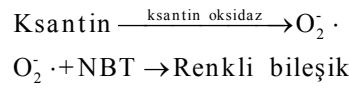
3.6. Veri toplama

Hastaların demografik verileri (yaş, boy, kilo, gestasyonel yaş, gravite, parite, prezentasyon, gebelik süreci komplikasyonu ve ilaç kullanımı, gebeliğe eşlik eden hastalık olup olmadığı) ve ASA değeri kaydedildi. Bazal, entübasyon sonu, 3. dakika, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 60.dakika ve cerrahi bitimindeki hemodinamik parametreler (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, kalp hızı), periferik oksijen satürasyonu açısından takip ve kayıtları yapıldı.

Hastalar operasyon masasına alındıktan sonra, bebek çıkımında anneden ve bebeğin kord kanından eş zamanlı olarak 3 kan örneği alındı. Örnekler 15 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrılarak analize kadar -20°C' de saklandı. Bebek çıkımında kord kanından ve anneden alınan arter kanından kan gazı çalışıldı.

Serum SOD Aktivitesinin Tayini

SOD aktivitesi, Yi-Sun'un 1988'de tanımladığı, ksantin ksantin oksidaz ile O_2^- oluşturma ve bunun da NBT ile renkli bir bileşik oluşturarak bu renk şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Ortamdaki SOD aktivitesi ne kadar fazla ise O_2^- 'yi ortadan kaldıracağı için oluşan rengin şiddeti o kadar az olmaktadır.



Kullanılan reaktifler

Stok ksantin: 3mmol/ L (X 0626 SİGMA)

NBT : 150 μ mol/L (nitrotetrazolium blue)(N-6876)

Na_2CO_3 : 400 Mmol/L

BSA (Bovine Serum Albumin) : 1 G/L

$CuCl_2$: 0.8 Mmol/L

Ksantin oksidaz (XO) enzim çözeltisi (X-4500 25 ÜNİTE SİGMA): 1/100 (v/v) 2 M'lık amonyum sülfat çözeltisi ile dilüe edilir.

Kloroform / etanol : 3/5 (v/v)

Reaktif karışımı : 40 ml 10 kat dilüe edilmiş stok ksantin çözeltisi + 20 ml NBT + 12 ml Na_2CO_3 + 6 ml BSA karıştırılır. 250 ml'ye tamamlanır.

Uygulama

Materyal distile su ile 1/10 oranında teflon metal uçlu homojenizatörle homojenize edildi. Süpernatant (serum için ise direk) kloroform / etanol

karışımı ile 1/1 (v/v) oranında karıştırıldı. 5000xg'de +4 °C'de 2 saat santrifuj edildi. Enzim aktivitesi tayini ve protein tayini bu süpernatandan yapıldı. Protein miktarları Lowry metodu ile ölçüldü. 25 °C'de 20 dakika inkübasyondan sonra tüplere 0.8 mM CuCl₂'den 1 ml eklenir ve 560 nm'de distile suya karşı okunur. % 50 inhibisyonu 1Ü aktivitenin sağladığı düşünülerek hesap yapıldı (53,54).

SERUM MPO Aktivitesi Ölçümü

H₂O₂'nin homogenat tarafından oksitlenerek O-dianisidinin redüklenmesi ve redükte O-dianisidinin 410 nm'de ölçülmesi esasına dayanır.

Reaktifler

- Na-K fosfat tamponu: 500mM/L, pH=7
- Potasyum fosfat tamponu 20mM, pH=7,4
- Potasyum fosfat tamponu 50mM, pH=6 [% 0,5 HETAB H_5882 SİGMA (hexadecyltrimethylammonium bromid) ve % 0,146 EDTA içerecek]
- H₂O₂ (%30'luk): 1/10 dilüe edilir
- O-dianisidin (SİGMA 3252): %1'lik
- HCl: 3 M

37°C'de 30 dakika inkübe edildikten sonra HCl solüsyonu eklenmesiyle durduruldu. 410 nm'de optik dansite köre karşı okundu.

1 Ünite (Ü)= 37°C'de dk. oluşan optik dansite değişimi olarak kabul edildi. Spesifik aktivite= U/g (serum için U/ L) olarak değerlendirildi (55).

Serumda Nitrit Tayini

Reaktifler

1. Griess I: 0.2 gr Naftiletilendiamin hidroklorid 100 ml distile suda çözünür.

2. Griess II: 2 gr sulfanilamid 11,8 ml % 85 fosforik asit içinde çözünür. 100 ml ye distile su ile tamamlanır.
3. Fosfat tamponu: 100 mM pH 7.0 Na fosfat tamponu
4. Nitrit std.: 6.4 ml stok std (44.16 mg Nanitrit 100 cc distile suda). Bunun 0.2ml si + 9.8 ml distile su

10 dk oda ısısında inkubasyon, 540 nmde okunur. HESAP= (Numune abs – std abs)/std abs x 128= μ mol/ml (56).

Serumda MDA Tayini

Serum MDA düzeyleri Uchiyama- Mihara' nın metoduna göre tayin edildi (57). 250 mikrolitre serum üzerine 1,25 ml %20' lik TCA ve 0,5 ml % 0,6 lık TBA (tiyobarbitürik asid) eklendi. Vortekslendikten sonra karışım 30 dakika kaynar su banyosunda kaynatıldı ve hemen sonra hızlı bir şekilde soğutuldu. Üzerine 2 ml n- butanol eklenilen karışım vortekslendikten sonra 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Üstteki faz 532 nm' de spektrofotometrede n- butanole karşı okundu. Sonuçlar MDA nmol/ml olarak verildi. Standart olarak 0,5 nmol/ 0,5 ml 1,1,3,3- tetrametoksipropan kullanıldı.

Serumda NOX Tayini

Lökositlerde nitrat ve nitrit düzeyi Griess reaksiyonu temeline dayanan diazotizasyon metodu ile ölçülür.

Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar

- Vanadyum III Chloride ($VaCl_3$) : 80 mg $VaCl_3$ + 10 ml 1 M HCl
- Griess Solüsyonu : sülfanilamide + NEDD
- Sülfanilamid : 1 gr sülfanilamid + %5 lik 50 ml HCl de
- NEDD (N-(1-Naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride) : %0,1'lik olacak şekilde, 50 mg NEDD + 50 ml deiyonize suda

NOX Tayininde Standart Solüsyonların Hazırlanması: 85 mg NaNO_3 tartılıp üzerine 10 ml deiyonize su eklenerek 100 mM'lık stok NaNO_3 hazırlandı. 100 mM NaNO_3 standart stok solüsyondan 10 mM, 1 mM, 100 μM , 50 μM , 25 μM , 10 μM , 5 μM , 1 μM nitrat standartları hazırlandı.

Deneyin Yapılışı : Plazma örneklerini deproteinize etmek için 1 birim plazma + 2 birim etil alkol eklenir ve +4 °C de 30 dk beklenir. Vortexlenir ve 14 000 rpm de 5 dk santrifüj edilir. SERUM örneklerinin deproteinizasyon ve çöktürme işlemlerinden sonra elde edilen üst fazlardan NOx tayini için ELISA plağına standart solüsyonları ve numuneler her birinden çift tekrar olacak biçimde 96 çukurlu ELISA plağına 100 μl konur. Üzerine VaCl_3 yine 100 μl konur. Daha sonra 100 μl Griess solüsyonu (0,5 birim sülfanilamid + 0,5birim NEDD karışımı) eklenir. 37°C etüvde 30 dk bekletilir. 540-550 nm dalga boyunda ELİSA okuyucusunda okunur. ELİSA okuyucusu tarafından standart solüsyonlara karşılık gelen absorbanların oluşturduğu doğrusal regresyon grafiklerine göre numunelerimiz değerlendirilmektedir. Elde edilen absorban değerleri standart grafikleri yardımı ile konsantrasyonları hesaplanır ve sonuçlar 1/3 dilüsyondan ötürü 3 ile çarpılır. Birim $\mu\text{mol/l}$ t olarak verilmektedir (58).

3.7. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için Windows için SPSS 11.0 (Statistical Programme for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde ifade edildi. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. Grup içinde ve gruplar arasında tekrarlayan

hemodinami ölçümlerinin anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini tespit etmek için T-testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda ve tekrarlı ölçümlerin gruplar arası değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Varlar yoklar için chi-square ve crosstab testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Bu çalışmaya; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ameliyathanelerinde 1 Şubat ve 31 Mart 2007 tarihleri arasında elektif sezeryen planlanan ASA I grubu 21–45 yaş arası, araştırma dışı kalma kriterleri bulunmayan 40 erişkin hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, kilo, boy, gestasyonel yaş, gravite, parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Grupların demografik özellikleri (Ort $\pm$ SD) (n=hasta sayısı)

	Grup Propofol (n=19)	Grup Tiyopental (n=21)	p
Yaş (yıl)	32 $\pm$ 6	31 $\pm$ 5	0.61
Kilo (kg)	79,9 $\pm$ 12,7	81,3 $\pm$ 11,8	0.69
Boy (cm)	162,6 $\pm$ 6,1	162,5 $\pm$ 5,6	0.95
Doğum kilosu (gr)	3188,2 $\pm$ 461,3	3327 $\pm$ 555	0.39
Gestasyonel yaş (hafta)	38 $\pm$ 1	38 $\pm$ 2	0.46
Gravite (n)			
1	8	12	0.69
2	8	5	
3	1	3	
4	2	-	
5	-	1	
Parite (n)			
0	8	12	0.68
1	9	7	
2	1	1	
3	1	-	
4	-	1	

Hastaların anestezi süresi, bebek çıkım süresi, toplam cerrahi süre ve 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasında fark gözlenmedi (Tablo 2).

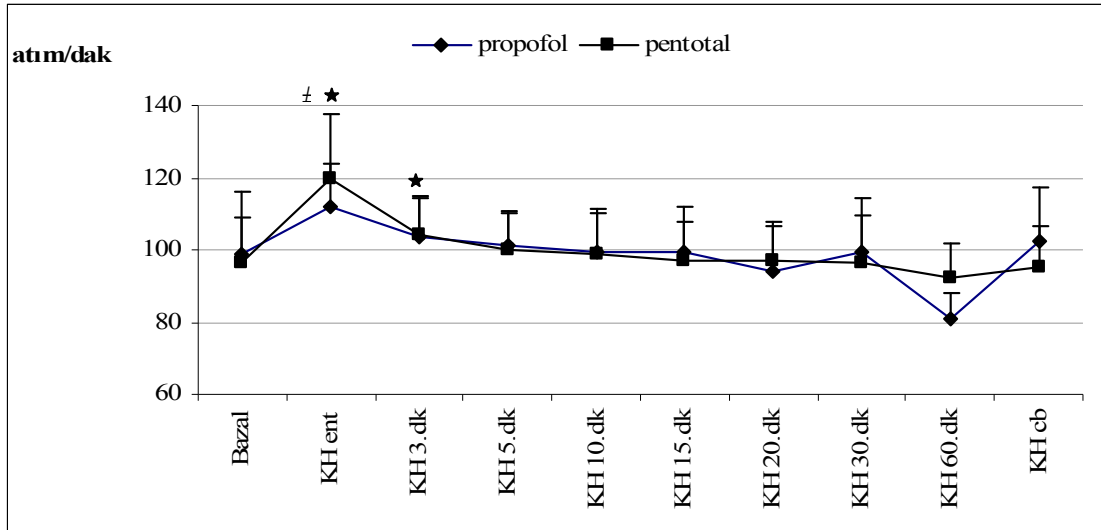
Tablo 4.2 Anestezi süresi, toplam cerrahi süre, bebek çıkım süresi ve Apgar değerleri (Ort $\pm$ SD) (n=hasta sayısı)

	Grup Propofol (n=19)	Grup Tiyopental (n=21)	p
Bebek çıkım süresi (dk)	159 $\pm$ 14	155 $\pm$ 15	0.99
Cerrahi süre (dk)	224 $\pm$ 16	211 $\pm$ 19	0.61
Anestezi süresi (dk)	232 $\pm$ 25	221 $\pm$ 12	0.51
Apgar 1. dakika	8,21 $\pm$ 0,9	8 $\pm$ 1	0.50
Apgar 2. dakika	9,57 $\pm$ 0,5	9,47 $\pm$ 0,5	0.52

4.2. İntraoperatif Hemodinamik Değişiklikler

4.2.1. Kalp Hızı

Grupların intraoperatif kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.1). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde Grup Propofol bazale göre entübasyonda; Grup Pentotal ise bazale göre entübasyonda ve 3. dakikada farklı bulundu ($p<0,05$).



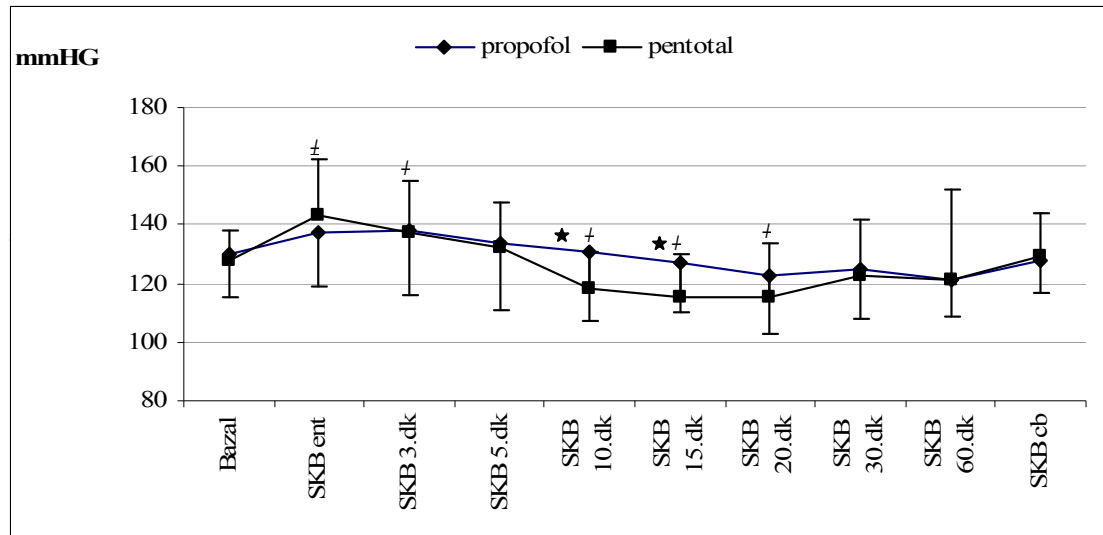
Şekil 4.1. Grup Propofol ve Grup Pentotal için grup içi ve gruplar arası kalp hızı değişiklikleri. KH: kalp hızı; ent: entübasyon; cb: cerrahi bitimi

* $p<0,05$, Grup Pentotal; grup içi karşılaştırmada bazal değere göre

$p<0,05$, Grup Propofol; grup içi karşılaştırmada bazal değere göre

4.2.2. Sistolik Kan Basıncı

Grupların intraoperatif sistolik kan basıncı (SKB) değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grupların ölçüm aralıklarında SKB değişiklikleri Şekil 4.1’de verilmiştir. Gruplar sistolik kan basınçları bakımından bazal değere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında Grup propofolde fark bulunmadı ancak, Grup pentotalde entübasyonda, 3., 10., 15. ve 20. dakikalarda fark bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Grupların ölçüm aralıklarında sistolik kan basıncı değişiklikleri

SKB: sistolik kan basıncı; ent: entübasyon; cb: cerrahi bitimi

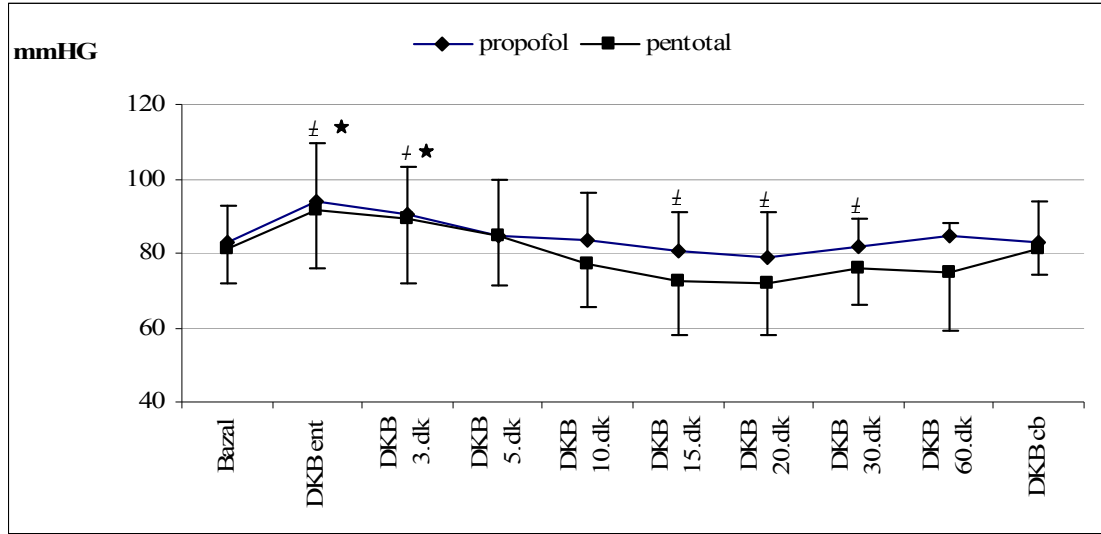
* $p<0.05$, Gruplar arası karşılaştırmada

$p<0.05$, Grup Pentotal; grup içi karşılaştırmada bazal değere göre

4.2.3. Diyastolik Kan Basıncı

Grupların intraoperatif diyastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grupların ölçüm aralıklarında diyastolik kan basıncı değişiklikleri Şekil 4.3’de verilmiştir. Gruplar diastolik kan basınçları bakımından bazal değere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında Grup propofolde bazal değere göre entübasyonda ve 3.

dakikada; Grup pentotalde ise entübasyonda, 3., 15., 20. ve 30. dakikalarda fark bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Grupların ölçüm aralıklarında diyastolik kan basıncı değişiklikleri

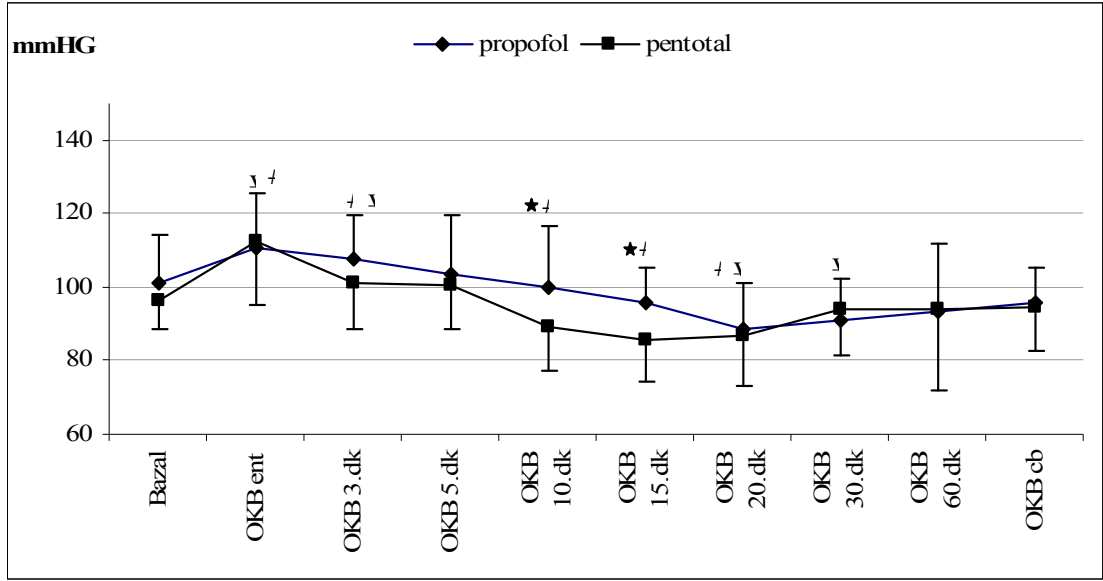
DKB: diastolik kan basıncı; ent: entübasyon; cb: cerrahi bitimi

* $p<0.05$, Grup Propofol; grup içi karşılaştırmada bazal değere göre

$p<0.05$, Grup Pentotal; grup içi karşılaştırmada bazal değere göre

4.2.4. Ortalama Kan Basıncı

Grupların intraoperatif ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında 10. ve 15. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). Grupların ölçüm aralıklarında ortalama kan basıncı değişiklikleri Şekil 4.4'de verilmiştir. Gruplar ortalama kan basınçları bakımından bazal değere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında Grup propofolde bazal değere göre entübasyonda ve 3., 20. ve 30 dakikalarda; Grup pentotalde ise entübasyonda, 3., 10., 15. ve 20. dakikalarda fark bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Grupların ölçüm aralıklarında ortalama kan basıncı değişiklikleri

OKB: ortalama kan basıncı; ent: entübasyon; cb: cerrahi bitimi

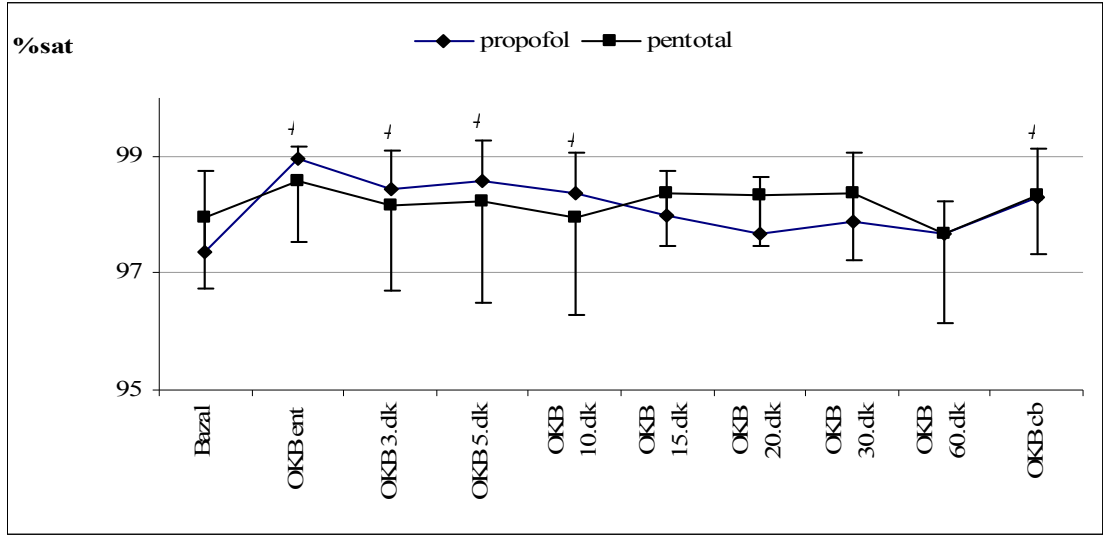
* $p < 0.05$, Gruplar arası karşılaştırmada

‡ $p < 0.05$, Grup Propofol; grup içi karşılaştırmada bazal değere göre

$p < 0.05$, Grup Pentotal; grup içi karşılaştırmada bazal değere göre

4.2.5. Periferik Oksijen Satürasyonu

Grupların intraoperatif periferik oksijen satürasyonları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Grupların ölçüm aralıklarında periferik oksijen satürasyonu değişiklikleri Şekil 4.5’de verilmiştir. Gruplar periferik oksijen saturasyonu bakımından bazal değere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında Grup propofolde bazal değere göre entübasyonda ve 3., 5., 10. dakikalarda ve cerrahi bitiminde fark bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Grupların ölçüm aralıklarında periferik oksijen satürasyonu değişiklikleri
p<0.05, Grup Propofol; grup içi karşılaştırmada bazal değere göre

İşlem sürecinde hastaların hemodinamik parametrelerini global olarak değerlendirmek amacıyla, kalp hızı, periferik oksijen satürasyonu, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile eğri altında kalan alan hesaplanmıştır (Tablo 4.3). Gruplar arasında eğri altında kalan alan parametreleri açısından fark bulunmamıştır.

Tablo 4.3. Kalp hızı, periferik oksijen satürasyonu, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile zaman eğrileri altında kalan alan. Veriler ortalama± standart deviyasyon olarak verilmiştir.

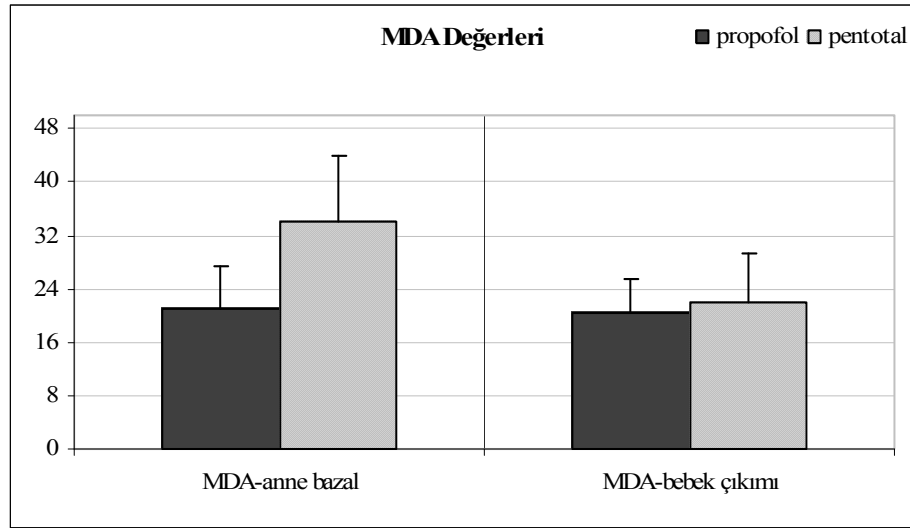
	Kalp Hızı	SpO ₂	Sistolik Kan Basıncı	Diastolik Kan Basıncı	Ortalama Kan Basıncı
Grup Propofol	612,0±43,0	589,8±2,7	793,7±104,9	514,0±53,6	612±65
Grup Pentotal	616,5±52,4	589,4±5,6	765,8±74,4	491,6±64,8	581±55

4.3 Serum MDA ölçümleri

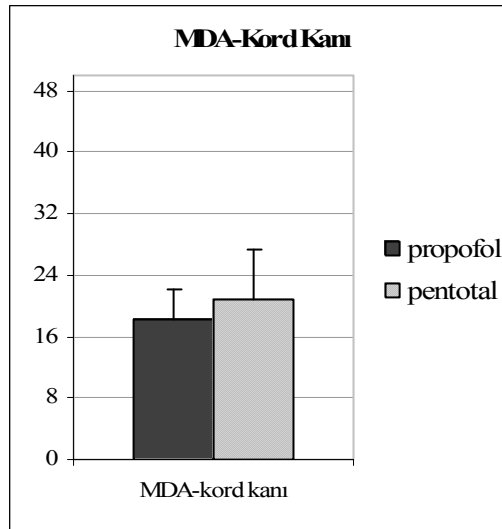
Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan MDA değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05) (bazal MDA; Grup Propofol; 20,9±6.6; Grup

Pentotal: $34,1 \pm 10$; bebek çıkışı; Grup Propofol; $20,4 \pm 5$; Grup Pentotal: $22,1 \pm 7,3$). Ayrıca gruplar kendi içinde bazal değere göre değişimleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı (Şekil 4.6).

Bebek çıktıktan sonra kord kanından çalışılan MDA değerleri karşılaştırıldığında (kord kanı MDA; Grup Propofol: $18,1 \pm 4,1$, Grup Pentotal: $20,9 \pm 6,3$) gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı (Şekil 4.7).



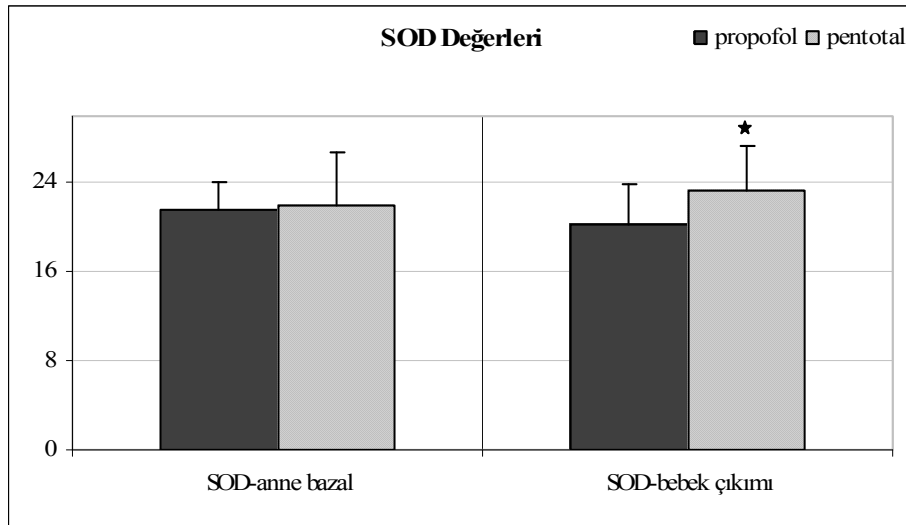
Şekil 4.6. Grup Propofol ve Grup Pentotal için anne MDA değerleri



Şekil 4.7. Grup Propofol ve Grup Pentotal için kord kanı MDA değerleri

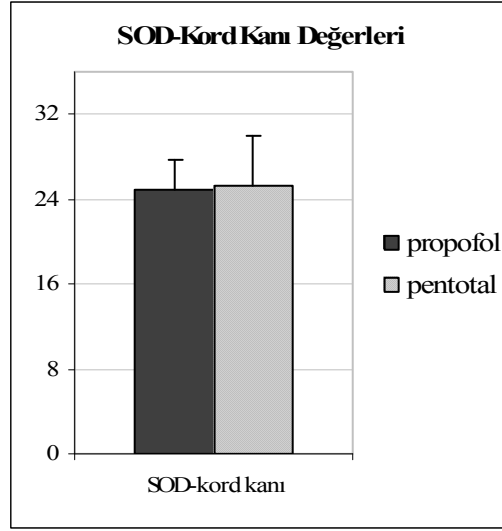
4.4. SOD

Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan SOD değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında bazal değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken; bebek çıkışında alınan anne kanında SOD değeri Grup Pentotal'de Grup Propofol'den daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (bazal SOD; Grup Propofol; $21,6\pm2.5$; Grup Pentotal: $22,0\pm4.9$; bebek çıkışı SOD; Grup Propofol; $20,3\pm3.6$; Grup Pentotal: $23,3\pm4.1$) (Şekil 4.8). Ayrıca bebek kord kanından alınan örnekler bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı (Şekil 4.9). Ayrıca gruplar kendi içinde bazal değere göre değişimleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı.



Şekil 4.8. Grup Propofol ve Grup Pentotal için anne SOD değerleri

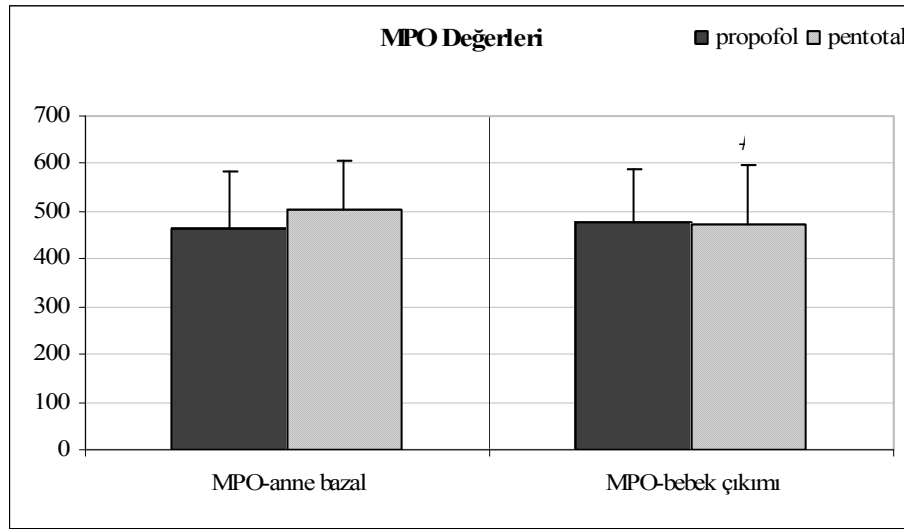
* $p<0.05$, Gruplar arası karşılaştırmada



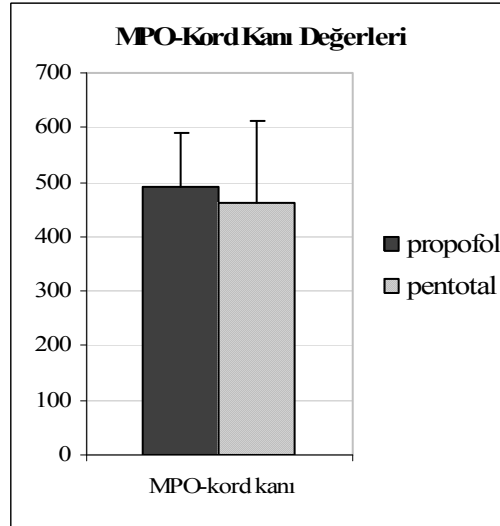
Şekil 4.9. Grup Propofol ve Grup Pentotal için kord kanı MDA değerleri

4.5. MPO

Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan MPO değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (bazal MPO; Grup Propofol; $461,8 \pm 124,3$; Grup Pentotal: $503,0 \pm 104,8$; bebek çıkışı; Grup Propofol; $477,3 \pm 109,8$; Grup Pentotal: $472,2 \pm 127,5$). Gruplar kendi içinde bazal değere göre değişimleri karşılaştırıldığında pentotal grubunda bebek çıkımı bazal değere göre düşük bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 4.10). Ayrıca bebek kord kanından alınan örnekler bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı (Şekil 4.11).



Şekil 4.10. Grup Propofol ve Grup Pentotal için anne MPO değerleri
$p < 0.05$, Grup Pentotal; grup içi karşılaştırmada bazal değere göre

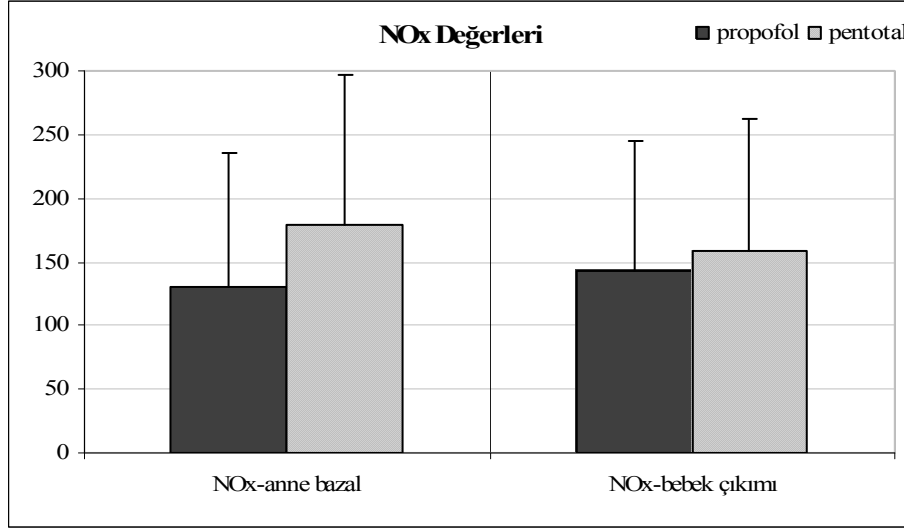


Şekil 4.11. Grup Propofol ve Grup Pentotal için kord kanı MPO değerleri

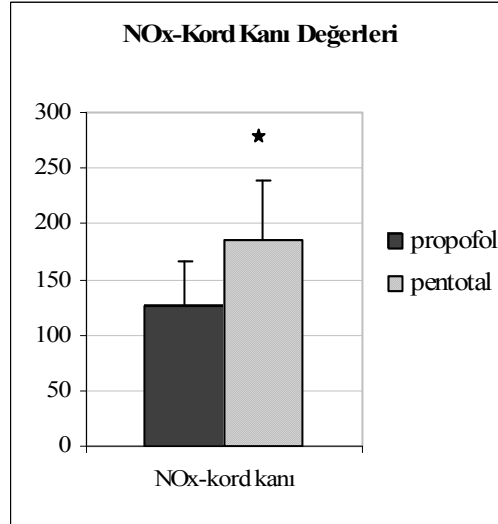
4.6. NOx

Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan NOx değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında bazal değerlerde ve bebek çıkışında alınan örnekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 4.12) (bazal NOx; Grup Propofol; $131,1 \pm 105,2$; Grup Pentotal: $178,8 \pm 118,5$; bebek çıkışı NOx; Grup Propofol; $143,1 \pm 101,6$; Grup Pentotal: $159,2 \pm 103,4$) (Şekil 4.12). Ayrıca gruplar kendi içinde bazal değere

göre değişimleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı. Bebek kord kanından alınan örnekler bakımından karşılaştırıldığında ise Grup Propofol'de daha düşük bulundu (kord kanı NOx; Grup Propofol; $125,4 \pm 41,4$; Grup Pentotal: $185,8 \pm 52,9$)($p < 0.05$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.12. Grup Propofol ve Grup Pentotal için anne NOx değerleri



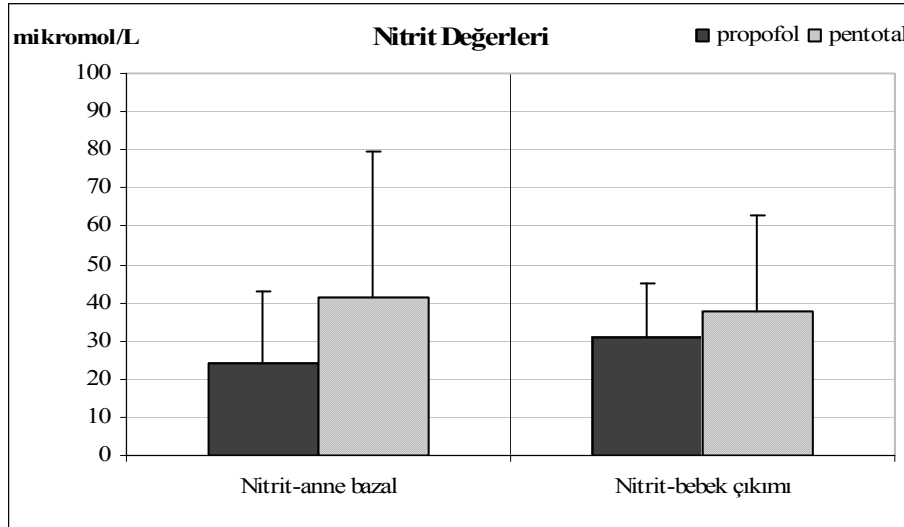
Şekil 4.13. Grup Propofol ve Grup Pentotal için kord kanı Nox

* $p < 0.05$, Gruplar arası karşılaştırmada

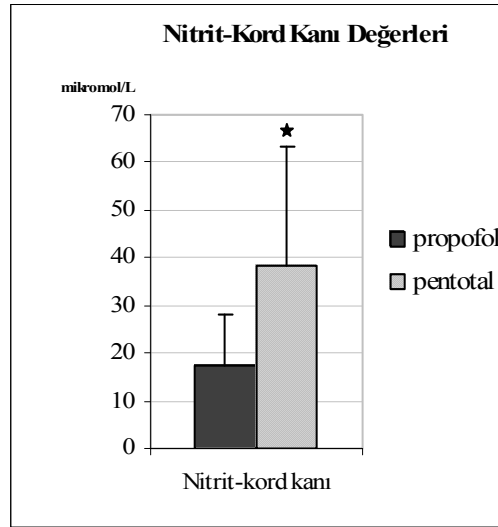
4.7. Nitrit

Gruplar bazal ve bebek çıkışında anne kanından bakılan Nitrit değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında bazal değerlerde ve bebek çıkışında alınan örnekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 4.14) (bazal Nitrit; Grup Propofol; $24,2 \pm 19$; Grup Pentotal: $30,7 \pm 14,4$; bebek çıkışı Nitrit; Grup Propofol; $41,6 \pm 37,9$; Grup Pentotal: $37,7 \pm 25,3$) (Şekil 4.14). Ayrıca gruplar kendi içinde bazal değere göre değişimleri karşılaştırıldığında fark bulunmadı.

Bebek kord kanından alınan örnekler bakımından karşılaştırıldığında Grup Propofol'de daha düşük bulundu (kord kanı Nitrit; Grup Propofol; $17,5 \pm 10,7$; Grup Pentotal: $38,2 \pm 24,9$)($p < 0.05$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.14. Grup Propofol ve Grup Pentotal için anne Nitrit değerleri



Şekil 4.15. Grup Propofol ve Grup Pentotal için kord kanı Nitrit
* $p < 0.05$, Gruplar arası karşılaştırmada

4.8. Anne ve Bebek Kan Gazı Değerleri

Her iki grup için bebek çıkımında anne ve çıktıktan sonra kord venöz kandan çalışılan kan gazı değerleri Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4.. Bebek çıkımında anne ve çıktıktan sonra kord venöz kandan çalışılan kan gazı değerleri

Bebek Çıkımında Anne Arter Kan Gazı							
	pH	PaCO ₂	PaO ₂	SaO ₂	Htc	Hemoglobin	BEecf
Grup Propofol	7,39±0,03	33,6±2,75	241,1±30,15	99,4±0,2	38,1±3,30	12,7±1,08	-4,43±2,22*
Grup Pentotal	7,39±0,05	32,9±3,54	228,1±60,06	99,0±1,5	39,8±5,62	13,1±1,40	-5,92±1,63
Bebek Çıktığında Kord Venöz Kan Gazı							
Grup Propofol	7,32±0,03	45,4±5,75	27,8±6,33	49,7±13,25*	42,7±3,68	14,3±1,16	-3,29±2,22
Grup Pentotal	7,34±0,07	42,8±6,25	31,7±7,26	63,7±11,12	43,6±5,84	14,8±1,70	-3,30±1,66

PaCO₂: Karbondioksit parsiyel basıncı,

PaO₂: Oksijen parsiyel basıncı,

SaO₂: Oksijen satürasyonu,

Htc: Hemotokrit,

BEecf: Hücre dışı sıvı baz açığı

* $p < 0.05$; gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında

Bebek çıkımında anne arter kan gazında sadece baz açığı Grup propofolde Grup pentotalden daha düşük bulundu ($p<0.05$). Diğer parametreler bakımından ise fark bulunmadı. Bebek kord kanından alınan venöz kanda ise sadece oksijen saturasyonu Grup propofolde Grup pentotalden daha düşük bulundu ($p<0.05$).

5.TARTIşMA

Propofol ile yapılan çok sayıda in vivo ve in vitro çalışmada oksidatif stresi azaltıcı antioksidan özellikleri ortaya konulmuştur. Propofolün antioksidan özelliklerinin yapısal olarak α tokoferol, butilat hidrokstitoluen ve butilat hidrokisianizole benzemesine bağlı olabileceği ne sürülmüştür (21). Bu olay mekanik ventilasyon altında volatil anestezik ajanların inhalasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Volatil anesteziklerin kullanılması ile ratlarda çeşitli sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Bizim alışmamızda da sezeryan operasyonlarında kullanılan indüksiyon dozunda propofol ve tiyopentalin lipid peroksidasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır.

Serbest radikallerin yenidoğanların ciddi ve karmaşık bazı hastalıklarında rol aldığı hipotezi vardır. Bu hastalıklar; kronik akciğer hastalığı, prematürite retinopatisi, nekrotizan enterokolit, periventriküler leukomalazi, patent duktus arteriosus, infeksiyon ve inflamasyonlardır (59). Sonradan gelişen akciğer hastalığı hayatın ilk gününde gelişen peroksidasyon ürünlerinin üretiminin artışıyla ilişkilidir (60,61). Endojen antioksidan defans ve reaktif oksijen ürünleri üretiminin artışı oksidatif stresin belirleyicileridir, oksidan strete oksidatif hasarla ilişkilidir (62). Hayatın birinci gününde fraksiyonel inspiratuvar oksijen düzeyi yüksek olan infantlarda kronik akciğer hastalığı riski iki kat artmıştır (61). Rogers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda kord kanında antioksidan kapasiteye bakmışlar ve antioksidan kapasite ile gestasyonel yaş arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır; fakat bu, oksijen radikallerinin risk oluşturduğu bronkopulmoner displazi, prematürite retinopatisi, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji için prediktör değildir (63). Luukkainen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, en az 48 saat ilave oksijen tedavisi alan 21 preterm infanttan 5' inde intraventriküler hemoraji, 1' inde bronkopulmoner displazi ve prematürite retinopatisi gelişmiş, 4'  neonatal periodda ex olmuştur (64).

Fainaru ve arkadaşlarının, aktif doğum eyleminde olan term gebeler ile gestasyonel yaşları benzer, aktif doğum eyleminde olmayan term gebelerin serumlarında lipid peroksidasyonunu gösteren markerlara baktıkları çalışmada aktif doğum eylemindeki gebelerde daha yüksek oksidatif stres olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma gebelik süresinden bağımsız olarak oksidatif stresin doğum eylemi ile arttığını vurgulamaktadır (65).

Diabetik gebelerde perinatal morbidite ve mortalite hem anne, hem de bebeğinde artar. Gestasyonel diabet doğumdan sonra kalıcı diabet için potent bir risk faktörüdür. Diabet, gestasyonel diabet patogenezi ve bunların komplikasyonlarında oksidatif stresin önemli rolü olduğuna ilişkin deliller giderek artmaktadır. Reaktif oksijen ürünlerini azaltıcı enzim (SOD ve GPx) aktiviteleri antioksidan defans durumunu gösterir. Glutasyon intrasellüler antioksidandır. MDA lipid peroksidasyonunun bir son ürünüdür. Bazı çalışmalarda vitamin E ve C gibi antioksidanların desteğinin diabet tedavisinde ve diabetin teratojenik etkilerini önlemede yararlı olduğu bildirilmiştir. Buna karşın özellikle gebelerde, diabetik hastalarda oksidatif stresin patofizyolojisinde görüş birliği yoktur. Rajdl ve arkadaşlarının, diabetik (pregestasyonel ya da gestasyonel) anne ve bebeklerinde doğumda SOD, GPx, TBARS (tiyobarbituric acid reactive substrat), total antioksidan kapasiteye bakılmış. Çalışma grubuna 18 diabetik anne alınmış (12 tip-1, 6 gestasyonel diabetli gebe), tip-1 diabetiklere sezeryanla, gestasyonel diabetikler vajinal yolla doğum yapmış. Kontrol grubundaki 18 hastadan 11' i sezeryan, 7 tanesi vajinal yolla doğum yapmış. DM ve GDM subgrupları arasında hem anne hem de yenidoğanlar arasında fark saptanmamıştır. GDM sub grubunda doğum öncesi, sonrası ve yenidoğanda anlamlı olarak total antioksidan kapasite düşük bulunmuş. Kontrol grubunda ölçülen tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmamıştır. Diabetik grupta doğum sonrası SOD artmış ve total antioksidan kapasite azalmıştır. Sezeryanla doğum yapan kontrol grubunda doğum sonrası total antioksidan kapasite azalmıştır. Sezeryanla doğum yapmış nondiabetik annelerle karşılaştırıldığında, sezeryanla doğum yapmış diabetik annelerde doğum

öncesi, sonrası ve yenidoğanda TBARS artmış, diabetik annelerden sezeryanla doğan infantlarda GSH ve total antioksidan kapasite azalmıştır. Diabetik (18) ve nondiabetik grup subgruplarına ayrılmadan karşılaştırıldığında diabetik annede doğum öncesi, sonrası ve yenidoğanında TBARS yüksek, GSH düşük bulunmuş. Sonuç olarak diyabetik gebelerde hem anne, hem de fetuste yüksek oksidatif stres varlığı bildirilmiştir (65). Bizim araştırmamızda diyabetik anneler çalışma dışı bırakılmıştır.

Bazı çalışmalar serbest oksijen radikallerinin indüklediği hasarın intraventriküler hemoraji, retinopati, bronkopulmoner displazi, serebral palsiyi kapsayan prematürite hastalıklarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (67). Retinopati ve bronkopulmoner displazi hiperoksijenizasyon periyodundaki serbest radikal oluşumu ile direkt olarak bağlantılıdır (68). Serbest radikaller özellikle antioksidan kapasiteleri düşük olan preterm yenidoğanlar için zararlıdır. Buhimschi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada term ve preterm gebelerde nonenzimatik antioksidan kapasitenin farklı olduğunu (glutasyon düzeylerine bakmışlar) ve term gebelerde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine term yenidoğanlarda, prematüre yenidoğanlara göre nonenzimatik antioksidan kapasitenin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Nonenzimatik antioksidan kapasite serbest radikallere karşı ilk koruyucu mekanizmadır (69).

Preeklampsi gebede ciddi komplikasyonlar için potansiyel bir tehlikedir. Dünya çapında maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenidir. Bazı çalışmalarda okside lipidlerin preeklampsi, diyabet, insülin rezistansı gibi bazı hastalıkları ağırlaştırdığı gösterildi (70,71). Preeklampsi, serbest radikal hasarı ve antioksidan koruma arasındaki dengesizlik olarak tanımlanan oksidatif stres ile ilişkilidir. Harsem ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada oksidatif stresin bir göstergesi olan 8-isoprostenol (8- isoprostan MDA' dan daha güçlü bir oksidatif stres markerıdır) preeklampitik gebelerde daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada antioksidan kapasite göstergesi olan FRAP (ferric reducing ability of plasma) düzeyide çalışılmış. FRAP

düzeyleride preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, ancak oksidatif stres markerları antioksidan kapasite göstergelerinden daha fazla artmıştır. Sonuç olarak anesteziden bağımsız olarak preeklampsidede oksidatif stres markerları artmaktadır. Buna bağlı olarak preeklampitik gebelerde sezeryan anestezisinde seçilecek anestezi tipi önemli olmaktadır. Bizim çalışmamızın sonucuna göre annede oksidatif stresi azaltma ve antioksidan kapasiteyi artırması açısından tiyopental indüksiyonu tercih edilebileceği kanısına varılmıştır (72).

Keren ve arkadaşları, elektif sezeryanlarla komplikasyonsuz vajinal doğumlarda antioksidan kapasite göstergesi olarak venöz kord kanında intrasellüler antioksidan defans sisteminin önemli bir komponenti olan glutatyon konsantrasyonuna bakmışlar. Bu çalışmaya term gebelikteki 48 kadın dahil edilmiş, 26' sı komplikasyonsuz vajinal doğum yapmış, 22' si elektif sezeryana alınmış. Çalışmada hastalar; mükerrer sezeryan, ters geliş, placenta previa ya da annenin isteği üzerine sezeryana alınmışlar. Sezeryanların % 57' sine genel anestezi (kullanılan anestezi ajanlar belirtilmemiş), % 43' üne spinal anestezi uygulanmış. Sezeryan grubuna oksijen verilmiş, vajinal doğum grubuna oksijen verilmemiş. Genel ve spinal anestezi grubunda kord kan gazında pO_2 değerleri ve GSH düzeyleri arasında fark bulunmamış. Sezeryan grubunda kord kan gazındaki pO_2 değeri vajinal doğum grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Elektif sezeryandaki venöz kord kanında glutatyon konsantrasyonu, vajinal yolla doğanlardan daha düşük bulunmuştur (73). İnanc ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada antioksidan kapasitenin bir diğer markerı olan SOD düzeyi elektif sezeryan grubunda vajinal doğum grubundan (kord kanında) daha yüksek bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda genel anestezi ile elektif sezeryana alınmış hastalarda kullanılan ajana bağlı olarak antioksidan kapasiteyi göstermek amacıyla çalıştığımız SOD düzeyi tiyopental grubunda annede yükselirken, kord kanında propofol ve tiyopental grubu arasında anlamlı fark tespit etmedik.

Gebelikte fetal durumla ilişkili olarak lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasitede değişiklik gösterir. Dede ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; normal gebelerde ve fetal durumu stabil olmayan gebelerde lipid peroksidasyon ürünleri ve bunları azaltıcı antioksidan sistem aktivitesinin plasental dokuda ve kord kanında (oksidatif stres için MDA, antioksidan kapasite için SOD) ölçülmesi, fetal kalp hızı paterni ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Toplam 48 hasta çalışmaya dahil edilmiş. 24 gebeden oluşan kontrol grubunda (fetal kalp hızı stabil olan) vajinal doğum (19 hasta) ya da spinal anestezi (5 hasta) ile sezeryan yapılmış. Fetal kalp hızı paterni stabil olmadığından çalışma grubundaki tüm hastalara sezeryan yapılmış, spinal anestezi kullanılmış. Çalışma grubunda 2 yenidoğanın 1. dakika apgar skoru ≤ 6 , 5. dakika apgar skorları >8 bulunmuş. Kontrol grubunda 1. dakika apgar skoru 6' nın altında olan yenidoğan yok. 1. dakika apgar skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş. Çalışma grubunda plasental doku ve umbilikal arteriyel kord kanında MDA ve SOD düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Kontrol grubu vajinal doğum ve sezeryan yoluyla doğum olarak birbirleriyle doğum şekli açısından karşılaştırıldığında MDA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (75). Dubiana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik hipokside lipid peroksidasyonu aktivasyonuna ek olarak düşük katalaz ve SOD aktivitesi olduğunu bildirmişlerdir. Doğum sırasındaki akut hipokside ise SOD, katalaz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz ve lipid peroksidasyonunda artma nedenidir (76). Sonuç olarak fetusun unstabil statusu lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasiteyi artırmaktadır. Doğum sırasındaki fetal hipoksi markeri olarak MDA ve SOD aktivitesinin kullanılabileceği bildirilmiştir.

Spinal anestezi altında solunum fonksiyonlarında değişiklik meydana gelir. İlave oksijen tedavisi ile genellikle maternal oksihemoglobin desaturasyonu önlenir ve fetal oksijenasyon en uygun şekle getirilir. Daha önce bir çalışmada gösterilmiştir ki; spinal anestezi sırasında %35 oksijen desteği fetal umbilikal vendeki PO_2 ve pH değerlerini iyileştirmemiştir (77). Khaw ve arkadaşları spinal anestezi altında elektif sezeryan olgularında maske ile

%60 oksijen verdikleri ve oda havasındaki hastalarda anne arter kan gazı, umbilikal arter ve ven kan gazı çalışmışlar. Anne, umbilikal arter ve ven serumlarında MDA çalışmışlar. Oda havasında sezeryana alınan grupta periferik oksijen saturasyonu % 94' ün altına düşenlerde oksijen düzeyi % 28' e yükseltilmiş. Oksijen grubunda annenin AKG' ında PaO₂ değerinde ve MDA düzeylerinde artma bulunmuş. Umbilikal arter kan gazında PaO₂ değeri hava ve oksijen grubunda farklı çıkmazken, umbilikal ven kan gazında PaO₂ yüksek bulunmuştur. MDA düzeyi oksijen grubunda hem umbilikal ven, hem de umbilikal arterde yüksek ancak umbilikal vende arterden daha yüksek bulunmuş bu sonuç serbest radikal oluşumunda rol alan asıl yerin plasenta olduğunu göstermiştir. Fetal distres nedeniyle acil sezeryan yapılan olgularda ilave oksijen verilmesi fetal oksijenasyonu düzeltebilir, fakat fetustaki iskemi reperfüzyon hasarında serbest radikal üretimini artırarak şiddetlendirebilir. Spinal anestezi sırasında maske ile oksijen verilmesi rahatsızlık vericidir, gerekliliği ve faydası tartışmalıdır (78) Bu çalışma oksidatif stres ve serbest radikal oluşumunun anestezi tipinden bağımsız olduğunu göstermiştir.

Serbest radikaller hücre içindeki ve mitokondri membranındaki lipidlerle reaksiyona girebilir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir. NO hem fizyolojik kan akımının önemli ayarlayıcısı hem de izole vasküler yatakta uygun fizyolojik uyarı ile perfüzyon basıncının ayarlayıcısıdır (79). NO aynı zamanda yüksek derecede reaktif serbest radikaldir (80). Propofol yüksek derecede yağda çözünen bir anesteziktir. Lipid peroksidasyonuna karşı güçlü antioksidan aktivitesi in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (81,82). Propofol, insanlarda iskemi reperfüzyonun indüklediği lipid peroksidasyonunu azaltır (83,84). Tiyopental de yağda çözünürlüğü yüksek olan bir anesteziktir, lipid peroksidasyonu inhibisyonu ile antioksidan özellikleri in vitro olarak eritrositlerin serbest radikal aracılıklı hemolizini düşük derecede önlediği gösterilmiştir (10,85). Ayrıca Nishina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik kullanımdaki konsantrasyonlarında reaktif oksijen ürünlerinin lenfositlerden salınımını anlamlı ölçüde baskıladığı bildirilmiştir (86). Reperfüzyon sırasında oksijen desteği ile ksantin oksidaz hipoksantini ürik

aside ve çok miktarda süperoksid radikale çevirir. Süperoksit hızlı bir şekilde NO ile reaksiyona girer ve peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit lipid peroksidasyonu başlangıcı için potent reaktif metabolittir (87). NO çok sayıda organ spesifik fonksiyonları düzenleyici yüksek dereceli bir serbest radikaldir. NO sentezinin bozulması çok sayıda patofizyolojik duruma neden olur (88,89). NO seviyelerinin artışı muhtemelen testiküler iskemi reperfüzyon hasarında peroksinitrit oluşumuna iştirak eder. Hasarın büyüklüğü iskemi reperfüzyondaki serbest radikallerin üretimi ile ilgilidir. MDA düzeyi indirekt olarak değerlidir ve MDA lipid peroksidasyonunun ara ürünüdür. MDA ölçümü basit ve kolay bir tetkik olduğundan sık kullanılır, buna karşın nonspesifik bir ölçümdür. Bugüne dek birkaç kimyasal, ilaç ve fiziksel metod iskemi-reperfüzyona karşı testisi koruması araştırılmış; ancak bu durumda cerrahi sırasında kullanılan anestezi ajanların etkisi araştırılmamıştır. Yağmurdur ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı testiküler iskemi reperfüzyon hasarında propofol ve tiyopentalin önleyici etkileri üzerine olan çalışma her grupta 10 rat olmak üzere toplam 40 rattan oluşan 4 grupta yapılmış. 1. grup: tiyopental verilmiş torsiyon detorsiyon olmayan grup, 2. grup: tiyopental verilmiş torsiyon detorsiyon olan grup, 3. grup: Propofol verilmiş torsiyon detorsiyon olmayan grup, 4. grup: propofol verilmiş torsiyon detorsiyon olan grup. Tiyopental 30 mg/kg, propofol 10 mg/kg dozlarında kullanılmış. Bu gruplarda MDA (nmol/mg) ve NO' nun (nmol/mg) doku düzeylerine bakılmış. Kontrol grupları arasında (grup 1 ve 3) anlamlı fark bulunmamış. Grup 1 için MDA: $0,08 \pm 0,02$, NO : $0,108 \pm 0,01$; grup 3 için MDA: $0,09 \pm 0,03$, NO: $0,105 \pm 0,02$ değerleri bulunmuş. Grup 2 için MDA: $0,345 \pm 0,02$, NO: $0,589 \pm 0,03$; grup 4 için MDA: $0,172 \pm 0,08$ NO: $0,256 \pm 0,05$ değerleri bulunmuş. İstatistiksel olarak her iki çalışma grubu ile kendi kontrol grupları arasında, tiyopental çalışma grubu ile de propofol çalışma grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. MDA ve NO tiyopental torsiyon detorsiyon grubunda propofol torsiyon detorsiyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Histopatolojik hasar düzeyide aynı şekilde tiyopental torsiyon detorsiyon grubunda yüksek çıkmıştır. Bu sonuçlarla propofolün lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (90). Bizim çalışmamızda tiyopentalin hem lipid

peroksidasyonunu azaltıcı (MPO'yu azaltmış) hem de antioksidan kapasiteyi artırdığı (SOD'u artırmıştır.) ile uyumlu sonuçlar bulunmuştur. Propofolünde oksidatif stresi azaltıcı özelliği ile uyumlu sonuç bulunmuştur (NOX ve nitriti azaltmış). Sonuç olarak tiyopental ve propofolün lipid peroksidasyonunu inhibe etmeleri ve serbest oksijen radikallerini azaltıcı etki mekanizmaları ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Propofol 12,5, 25 ve 50 µmol/L; tiyopental 62,5, 125 ve 250 µmol/L konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Propofol ve tiyopentalin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma içinde olan bir başka çalışma; Murphy ve arkadaşlarının eritrositlerde serbest oksijen radikallerinin oksidatif stres üzerine propofol ve tiyopentalin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında in vitro olarak propofolün daha potent serbest radikal azaltıcı etkisi olduğu ve bu etkisini hemoglobinin yüksek oksidasyon durumunu azaltmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca tiyopentalin in vitro olarak lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmesine rağmen bunun mekanizması tanımlanamamıştır (10). Sonuç olarak propofol ve daha az derecede tiyopental ABAP (azo bileşiği)'in indüklediği inhibe ettikleri gösterilmiştir. Propofol fenol bazlı bir antioksidan ve potent bir lipid peroksidasyon (in vitro ve in vivo) inhibitörüdür. Tiyopentalin in vitro lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmesine rağmen bu aktivitenin mekanizmaları gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da hem propofol, hem de tiyopental için lipid peroksidasyonunu azaltmaları ile uyumlu sonuçlar bulduk.

Oksidatif stres kritik hastalık ve cerrahi travma gibi pek çok hastalığın patogeneziyle ilişkili olan hücre membranı ve DNA hasarına neden olur (91,92). Hatta serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi programlı hücre ölümüne neden olduğu rapor edilmiştir. Cerrahiye takiben T-hücrelerin apoptozunda oksidatif stres önemli bir faktördür (93). Anestezik ilaçlarla oksidatif stres arasındaki bağlantının açıklanmasına yönelik bazı çalışmalara rağmen bu konu anlaşılmış değildir. Bu çalışmanın amacı bazı anestezik ilaçların oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine etkilerini in vitro olarak

göstermektedir. İntravenöz dört anesteziik ilaç kullanılmış. Bunlar tiyopental sodyum, droperidol, propofol, ve süksinilkolin. Giovanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15 sağlıklı donörden periferik kan alınmış. Tiyopental 20 mmol/ml, droperidol 130 µmol/ml, propofol 60 mmol/ml, süksinilkolin 17 mmol/ml olacak şekilde hazırlanmış. Oksidatif stres markerı olarak hydroethidine (HE) (süperoksid anyonu) ve 2', 7' – dichlorofluorescein diasetat (DCFH-DA) (H₂O₂ yi) kullanılmıştır. Antioksidan kapasite için mitokondrial glutatyon (GSH) düzeyine bakılmış. Sonuç olarak; tiyopentalin reaktif oksijen ürünlerinin üretimini abartılı olarak artırmasına rağmen antioksidan kapasiteyi (endojen glutatyon içeriğini) artırmadığı görölmüş. Bizim çalışmamızda ise tiyopental ile bu çalışmanın sonucunun tam tersine oksidatif stres belirteci olarak kullanılan MPO' yu azaltırken, antioksidan kapasite belirteci olarak kullanılan SOD' u artırdığı bulunmuştur. Propofol ve droperidol reaktif oksijen ürünlerinin üretimi ve glutatyon düzeyi üzerine etki oluşturmamaktadır. Buna karşın süksinil kolin reaktif oksijen ürünlerinin abartılı olarak artışına neden olurken, glutatyon içeriğinin de arttırmaktadır. Tiyopentalin prooksidatif aktivitesi ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır, çünkü bu çalışmanın sonuçları daha önceki sonuçlar ile uyuşmamaktadır. İn vitro olarak eritrositlerde yapılmış başka bir çalışmada tiyopental serbest oksijen radikallerini azaltıcı etki göstermiştir; bu lipid peroksidasyonunu azaltıcı etki olarak yorumlanır. Ancak bunu hangi mekanizma ile yaptığı bilinmemektedir (10). Son zamanlardaki bulgular bu çalışmanın sonuçları ile benzer olarak tiyopentale maruz kalmış periferik kandaki lenfositlerde oksijen metabolitlerinin üretiminde artış meydana geldiği şeklindedir. Propofolün antioksidan olduğu yönünde çalışmalar olmasına karşın bu çalışmada propofolün direkt antioksidan özelliği gösterilememiştir. Daha önceki çalışmalarda propofolün antioksidan olduğu ve bunun da α-tokoferole benzer yapısından kaynaklandığı bildirilmiştir (9).

Bakteriyel enfeksiyonların gelişmesinde nötrofil fonksiyon bozukluğu rol alabilir. İntravenöz anesteziikler dahil bazı anesteziiklerin immün sistemi inhibe ettikleri gösterilmiştir (94). Anesteziikler sadece perioperatif immün

supresyon yapmazlar; yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda sedasyon için kullanılmalarında da konağın savunma mekanizmalarını deprese edebilirler. Tiyopental, midazolam ve ketamin geniş kapsamlı bir şekilde anestezi ve/veya sedasyon için kullanılır. Bir çok araştırmacı bu anesteziklerin klinik kullanımlarından daha yüksek konsantrasyonlarda kemotaksis, fagositoz ve serbest oksijen radikali üretimi dahil nötrofil fonksiyonlarını inhibe ettiklerini bağımsız olarak göstermiştir (95). Buna karşın klinik kullanımdaki dozlarındaki etkilerinin bazı verilerinde uyuşmazlık vardır (96,97). Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH) major toksik adaylar olarak önemlidirler, çünkü oldukça potent oksidatif aktivite bakterilerin ölüm ya da konağın doku hasarının nedenidir. Nötrofil fonksiyonları üzerine intravenöz anesteziklerin etkileri ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar sınırlıdır. Nishina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nötrofil kemotaksisi, fagositoz ve O_2^- , H_2O_2 , OH üretimi üzerine tiyopental, midazolam, ketaminin etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 12 sağlıklı vericiden periferik venöz kan alınmıştır ve in vitro koşullarda çalışılmış. Sonuç olarak tiyopental, midazolam ve ketaminin doz bağımlı nötrofil kemotaksisini ve fagositozu inhibe ettiği görülmüştür. Tiyopental, midazolam ve ketaminin karşılaştırıldığı çalışmada gösterilmiştir ki, O_2^- , H_2O_2 , OH nötrofillerden üretimini tiyopental 30 µg/ml, midazolam 1,5 µg/ml, ketamin 300µg/ml konsantrasyonlarında azaltmıştır. Bu anesteziklerden tiyopental doz bağımlı olarak serbest oksijen radikallerinin üretimini daha fazla baskılamıştır. Ketamin klinik kullanımındaki konsantrasyonlarının çok üstündeki dozlarda serbest oksijen radikali üretimini azaltmıştır. Tiyopental ve midazolam klinik kullanım dozlarında kemotaksis, fagositoz ve nötrofillerden serbest oksijen radikali üretimini inhibe eder. Ancak her üç anesteziğinde üretilmiş serbest oksijen ürünlerini uzaklaştırıcı etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (98). Bizim çalışmamızda da tiyopental lipid peroksidasyonunu gösteren MPO düzeyini azaltmıştır.

Barbituratlar ve ketamin, propofol, diazepam gibi bazı anesteziklerin nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir (99,100). Barbitüratların nöroprotektif etkiyi nasıl sağladığı net değildir, fakat bu etkinin cerebral

metabolik hızı azaltmasına baėlı olduėu dűűűűűűűűű. Serbest radikallerin bir çok patofizyolojik olayda rol aldıėı tahmin ediliyor. Cerebral iskemiden sonra reoksijenasyon sırasında serbest oksijen radikalleri űretilir, bu űretimin inhibisyonu iskemik hasarı azaltır. Almaas ve arkadaşlarının yaptıėı bir alıűmada barbitűratların doz baėımlı olarak antioksidan űzelliklerinin olduėu, pentobarbital, metoheksital, fenobarbital, tiyopental arasında tiyopentalin lipid peroksidasyonu űzerine olan inhibisyon etkisinin daha belirgin olduėunu gűstermiűlerdir. Kullanılan tűm konsantrasyonlarda (50, 100, 400 mikroM) tiyopental hidroksil radikal oluűumunu anlamlı dűzeyde inhibe etmiűtir (tiyopentalin terapűtik dozu 40 mikrogram/ml=150 mikroM), MDA oluűumunu ise 300mikroM dűzeyinde inhibe etmiűtir. Bizim alıűmamızda da tiyopental annede MPO dűzeyini azaltmıű, SOD dűzeyinide arttırmıűtır. Barbituratların beyin koruyucu űzelliėinin tek nedeni serebral metabolik hızı indirgemesi deėildir; barbitűratların serbest radikalleri uzaklaűtırıcı ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmesine de baėlamıűlardır (101).

6.SONUÇ

Sezeryan ameliyatlarında genel anestezi oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kullanılan anestezi ilaçlara bağlı olarak özellikle yenidoğan için önemli olan oksidatif stres oluşturmaları kullanılan anestezi yöntemini daha da önemli kılmaktadır.

Oluşan oksidatif stresin akciğer hasarı yaptığı, organizmada pek çok olayın tetikleyicisi olduğu ve klinik etkiler bakımından kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yenidoğanda periventriküler kanama, prematürite retinopatisi, pulmoner displazi, konik akciğer hasarı gibi komplikasyonların etyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız genel anestezi ile sezaryan planlanan gebelerde propofol veya pentotal indüksiyonun anne ve yenidoğanda oksidatif stres ve antioksidan kapasitelerinin karşılaştırılması idi. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler topluca gözden geçirildiğinde ise aşağıda sıralanmış olan sonuçlar ortaya çıkmıştır.

- Propofol ve tiyopental kullanılarak yapılan anestezi indüksiyonu hastaların hemodinamileri, bebeklerin apgar skorları açısından benzer şekilde güvenlidir.
- Tiyopental grubunda oksidatif stres göstergesi kabul edilen MPO annede bazal değere göre azalmıştır.
- Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında tiyopental grubunda antioksidan kapasiteyi gösteren SOD'da bazal değerlerde fark olmamasına karşın, bebek çıkımında alınan anne kan örneğinde artış olmuştur.

- Her iki grubun bebek kord kanı örnekleri karşılaştırıldığında ise oksidatif stresi gösteren NOx ve nitrit ölçümlerinin propofol grubunda daha düşük olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, propofol ve tiyopentalin sezeryanlarda indüksiyon dozlarında birbirlerine paralel etkileri olduğu görülmüştür. Daha net sonuçlar için daha geniş gruplarda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Genel Anestezi İle Sezeryanda İndüksiyon Amaçlı Kullanılan Tiyopental Ve Propofolün Anne ve Fetusta Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkisi

Bu çalışmada, elektif sezeryan yapılan hastalarda antioksidan özelliği iyi bilinen bir ajan olan propofolün, antioksidan özelliği iyi bilinmeyen tiyopentalin genel anestezi indüksiyonu için kullanımının oksidatif stres bakımından karşılaştırılması planlandı.

Çalışmaya propofol grubunda 19, tiyopental grubunda 21 olmak üzere toplam 40 genel anestezi ile sezeryan yapılacak hasta dâhil edildi. Her iki grupta anestezi idamesi sevofluran ile sağlandı. Grupların intraoperatif hemodinamik verileri, periferik oksijen saturasyonları, anestezi, bebek çıkımı ve cerrahi süreleri kaydedildi. Anneden bazal ve bebek çıkımında, bebekten kord kanı örnekleri alınarak serumlarında oksidatif stresin göstergesi olan MDA, MPO, Nox, nitrit ve antioksidan kapasitenin göstergesi olan SOD düzeyleri çalışıldı. Bebek çıkımında anneden AKG ve kord kanından venöz kan gazı örnekleri alındı.

Gruplar arası demografik, hemodinamik verileri, periferik oksijen saturasyonları, anestezi, cerrahi ve bebek çıkım süreleri, apgar 1. ve 5. dakika skorları açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Grupların hemodinamik verileri ve periferik oksijen saturasyonları kendi içlerinde bazal değerlere göre karşılaştırıldığında bazı zaman dilimlerindeki ölçümlerde istatistiksel olarak farklı bulundu, ancak klinik olarak anlamlı kabul edilmedi. Gruplar kendi içlerinde bazal değere göre karşılaştırıldığında tiyopental grubunda MPO'da indüksiyon sonrasında azalma görüldü. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında bazal değerler arasında istatistiki olarak fark bulunmazken, indüksiyon sonrası değerlerde tiyopental grubunda SOD düzeyinde artma bulundu. Bebek kord kanları karşılaştırıldığında propofol grubunda NOx ve nitrit düzeylerinde azalma bulundu.

Bebek çıkımında anne arter kan gazında sadece baz açığı Grup propofolde Grup pentotalden daha düşük bulundu. Bebek kord kanından alınan venöz kanda ise sadece oksijen saturasyonu Grup propofolde Grup pentotalden daha düşük bulundu.

Uygulanan anestezi yönteminin sezeryanlardaki oksidatif stres üzerine etkilerinin çalışıldığı sınırlı sayıdaki literatürden biri olan bu çalışmanın sonuçlarına göre, propofol ve tiyopental indüksiyonunun sezeryan anesteziinde birbirine benzer etkilerinin olduğu, herhangi birinin üstün olmadığı yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Sezeryan, oksidatif stres, antioksidan kapasite, propofol, tiyopental.

SUMMARY

The effect of induction agents propofol and thiopental on lipid peroxidation in mother and fetus in caesarian section with general anesthesia

In this study, we planned to compare the effects on oxidative stress of a well known antioxidant agent propofol and thiopental whose effects on oxidative stress is not well known by using them as general anesthesia induction agents .

40 patients who underwent caesarian section under general anesthesia enrolled to the study. There were 19 patients in propofol group and 21 patients in thiopental group. General anesthesia in both groups maintained with sevoflurane. Intraoperative hemodynamic data, peripheral oxygen saturations, anesthesia, surgery and baby delivery times were recorded. Blood samples were collected at the baseline and at baby delivery from mother and also fetal cord sample was collected from baby. MDA, MPO, Nox, nitrite as oxidative stress marker and SOD as a marker of antioxidant capacity were studied. At baby delivery fetal venous blood gas sample from fetal cord and arterial blood gas sample from mother was collected.

There were no statistically significant differences between groups in demographic data, hemodynamic data, peripheral oxygen saturations, and, anesthesia, surgery and baby deliver times and 1. and 5. minute apgar score. Hemodynamic data and peripheral oxygen saturations in groups at different times showed statistically significant differences but these were not considered as clinically important.

In thiopental group MPO levels were decreased after induction compared to basal levels. There were no statistically significant differences in baseline values between groups but after the induction there were increase in SOD values in thiopental group. In baby cord blood samples, NOx and nitrite levels were statistically significant lower in propofol group. Only base excess were statistically significant lower in propofol group in baby delivery mother arterial blood gas evaluation. Only oxygen saturation is statistically significant lower in propofol group compared to other group in cord blood gas evaluation there were no statistically significant difference in other parameters.

In conclusion, according to the results of this study, which is a member of limited studies evaluating the effects of anesthetic method on oxidative stress in caesarian section, induction with propofol and thiopental in caesarian section have similar effects and none of them is better than the other in view of oxidative stress.

Keywords: Caesarian section, oxidative stress, antioxidant capacity, propofol, thiopental

KAYNAKLAR

1. Hale RW, Danforth DN: Operatif Doğum. In Pernoll ML (Ed.), Orhaner S (Çev. Ed.) Obstetrik & Jinekolojik Teşhis & Tedavi. İstanbul: Sistem Yayıncılık Matbaa Sanayi, 1994; 673-712.
2. Bonica O. Maternal Physiologic changes durings pregnancy and anesthesia. In: Shnider SM, Maya: The anesthesiologist, mother and newborn Williams & Wilkins, 1974; 3-19.
3. Burden RJ. Sanker EL, Brighthouse D. Hyperventilation induced unconsciousness during labour. Br J. Anaesth. 1994; 73: 838-39.
4. Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W: Haemodynamic changes during the puerperium; A doppler ad M- mode echocardiographic study. Br J Obstet Gynecol. 1987; 94: 1028.
5. Robson SC, Dunlop W, Boys RJ, Hanter S: Cardiac output during Labour. Br Med J. 1987; 295: 1169.
6. Ersalan B. Elektif Sezeryan Girişimlerinde Sevofluran, Desfluran, Total İntravenöz Anestezinin (Remifentanil+Propofol) Yenidoğan Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Adana 2003.
7. Kuczkowski KM, Reisner LS, Lin D. Anesthesia for Cesarean section. İn: Chetnut DH, editor. Obstetric Anesthesia Principles and Practice 3. ed USA: Elseivier Mosby. 2004. 421-46.
8. Shineder SM, Levinson g. Anesthesia for Obstetrics. İn: Miller RD, ed. Anesthesia 4. ed. USA: Churchill Livingstone. 1994; 2031-76

9. Giovanna Delogu, MD, Adriana antonucci, MD, Sonia Moretti, MD, Maurizio Marandola, MD, Guglielmo Tellan, MD, Michele Signore, PhD, Giuseppe Famularo, MD. Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2004; 16:189-94.

10. Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. *Br J Anaesth*. 1996; 76: 536-43.

11. Smith I, White PF, Nathanson M. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology*. 1994; 81: 1005-43.

12. Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, et al. Intravenous propofol during cesarean section; Placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology*. 1989;71:827-34.

13. Abboud TK, Zhu J, Richardson M, Peres Da Silva E, Donovan M. Intravenous propofol vs thiamylal-isoflurane for caesarean section, comparative maternal and neonatal effects. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995; 39: 205-09

14. Yau G, Gin T, Ewart MC, Kotur CF, Leung RK, Oh TE. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia at caesarean section. A comparison with thiopentone/enflurane. *Anaesthesia*. 1991; 46: 20-3.

15. Cellona d, Capogna G, Tomassetti M, Costantino P, Di Feo G, Nisini R. Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. *Br J Anaesth*. 1989; 62: 649-54.

16. Gin T. Propofol during pregnancy. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1994; 32: 127-32.

- 17.** Hasdoğın M. Hedef Kontrollü İnfüzyon Yöntemi İle Total İntravenöz Anestezi Uygulanan Hastalarda Rocuronium Bromidin Kronofarmakolojisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. 2006.
- 18.** Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Propofol. In: Clinical Anesthesiology. 3th edition, New York: Mc Graw-Hill. 2002; 173-174.
- 19.** Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy DM. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 6th Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; 317-78.
- 20.** Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK Anesth Analg. 2002; 94: 89 –93.
- 21.** Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, Ueda Y, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 26–31.
- 22.** Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Antioxidant Protection of Propofol and Its Recycling in Erythrocyte Membranes Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 54–60.
- 23.** Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative Stress Status During Exposure to Propofol, Sevoflurane and Desflurane Anesth Analg. 2001; 93: 981–85.
- 24.** Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. Br J Anaesth. 1996; 76: 536-43.
- 25.** De La Cruz JP, Seden G, Carmona JA, Sanchez de la Cuesta F. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. Anesth Analg. 1998; 87: 1141-46.

- 26.** Yalçın Ş. Tek Akciğer Ventilasyonu İle Lobektomi Yapılan Hastalarda Pulmoner Oksidatif Stres Üzerine Desfluran Ve Propofolün Etkisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. 2007.
- 27.** Comhair SA, Erzurum SC. AJP-Lung Cell Mol Physiol. 2002; 283: 246-255.
- 28.** Angel MF, Ramastry SS, Swartz WM, et al. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery, Plast reconstr Surg. 1987; 79: 6, 990-97.
- 29.** Cheesman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry, Br Med Bull. 1993; 49: 3, 481-93.
- 30.** Erden M. Serbest radikaller, T.Klinik Tıp Bilimleri. 1992; 12: 201-07.
- 31.** Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet. 1994; 344: 721-24.
- 32.** McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/ antioxidant balance, Clin. Biochem. 1993; 26:5, 351-57.
- 33.** Williams AT, Burk RF. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury, Semin Liver Dis. 1990; 10:4, 279-84.
- 34.** Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. Am J Med. 1991; 91: 3, 14-22.
- 35.** Barber D, Haris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review, Am Pharm. 1994; 34: 9, 26-35.

- 36.** Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview, *Methods Enzymol.* 1990;186: 1-85.
- 37.** Akkuş İ: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Ed Mimoza Yayınları, Konya,1995.
- 38.** Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002; 33: 2, 110-18.
- 39.** Demiryürek . Peroksinitrit ve akciğerler. *Genel Tıp Derg.* 2004; 14:4, 163.
- 40.** Ward A, Mc Burney A, Lunec J. Evidence for the involvement of oxygen-derived free radicals in ischaemia- reperfusion injury. *Free Radic Res.* 1994; 20: 1, 21–28.
- 41.** Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol.* 1996; 46: 1, 15-32.
- 42.** Halliwell B, Chirico S. Lipid Peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J c Clin Nutr.*1993; 57: 5, 715-24.
- 43.** Valenzuela A. The biological significance of malonildialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stres. *Life Sci.* 1991;48: 4, 301-09.
- 44.** Suryaprabha P, Das UN, Ramesh G,et al. Reactive oxygen species, lipid peroxidas and essential fatty acids in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erytematosus, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1991; 43: 4, 251-55.
- 45.** Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis. *Clin Lab Med.* 1993; 13: 2, 463-80.

- 46.** Ceballos- Picot I, Trivier JM, Nicole A, et al. Age-correlated modifications of copperzinc superoxide dismutase and glutathione- related enzyme activities in human erythrocytes. Clin Chem. 1992; 38: 1, 66-70.
- 47.** Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system. Adv Exp Med Biol. 1990; 262: 145-58.
- 48.** Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. Biochem J. 1990; 265:3, 659-65.
- 49.** Aebi H. Catalase in vitro, Methods Enzymol. 1984; 105: 121-26.
- 50.** Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. Schizophr Res. 1998; 32: 1, 1- 8.
- 51.** Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, Clin Biochem. 2004; 37: 2, 112-19.
- 52.** Gheiselli A, Serafini M, Natella F, et al.. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. Free Radic Biol Med. 2000; 29: 11, 1106-14.
- 53.** Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. Protein Measurement with The Folin Phenol Reagent. J. Biol. Biochem. 1951; 193: 145-57.
- 54.** Yi-Sun S, Oberley L.W, Li Y.A. Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. Clin. Chem. 1988; 34 :13, 497-500 .
- 55.** Glowick SP, K. S.: Methods in Enzymology. Academic Pres Inc. 1955.

- 56.** Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Anal. Biochem. 1982; 126: 131-38.
- 57.** Uchiyama M, Mihara M. Determination of MDA precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Ann Biochem. 1978; 86: 271- 78.
- 58.** Miranda, K. M., Espey, M. G., and Wink, D. A. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric Oxide. 2001; 5: 62-71.
- 59.** Update on oxygen radical disease in neonatology Ola Didrik Saugstad. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2001; 13:147-53.
- 60.** The Stop-Rop Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for pretreshold retinopathy of prematurity (Stop-Rop), a randomized, controlled trial: primary outcomes. Pediatrics. 2000; 105: 295-310.
- 61.** Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? Pediatrics. 2000; 105: 1194-201.
- 62.** Antioxidants as Therapy in the Newborn: Some Words of Caution Robert P. Jankov, Anna Negus, and A. Keith Tanswell Pediatric Research. 2001; 50: 6.
- 63.** 22 Rogers S, Witz G, Anwar M, et al. Antioxidant capacity and oxygen radical disease in the preterm newborn. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154: 544-48.
- 64.** Luukkainen P, Aejmelaeus R, Alho H, et al. Plasma chain-breaking antioxidants in preterm infants with good and poor short-term outcome. Free Radic Res. 1999; 3: 189-97.

- 65.** Active labour is associated with increased oxidisibility of serum lipids ex vivo Ofer Fainarua, Benny Almoga, Ilya Pinchukb, Michael J. Kupferminca, Dov Lichtenbergb, Ariel Many BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology . 2002; 109: 938-41.
- 66.** D. Rajdl, J. Racek, A. Steinerova, Z. Novotny, F. Stozicky, L. Trefil, K. Siala Markers of Oxidative Stress in Diabetic Mothers and Their Infants. During Delivery Physiol. Res. 2005; 54: 429-36.
- 67.** Kelly FJ. Free radical disorders of preterm infants. Br Med Bull 1993; 49: 668-78.
- 68.** Saugstad O, Hallman M, Abraham JBE, Cochrane C, Gluck L. Hypoxanthine and oxygen induced lung injury: a possible basic mechanism of tissue damage? Pediatr Res. 1984; 18: 501-4.
- 69.** Irina A. Buhimschi, MD,a Catalin S. Buhimschi, MD,a Marcos Pupkin, MD,b and Carl P. Weiner, MDa Baltimore, Md Beneficial impact of term labor: Nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. Am J Obstet Gynecol. 2003.
- 70.** Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. Am J Obstet Gynecol.1996; 174: 288-91.
- 71.** Patrono C, FitzGerald GA. Isoprostanes: potential markers of oxidant stres in atherothrombotic disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17: 2309-15.
- 72.** Nina K. Harsem, Kristin Braekke, Anne Cathrine Staff. Augmented oxidative stres as well as antioxidant capacity in maternal circulation in

preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006; 128: 209-15.

73. Orit Paamoni-Keren, Tali Silberstein, Ariela Burg, Iris Raz, Moshe Mazor, Oshra Saphier. Oxidative stress as determined by glutathione (GSH) concentrations in venous cord blood in elective cesarean delivery versus uncomplicated vaginal delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2007; DOI 10.1007/s00404-006-0304-2

74. Inanc F, Kilinc M, Kiran G, Guven A, Kurutas EB, Cikim IG, Akyol O. Relationship between oxidative stress in cord blood and route of delivery. *Fetal Diagn Ther*. 2005; 20:450-453.

75. F.S. Dede, Yildiz Guney, Hulya Dede, Cemile Koca, Berna Dilbaz, Ayse Bilgihan. Lipid peroxidation and antioxidant activity in patients in labor with nonreassuring fetal status. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006; 124: 27-31.

76. Dubinina EE, Sofronova LN, Ramenskaia NP, Efimova LF, Petrova ZA, Status of the antioxidant system of erythrocytes in newborn infants in acute and chronic hypoxia. *Vopr Med Khim*. 1989; 35: 56-9.

77. Kelly MC, Fitzpatrick KT, Hill DA, Respiratory effects of spinal anaesthesia for Caesarian section. *Anaesthesia*. 1996; 51: 1120-2.

78. K.S.Khaw, C.C. Wang, W. D. Ngan Kee, C. P. Pang and M. S. Rogers. Effects of high inspired oxygen fraction during elective Caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 88:1, 18-23.

79. Rodeberg DA, Chaet MS, Bas RC, Arkovitz, Garcia VF. Nitric oxide: an overview. *Am J Surg*. 1995; 170: 292–303.

- 80.** Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg.* 1995; 221: 220–35.
- 81.** Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth.* 1992; 68: 613–8.
- 82.** Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. *Anesth Analg.* 2002; 94: 89-93.
- 83.** Kahraman S, Kilinc K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischemia reperfusion injury. *Br J Anaesth.* 1997; 78: 279–81.
- 84.** Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF. Small dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2002; 94: 1617-20.
- 85.** Murphy PG, Atkinson R, Columb MO et al. Effect of propofol and thiopentone on free radical-induced haemolysis. *Br J Anaesth.* 1992; 69: 532-33.
- 86.** Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K et al. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg.* 1998; 86: 159-65.
- 87.** Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys.* 1991; 288: 481-7.

- 88.** Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg.* 1995; 221: 220-35.
- 89.** Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide. physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 109-42.
- 90.** H. Yağmurdur, A. Ayyıldız, E. Karaguzel, E. Ogus, H. Sürer, M. Caydere, B. Nuhoglu, C. Germiyanoglu. The preventive effects of thiopental and propofol on testicular ischemia-reperfusion injury. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50: 1238-43
- 91.** Bray TM: Antioxidants and oxidative stress in health and disease: introduction. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 222: 195-9.
- 92.** Griffiths HR: Antioxidants and protein oxidation. *Free Radic Res.* 2000; 33: 47-58.
- 93.** Delogu G, Moretti S, Famularo G, et al: Mitochondrial perturbations and oxidative stress in lymphocytes from patients undergoing surgery and general anesthesia. *Arch Surg.* 2001; 136: 1190-6.
- 94.** Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, et al. The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology.* 1990; 72: 542-52.
- 95.** Skoutelis A, Lianou I', Papageorgiou E, et al. Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro. *Acta Anaesthesiol Stand.* 1994; 38: 858-62.
- 96.** Davidson JAH, Boom SJ, Pearsall FJ, et al. Comparison of the effects of four i.v. anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. *Br J Anaesth.* 1995; 74: 315-8.

- 97.** Weiss M, Mirow N, Birkhahn A, et al. Benzodiazepines and their solvents influence neutrophil granulocyte function. *Br J Anaesth.* 1993; 70: 317-21.
- 98.** Kahoru Nishina, MD, Hirohiko Akamatsu, MD, Katsuya Mikawa, MD, Makoto Shiga, MD, Nobuhiro Maekawa, MD, Hidefumi Obara, MD and Yukie Niwa. The Inhibitory Effects of Thiopental, Midazolam, and Ketamine on Human Neutrophil Functions. *Anesth Analg.* 1998; 86: 159-65.
- 99.** Hoffman WE, Pelligrino D, Werner C, Kochs E, Albrecht RF, Schulte am Esch J: Ketamine decreases plasma catecholamines and improves outcome from incomplete cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology.* 1992; 76:755-62.
- 100.** Kochs E, Hoffman W, Werner C, Thomas C, Albrecht R, Esch J: The effects of propofol on brain electrical activity, neurological outcome and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology.* 1992; 76: 245-52.
- 101.** Runar Almaas, M.D., Ola D. Saugstad, M.D., David Pleasure, M.D., Terje Rootwelt, M.D. Effects of Barbiturates on Hydroxyl Radicals, Lipid Peroxidation, and Hypoxic Cell Death in Human NT2-N Neurons. *Anesthesiology.* 2000; 92: 764-74.