

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

**DESFLURAN VE PROPOFOL ANESTEZİSİNİN RATLARDA
HEPATİK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNDEKİ
KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AYÇA TAŞ TUNA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. CENGİZ BEKİR DEMİREL**

**ANKARA
KASIM 2010**

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

**DESFLURAN VE PROPOFOL ANESTEZİSİNİN RATLARDA
HEPATİK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNDEKİ
KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AYÇA TAŞ TUNA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. CENGİZ BEKİR DEMİREL**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2010-94 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
KASIM 2010**

TEZ TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ayça TAŞ TUNA “**Desfluran ve Propofol Anesteziinin Ratlarda Hepatik İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerindeki Koruyucu Etkilerinin Karşılaştırılması**” konulu uzmanlık tezi anabilim dalımızda incelendiğinde 2 sayfa giriş, 31 sayfa genel bilgiler, 8 sayfa gereç ve yöntem, 8 sayfa bulgular, 15 sayfa tartışma ve sonuç, 2 sayfa özet saptanmıştır.

Adı geçen doktor tarafından / / tarihinde teslim edilen tezi, tez danışmanı Doç. Dr. Cengiz Bekir DEMİREL ve sınav jüri üyeleri tarafından incelenerek oy birliği ile “**uzmanlık tezi olarak kabul edilmesine**” karar verilmiştir.

BAŐKAN

Prof. Dr. Füsün BOZKIRLI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY
Anesteziyoloji ve Reanimasyon.
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Doç. Dr. Cengiz Bekir DEMİREL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Prof. Dr. Zerrin ÖZKÖSE
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Doç. Dr. Musrafa KEREM
Genel Cerrahi
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

KISALTMALAR

ATP:	Adenozin trifosfat
ATPaz:	Adenozin trifosfataz
CAT:	Katalaz
CO:	Karbon monoksit
DAB:	Diyastolik arter basıncı
dk:	Dakika
DNA:	Deoksiribonükleik asit
EDTA:	Etilen diamin tetra asetik asit
EEG:	Elektroensefalogram
EKG:	Elektrokardiyogram
GSH:	Glutatyon
GST:	Glutatyon-S-transferaz
GPX:	Glutatyon peroksidaz
IL:	İnterlökin
IKB:	İnhibitör-κB
iNOS:	İndüklenebilir NO sentaz
ISAM-1:	İntrasellüler adhezyon molekülü-1
İR:	İskemi/reperfüzyon
iv:	İntravenöz
HDKA:	Hepatik doku kan akımı
GSSG:	Glutatyon sülfid

KAH:	Kalp atım hızı
KC:	Karaciğer
MAK:	Minimum alveolar konsantrasyon
MDA:	Malondialdehit
NO:	Nitrik oksit
NF-κB:	Nükleer transkripsiyon faktörü- κB
OAB:	Ortalama arter basıncı
O₂:	Oksijen
ROM:	Reaktif oksijen molekülleri
SAB:	Sistolik arter basıncı
SOD:	Süperoksit dismutaz
SpO₂:	Periferik oksijen saturasyonu
TNF:	Tümör nekroz faktörü
VHAM-1:	Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
PNL:	Polimorfonükleer lökosit

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve onay.....	i
Kısaltmalar	ii
İçindekiler	iv
Tablolar	vi
Şekiller	vii
Resimler	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İskemi fazı.....	3
2.2. Reperfüzyon fazı	4
2.3. Karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisi	5
2.4. İnflamatuar mediyatörler	7
2.4.1. Sitokinler	7
2.4.2. Nükleer faktör–KB.....	8
2.4.3. Kompleman (C) sistemi.....	9
2.4.4. Serbest radikaller.....	11
2.4.4.1. Antioksidanlar.....	18
2.5. Genel anestezi yöntemleri	23
2.5.1. Desfluran	23
2.5.2. Propofol	25
2.6. Hayvan deneylerinde sıçanların kullanımı.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Denek seçimi.....	34

3.2.Kullanılan yöntemler.....	34
3.3. İstatistiksel değerlendirme.....	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKLAR.....	71
8. ÖZET	89
9. SUMMARY	91
10. EKLER	93
10.1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu	
Onayı.....	92
11. ÖZGEÇMİŞ	94

TABLULAR

	Sayfa No
Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler	15
Tablo 2. Serbest O ₂ radikallerinin kaynakları	16
Tablo 3. Sıçanların fizyolojik özellikleri.....	32
Tablo 4. Ratların ağırlıkları.....	43
Tablo 5. KAH değerleri.....	44
Tablo 6. OAB değerleri	45
Tablo 7. pH değerleri.....	46
Tablo 8. PO ₂ değerleri	47
Tablo 9. PCO ₂ değerleri	48
Tablo 10. SO ₂ düzeyleri.....	49
Tablo 11. IL-1 β düzeyleri.....	51
Tablo 12. TNF- α düzeyleri.....	53
Tablo 13. MDA düzeyleri.....	54
Tablo 14. İskemik Derecelendirme ve PNL verileri	55

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 1. İskemi fazı	4
Şekil 2. Reperfüzyon fazı.....	5
Şekil 3. Reaktif oksijen ürünlerinin sentezi ve detoksifikasyonu	14
Şekil 4. IL-1 β düzeyleri	51
Şekil 5. TNF- α düzeyleri	53
Şekil 6. MDA düzeyleri	54
Şekil 7. İskemik Derecelendirme	56
Şekil 8. PNL sayısı	56

RESİMLER

	Sayfa No
Resim 1. Ratın tıraşlanması	36
Resim 2. Isıtıcı blanket	36
Resim 3. Kuyruk veni kanülasyonu	37
Resim 4. Propofol infüzyonu.....	37
Resim 5. Ratların entübasyonu	38
Resim 6. Rat ventilatörü.....	38
Resim 7. Abdominal aorta diseksiyonu	39
Resim 8. Kan basıncı ve kalp atım hızı monitörizasyonu	40

1. GİRİŞ

Karaciğer transplantasyonu, rezeksiyon cerrahisi ve travma cerrahisi sırasında karaciğer (KC) kan akımının geçici olarak kesintiye uğratılması sık uygulanan bir cerrahi prosedürdür. Kesintinin sonlandırılması ile kan akımının ve oksijenin tekrar temin edilmesini tanımlayan reperfüzyon dönemi, iskemik periyotta meydana gelen hücresel düzeydeki hasarı kötüleştirmektedir. Bu fenomen “*iskemi-reperfüzyon hasarı*” olarak bilinmektedir^{1,2}.

Hepatik doku kan akımı (HDKA) ile hepatositlere oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki denge, karaciğer metabolizması için temel bir faktördür. HDKA’daki azalma, hepatic enerji metabolizmasının bozulmasına, oksidatif fosforilasyondaki azalma ise adenosin trifosfat (ATP) düzeyinin azalmasına ve kalsiyum homeostazisinin bozulmasına neden olmaktadır. ATP katabolizmasının zararlı etkileri; serbest oksijen radikalleri, adhezyon molekülleri, endotelin ve tromboksan-A₂ gibi birçok molekülün üretimini artırırken, eş zamanlı olarak sitoprotektif moleküllerdeki azalma sonucu hepatic hücre nekrozuna ve apoptoza neden olmaktadır.

İskemi sonrasındaki reperfüzyon, aktifleşen Kupffer hücrelerinden ve nötrofillerden inflamatuvar yanıt ile ilişkili intrasellüler adhezyon molekülü-1 (ISAM-1), interlökin (IL)-1 β , IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi bir çok transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu tetikler. Uzamış iskemik dönemlerinden sonra doku reperfüzyonu ve oksijenin iskemik alana hızlı girişi, Kupffer hücrelerinde reaktif oksijen molekülleri (ROM)’nin üretimine neden

olur. ROM, Malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına ve reperfüzyona bağlı doku hasarına neden olabilir.

Volatil anesteziiklerden biri olan desfluran, biyotransformasyona dirençli bir ajandır ve sadece % 0,01-0,02'si metabolize olmaktadır. Diğer volatil anesteziiklerle karşılaştırıldığında desfluran plazma ve dokularda daha az solubiliteye sahiptir³. Ayrıca; hepatik kan akımını daha iyi koruduğu ve daha az toksisiteye sahip olduğu için hepatobilier cerrahilerde öncelikli olarak tercih edilmektedir⁴. Nükleer transkripsiyon faktörü-κB (NF-κB) aktivasyonunu inhibe ederek hücre koruyucu etki gösterir⁵.

Total intravenöz anestezide kullanılan tek anesteziik ajan olan propofol, sedasyon sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır. Kısa etki başlangıç süresine sahip olan propofol, başlıca KC'de ve kısmen böbrekte olmak üzere hızla metabolize olur⁶. Rat doku kültürleri ile yapılan çalışmalarda propofolün kalp, KC, böbrek, akciğer ve beyin dokusunu peroksidasyona karşı koruduğu gösterilmiştir⁷.

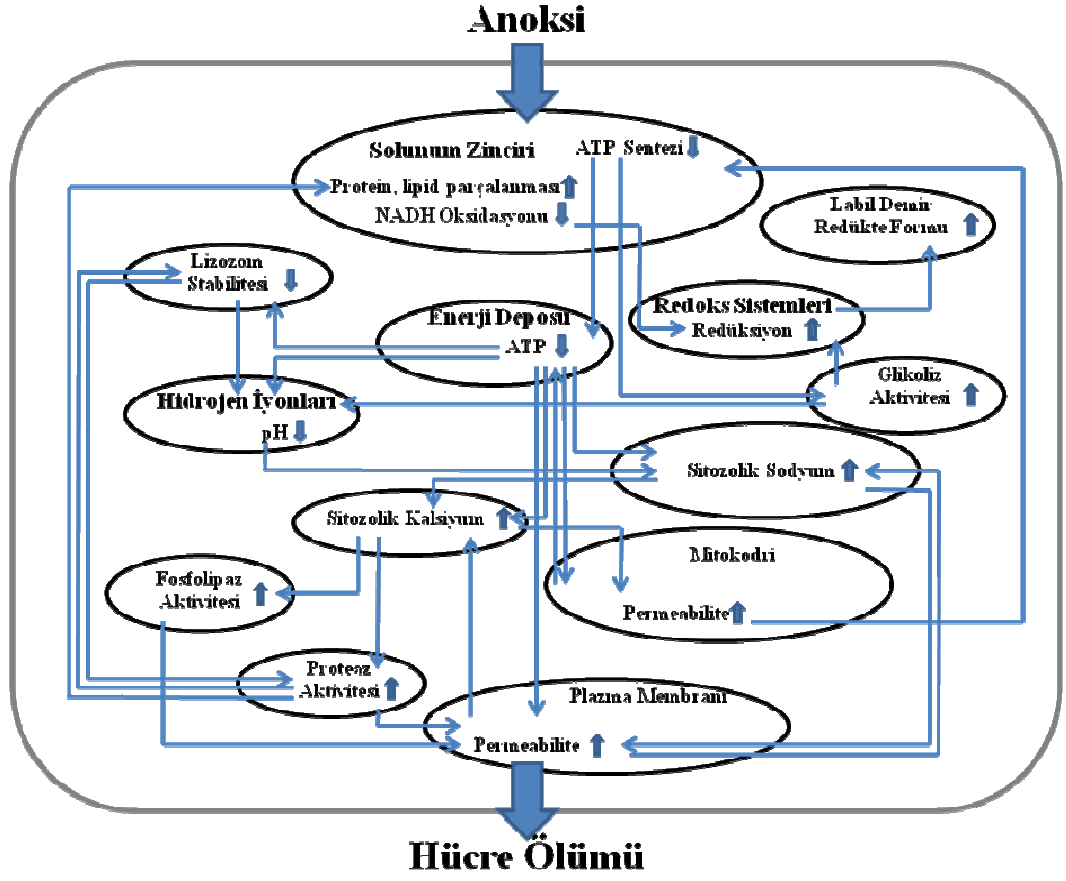
Bu çalışmada desfluran ve propofolün ratlarda oluşturulan hepatik iskemi-reperfüzyon modelinde sistemik sitokin düzeyleri (IL-1β, TNF-α), lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA düzeyleri ve hepatik histolojik etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskemi Fazı

İskemik fazda, iskeminin temelini oksijen (O_2) bağımlı hücrelerin (kardiyomiyositler, nöronlar, hepatositler, renal tübüler hücreler ve intestinal epitelyal hücreler) anoksik hasarı oluşturmaktadır. Anoksik hasar, mitokondriyal enerji üretiminin (ATP sentezi, oksidatif fosforilasyon) azalmasıyla başlar ve böylece hücresel düzeyde enerji (ATP) eksikliği ortaya çıkar.

Enerji eksikliğinden dolayı hücresel iyon dengesinde bozukluk, hidrolazların aktivasyonu, hücresel membran permeabilitesinde artış gibi çeşitli intrasellüler değişiklikler meydana gelir. ATP degradasyonu, artmış glikoliz ve hasarlanmış lizozomlardan H^+ serbestleşmesiyle sitozolik pH düşer. İyon dengesindeki bozukluğa bağlı sitozolik sodyum (Na^+) ve kalsiyum (Ca^{+2}) konsantrasyonları artar. Aynı zamanda düşen pH'yı düzeltmek amacıyla kompanzasyon mekanizması olarak Na^+/K^+ adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesi azalır, Na^+/Ca^{+2} ters taşıma sistemi ile Na^+ 'a karşılık Ca^{+2} 'un hücre dışına atılımı ve aynı zamanda patolojik porların oluşumuyla plazma mebranı geçirgenliği artar. Hücre içi Ca^{+2} artışı, fosfolipazlar (fosfolipaz A_2) ve proteazlar (kalpainler) gibi hidrolazları aktifleştirerek proteolizise neden olur. Hücre içi Na^+ artışı da ozmotik ödeme neden olarak, plazma membranının parçalanması kolaylaşır. Mitokondriyal permeabilite artar ve mitokondriyal membran potansiyeli kaybolur. Tüm bu olaylar neticesinde anoksik hasar, nekrotik hücre ölümü ile sonuçlanır (Şekil 1)^{7,8}.

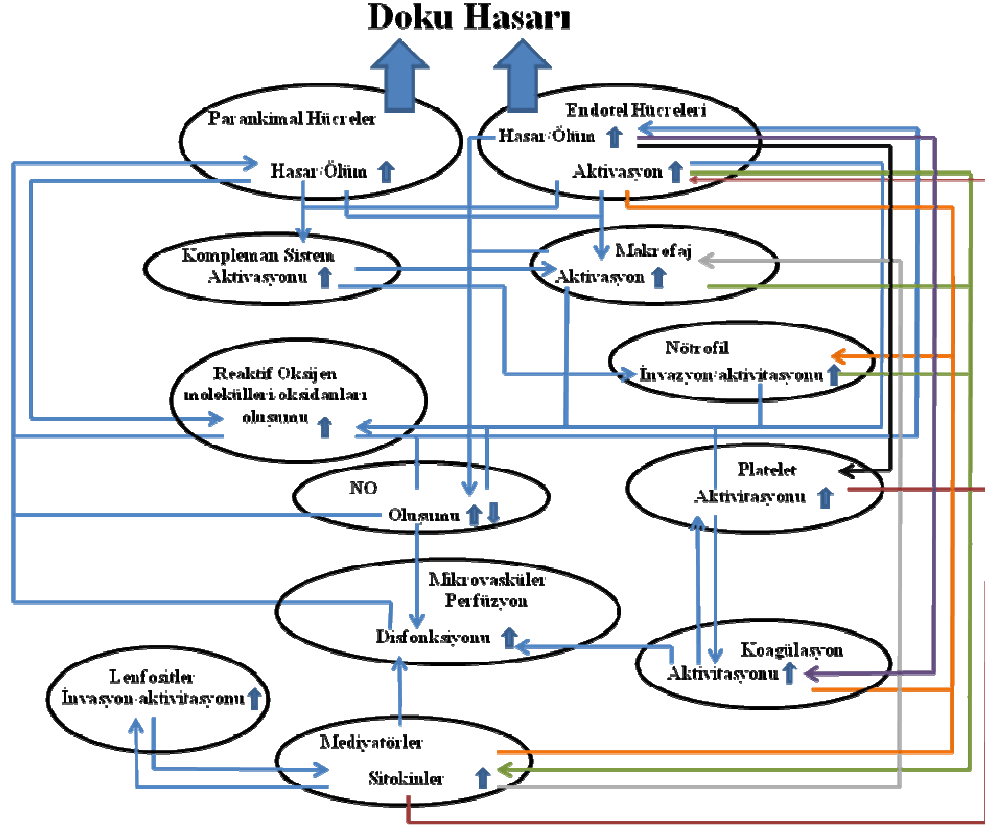


Şekil 1. İskemi fazı

2.2. Reperfüzyon Fazı

İskemik dokuda kan akımının geri dönüşüyle enerji kaynağı yeniden sağlanarak toksik metabolitler uzaklaştırılabilir. Ancak beraberinde toksik metabolitlerin sistemik dolaşıma dönmesi, ciddi metabolik olaylara neden olduğundan; iskemi fazında oluşan hasar reperfüzyon fazında daha da artar ve ciddi doku hasarı meydana gelebilir^{9,10}.

Reperfüzyonu takiben bir dizi inflamatuvar yanıt reaksiyonları başlar (Şekil 2)⁷.



Şekil 2. Reperfüzyon fazı

Bu inflamatuvar cevapta makrofajlar, endotelial hücreler, nötrofiller, lenfositler, plateletler, parankimal hücreler, kompleman sistemi, koagülasyon kaskadı, ROM, nitrik oksit (NO) ile proinflamatuvar sitokinler rol oynar ve mikrovasküler perfüzyonun bozulmasına neden olmakta, bu nedenle de reperfüzyon fazında anoksik hasar halen oluşmaya devam etmektedir⁷.

2.3. Karaciğerde İskemi - Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi

Karaciğer (KC) temel olarak dört tip hücre içerir. Parankimal hücreler veya hepatositler karaciğer kitlesinin %90'ını ve toplam hücrelerin %65'ini oluştururlar.

Nonparenkimal hücrelerin, sinüzoidal endotel hücreleri, hepatik stellat hücreler ve Kupffer hücreleri olmak üzere üç majör tipi vardır. Kupffer hücreleri, KC makrofajlarıdır ve vücut makrofajlarının %80'ini oluştururlar¹¹.

Karaciğerde iskemi/reperfüzyon (İR) hasarı ilk kez 1975'te deneysel KC transplantasyonu çalışmaları sırasında Toledo-Pereyra ve ark¹² tarafından bildirilmiştir. Sonraki yıllarda Jaeschke ve ark¹³⁻¹⁷ bir dizi çalışma yaparak İR hasarının 2 fazı olduğundan bahsetmişlerdir. Başlangıç fazı (akut faz); reperfüzyonun ilk 6 saatidir ve Kupffer hücrelerinin başlattığı oksidatif stres, serbest radikallerin oluşumu ve T lenfositlerle karakterizedir. Kupffer hücrelerince hepatosellüler hasara neden olan ROM üretimi ve salınımı bu dönemde başlar. Reperfüzyonun ilk birkaç saatinde Kupffer hücreleri reperfüzyon hasarını oluştururken, nötrofiller de sinüzoidlerde toplanmaya başlarlar¹⁸. Geç faz (subakut faz) ise; reperfüzyondan 6-24 saat sonra olan masif nötrofil aktivasyonu ile karakterizedir¹¹.

İskemi fazında enerji eksikliği ve hücre membran geçirgenliğindeki artış nedeniyle Kupffer ve endotel hücrelerinde ödem meydana gelir. Vazodilatör etkili ve hepatositler ile endotel hücreleri üzerinde İR hasarına karşı koruyucu etkisi olan NO düzeyinin azalması ve endotelin düzeyindeki artış nedeniyle vazokonstrüksiyon oluşarak lökositlerin geçişine izin verecek şekilde sinüzoidal lümen daralır.

İskemik karaciğerin reperfüzyon fazında, mikrovasküler dolaşımın kollapsından dolayı iskemik karaciğer parankim alanlarında düzelme olmaz. Bu durum “no-reflow (yeniden akım yetmezliği)” olarak adlandırılmaktadır¹⁹. Ayrıca, Kupffer hücrelerinin ve nötrofillerin aktivasyonu ile iskemik hasarın şiddetini arttıran TNF- α , IL-1, IL-6, prostaglandinler, serbest oksijen radikalleri [süperoksit (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂)]

gibi sitokinlerin sentez ve salınımı tetiklenmiş olur. Salınan TNF- α ve IL-1, nötrofillerin endotel hücrelerine bağlanmasını sağlayan ve hepatik endotel hücreleri yüzeyinde bulunan intrasellüler adezyon molekülü-1 (ISAM-1) ekspresyonunu artırırlar. Artan ISAM-1 ekspresyonu akut karaciğer rejeksiyonu ile ilişkili bulunmuş²⁰ ve ISAM-1'in nötralizasyonunun uygulandığı çalışmalarda iskemi reperfüzyon hasarının şiddetini azalttığı gösterilmiştir²¹.

2.4. İnflamatuar Mediyatörler

2.4.1. Sitokinler

Spesifik reseptörlerine bağlanarak inflamatuvar ve immünolojik yanıtta görevli düzenleyici proteinler olan sitokinler; lökositler, endotel hücreleri ve hemen hemen tüm çekirdekli hücreler tarafından sentezlenirler ve hem otokrin hem de parakrin özellik gösterirler²².

Sitokinler, İR hasarında inflamatuvar cevabın hem başlatılmasında hem de devamında önemli role sahiptirler².

Sitokinler esas olarak proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve her iki özelliği de taşıyanlar olarak 3 gruba ayrılmışlardır.

TNF- α , proinflamatuvar bir sitokindir, homotrimerik yapıda bir transmembran proteini olarak üretilir ve makrofajlar (karaciğerde Kupffer hücreleri), endotel hücreler, nötrofil granülositler ve B-lenfositler tarafından aktive edilir^{23,24}. TNF- α ; septik şok, reperfüzyon dönemi sonrasındaki olaylarda ve çoklu organ yetmezliği durumlarında kritik role sahiptir. IL-1, IL-6, IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1 ekspresyonuna neden olur²². Kendi başına lökosit

aktivasyonunu ve kemotaksisini sağlamakla birlikte karaciğer tarafından ROM'nin üretimini tetikler².

Diğer bir sitokin olan IL-1'in insanlarda normal homeostazide herhangi bir fonksiyonu bulunmamıştır. Güçlü kemotaktik bir ajandır ve endotel hücrelerinde ISAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VHAM-1) ekspresyonunu arttırarak inflamatuvar süreçte rol oynar²². Ayrıca, karaciğerde TNF- α sentezini ve ROM üretimine neden olan nötrofil göçünü uyarır².

Hem lenfoid hem de non-lenfoid hücrelerce üretilen IL-6, inflamasyonda akut-faz cevabını düzenler²².

Güçlü bir kemokin olan IL-8'in, iskelet sisteminde, miyokardiyal ve renal İR hasarında anlamlı düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Lökositlerde ve endotel hücrelerinde sentezlenir. İnflamasyon sonrasında IL-1 ve TNF- α tarafından ve hipoksik şartlarda endotel hücrelerindeki NF- κ B'nin uyardığı transkripsiyonla üretimi attırılır. IL-8, nötrofil kemotaksisi ve adhezyonu fonksiyonunun yanı sıra nötrofillerden salınan proteolitik enzimlerin degranülasyonuna da neden olur. Oksidatif patlamadaki bu rolünden dolayı ROM'lerin üretimini arttırmış olur²².

2.4.2. Nükleer Faktör- κ B (NF- κ B)

İlk kez 1986 yılında κ zayıf zincir gen aktivasyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörü olarak B-lenfositlerde bulunan NF- κ B'nin, sonraki çalışmalarda NF- κ B'nin deoksiribonükleik asit (DNA) bağlayıcı aktivitesinin sitokinlerce, bakteriyal ve viral enfeksiyonlarda oluşan endotoksinlerce, ROM ya da radyasyon ile uyarılabilen birçok hücrede bulunduğu gösterilmiştir²⁵⁻²⁷.

İnflamatuvar faktörlerin düzenlenmesinde temel transkripsiyon faktörü olarak görev yapan NF-κB'nin primer formu p50 ve p65 moleküllerinden oluşan bir heterodimerdir ve sitoplazmada inhibitör-κB (IκB) proteini ile birlikte bağlı olarak inaktif halde bulunur. Aktive Kupffer hücrelerinden üretilip salınan TNF-α ve IL-1β gibi inflamatuvar sitokinlere cevap olarak defosforile haldeki IκB fosforillenir ve bağlı olarak bulunduğu NF-κB'den ayrılarak NF-κB üzerindeki inhibitör etki kalmış olur. Aktifleşen NF-κB, sitoplazmadan çekirdeğe geçerek DNA'ya bağlanır ve hedef genlerin transkripsiyonunu uyarır²⁸.

Karaciğer İR hasarında aktifleşen NF-κB kemokinlerin, adhezyon molekülleri (ISAM-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunda önemli rol oynar. Bu yüzden, NF-κB aktivasyonunun durdurulmasının karaciğer İR hasarını azaltabileceği ve belki de durdurabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, NF-κB yolağı hem pro- hem de antiapoptotik yolakları düzenlemektedir. İnflamasyonun *invivo* düzenlenmesi sırasında NF-κB'nin inhibisyonu eş zamanlı olarak apoptozu da inhibe ettiğinden inflamatuvar cevabın uzamasına neden olur. Çünkü lökositlerin apoptozu inflamasyonun azalmasında önemlidir. Yani, NF-κB'nin inhibisyonunun İR hasarında zıt etki de oluşturduğu düşünülmektedir²⁹.

2.4.3. Kompleman (C) Sistemi

Kompleman sistemi, solubl ve membrana bağlı olmak üzere 35 proteinden oluşur. Bu proteinler; antikor-bağımlı klasik yol, antikor-bağımsız alternatif yol ya da mannoz-bağlayıcı lektin/mannoz-bağlayıcı lektin ilişkili serin proteaz yolu olmak üzere üç farklı yol ile aktifleştirilirler³⁰. Aktif haldeki protein direkt olarak membran atak kompleksinin oluşumunu ve depolanmasını

tetiklerken, indirekt olarak da kemotaktik ajanların ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır. Birçok organ sisteminde yapılan çalışmalarda, reperfüzyon döneminde kompleman sisteminin lokal aktivasyonuna rastlanmıştır^{11,30}.

İR hasarı olgularında komplemanlar erken dönemde aktifleşerek anafilatoksin (C3a ve C5a) ve membran atak kompleksi (C5b-9) gibi biyolojik olarak aktif potent inflamatuvar komplemanların salınımını sağlarlar. C5a, özellikle lokal ve sistemik inflamasyonun güçlü mediyatörlerinden biridir. C5a; nötrofil aktivitesini ve agregasyonunu, kemotaksisi, sitotoksik aktiviteyi ve ROM'nin ve proteazların salınımını uyarır. Ayrıca, eozinofiller, bazofiller, monositler/makrofajlar ve mikrogliyal hücreler için güçlü kemotaktik etkiye sahiptir. Aynı zamanda, ISAM-1 ve VHAM-1 up-regülasyonunu sağlar.

Normal fizyolojik şartlarda, komplemanların aktivasyonu bazı düzenleyici proteinlerce (C1 inhibitör, C4 bağlayıcı protein, Faktör H ve I) kontrol edilir. Fakat; immun kompleks hastalıklarında, otoimmun hastalıklarda (sistemik lupus eritematosus, otoimmun artrit, multipl skleroz), anjiyoödem, hiperakut greft reddi, vaskülitler, sepsis, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ve iskemiye bağlı hasarlanan organlarda bu kontrol mekanizması bozulmakta ve kompleman sistem elemanları aktif kalmaktadırlar³⁰.

Kompleman sisteminin karaciğerİR hasarındaki rolü ilk kez Jaeschke ve ark¹⁷ tarafından 1993'te komplemanları inhibe ederek yaptıkları çalışmada reperfüzyon sonrası Kupffer hücrelerindeki oksidatif stresi azalttığı ve nötrofil birikimini durdurduğu gösterilmiştir. Yine hepatikİR modeli oluşturulmuş

ratlarda C5a-reseptör antagonisti kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada doku hasarının azaldığı ve yaşam oranlarının arttığı gösterilmiştir¹⁸.

2.4.4.Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngesinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron içeren atom ya da moleküllerdir. Bu eşlenmemiş elektron nedeni ile yarım ya da açık bağa sahip olması serbest radikale kimyasal olarak reaktivite özelliği kazandırır³¹. Pozitif yüklü, negatif yüklü ya da elektriksel olarak nötr olabilen serbest radikallerin reaksiyona girme olasılıkları elektriksel yüklerine bağlıdır³².

Serbest radikaller, hücrenin normal aerobik metabolizması sırasında oluşabildikleri gibi; antineoplastik ilaçlar, anestezi maddeler ve aromatik hidrokarbonların hücre içindeki metabolizması sırasında ve dış etkenlerin (ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara) etkisiyle de oluşabilmektedirler. Yaşam süreleri oldukça kısa olmasına karşın, yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolaylıkla elektron alışverişi yaparak onların kararlı yapılarını bozarlar³³. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sırasında meydana gelirler³².

Serbest radikaller üç yolla meydana gelmektedir:

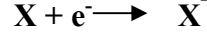
1. Molekülün kovalent bağının homolitik kırılması sonucu bağ yapısındaki iki elektronun her birinin ayrı atom üzerinde kalması



2. Normal bir molekülden bir elektronun kaybı



3. Normal bir moleküle bir elektron eklenmesi

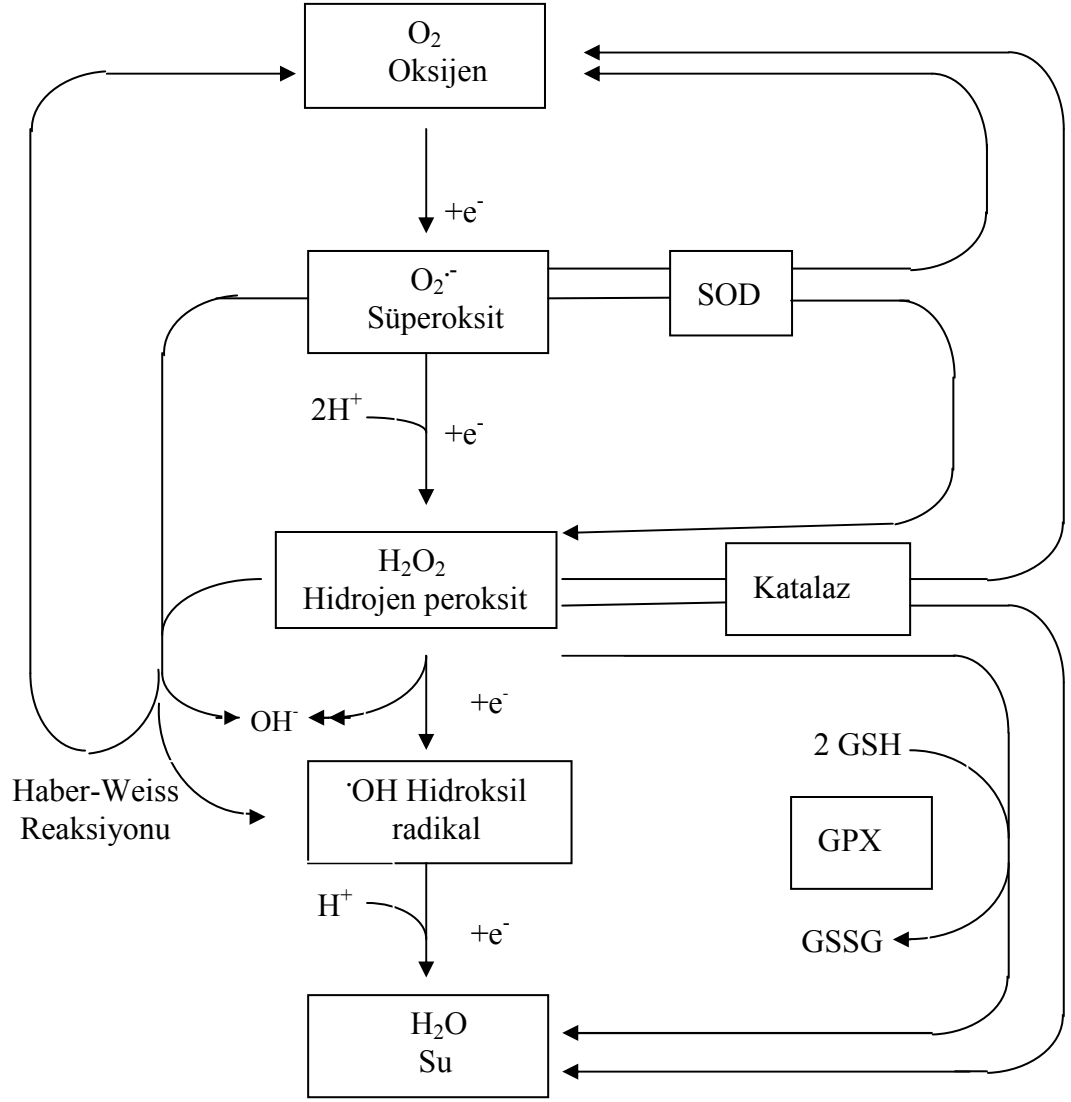


Nitrik oksit sentaz tarafından L-arjinin'den sentezlenen, birkaç saniye gibi çok kısa yarılanma ömrüne sahip bir serbest radikal olan NO, normal şartlarda vasküler tonusta vazodilatör etkisinin yanı sıra nötrofil ve trombosit adhezyonunu, agregasyonunu ve aktivasyonunu sınırlandırır². Ayrıca, İR hasarında serbest radikallere kaynak oluşturması yönünden önemlidir ve NO'dan üretilen serbest radikaller olan peroksinitrit ve NO radikali "*reaktif nitrojen molekülleri*" olarak tanımlanır. Peroksinitrit, endotelial disfonksiyona neden olarak vazospazma ve tromboza yol açar. Gelişen mikrovasküler disfonksiyon İR hasarının oluşmasına katkıda bulunur²².

Aerobik organizmalarda oksijen molekülü ortamda sürekli bulunduğu için serbest radikaller daha sıklıkla "oksijen radikali" şeklindedirler³⁴.

Serbest oksijen radikalleri (SOR), moleküler oksijen ve oksijenin en stabil formu olan H₂O ile arasındaki reaksiyonda üç ara basamakta oluşmaktadırlar. Bu ara formlar; O₂⁻, H₂O₂ ve hidroksil radikali (HO⁻), moleküler oksijene birer elektron eklenmesi ile oluşurlar. Oksijen radikallerinin en reaktif formu hidroksil radikalidir. H₂O₂ ve singlet oksijen (O₂), bu radikallere ek olan reaktif oksijen ürünleridirler ancak radikal değildirler. O₂; değiştirilmiş oksijene dönüşürken, H₂O₂; demir ve bakır gibi metal iyonların varlığında oksijen radikallerinin üretimine neden olur. Bu iki reaktif oksijen molekülü de potansiyel olarak toksikdirler. Radikaller, serbest elektronlarını diğer bileşiklere verirler ve zincirleme reaksiyonlara, polimer kırılmalarına ve lipid peroksidasyonuna neden

olurlar (Şekil 3) ^{30,33}. Oksijen türevi bileşikler, radikal ve radikal olmayan bileşikler olarak iki gruba ayrılır (Tablo 1).



Şekil 3. Reaktif oksijen ürünlerinin sentezi ve detoksifikasyonu³⁰.

Tablo 1. 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)	Hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO ₂)	Peroksinitrit	(ONOO [•])

Yaşadığımız çevrede çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı vardır. Subsellüler organeller, yapısal komponentler ve sitoplazmik oluşumların hepsi radikal oluşumunda rol oynar^{35,36}. Organizmada bulunan oksijen radikallerinin kaynakları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları³⁶

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

Organizmada çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikaller tüm hücre bileşenleriyle etkileşerek, kimyasal yapılarında değişiklik oluştururlar. Böylelikle, metabolik ve yapısal değişikliklere neden olurlar ve hatta hücre ölümüne de yol açabilirler. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir³⁶⁻³⁸.

Normal sağlıklı koşullarda, SOR'nin oluşumu ve koruyucu antioksidan mekanizmaların bu oluşan SOR'ni organizmadan temizlemesi bir denge halindedir. İskemi (hipoksi), hücrede enerji metabolizmasında görevli enzimlerde ve direkt olarak da mitokondriyal mekanizmalarda değişiklik oluştururken, reperfüzyon ise yeniden oksijen temini ile durdurulamayan SOR üretimine neden olur²².

SOR, apopitozis ve hücre nekrozunu uyarabilir. Yüksek konsantrasyonlara ulaştıklarında proteinleri ve lipidleri oksitleyerek DNA hasarı oluştururlar. SOR'nin neden olduğu hasar hücresel fonksiyonların birçok basamağında görülmektedir. Bunlardan biri, doymamış yağ asitlerinin SOR tarafından oksidasyonu ile direkt hücresel hasara ve organel membranında yapısal hasara neden olarak otolitik enzimlerin salınımına neden oldukları lipid peroksidasyon mekanizmasıdır. Hücre fosfolipidlerine saldıran SOR'ler, organellerin membranında yapısal ve fonksiyonel geri dönüşümsüz hasarlara yol açarlar. Lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda membran akıcılığının kaybolmasına, spesifik olmayan iyon geçirgenliğinde artışa (K^+ , Ca^{++}) neden olarak, membranlardaki enzimlerin aktiviteleri için gerekli olan tiyollerin okside olmasını

ve membran transport mekanizmasının bozulmasını sağlayarak membran bütünlüğünü ve işlevini bozar^{31,34}.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan yan ürünler biyolojik olarak aktif metabolitlerdir ve hasarın oluşumunu devam ettirirler²².

Bir lipid peroksidasyon yan ürünü olan malondialdehit (MDA), üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelir ve ölçümü tiyobarbitürik asitle yapılmaktadır. SOR aşırı reaktif olduklarından ve ömürlerinin mikrosaniyeler seviyesinde çok kısa olmaları nedeniyle günümüzde birçok hastalıkta (renal İR hasarı ve eklamsi) oksidatif stres markırı ve doku hasarının en iyi göstergesi olarak MDA ölçümü yapılmaktadır^{22,38,39}. Serum MDA düzeyinin belirlenmesi, iskemi-reperfüzyon hasarının şiddetini değerlendirmede yaygın kullanılan geleneksel yöntemlerden biridir, ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür⁴⁰.

2.4.4.1. Antioksidanlar

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” ya da “*antioksidanlar*” olarak adlandırılırlar. Antioksidanlar, SOR'nin üretimini durdurarak, uzaklaştırılmasını ya da nötralizasyonunu kolaylaştırarak ya da oksidasyona uğramış hasarlı dokuyu onararak etki gösterirler²².

İyi bir antioksidan;

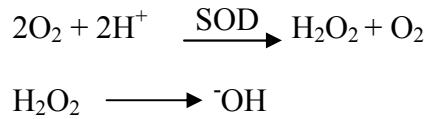
- spesifik olarak serbest radikalleri yok etmeli,

- redoks metalleri ile şelasyon yapmalı,
- diğer antioksidanlarla iletişim halinde olmalı,
- gen ekspresyonu üzerinde pozitif etkileri olmalı,
- emilmiş halde hazır bulunmalı,
- dokularda ve biyolojik sıvılarda yeterli düzeyde bulunmalı,
- aköz ve/veya membran domainleriyle birlikte çalışmalıdır.

Antioksidanlar 2 grupta sınıflandırılırlar:

- a) Enzimatik Antioksidanlar; Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz.
- b) Enzimatik Olmayan Antioksidanlar: C vitamini, E vitamini, karotenoidler, tiyol antioksidanlar (glutatyon, tiyoredoksin ve lipoik asit), natural flavanoidler, melatonin.

Süperoksit dismutaz; oksijen tüketen tüm organizmalarda bulunan bir metalloproteindir ve substratı olan süperoksitin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar.



Bu reaksiyon spontan olarak da meydana gelebilir. SOD ile katalizlendiğinde reaksiyon hızı 4000 kat artar. İnsanlarda SOD'nin üç tipi vardır:

SOD-1; Cu-Zn SOD: Sitoplazmada bulunur.

SOD-2; Mn-SOD: Mitokondride bulunur ve antitümör aktivitede etkindir.

SOD-3; ES-SOD: Ekstrasellüler sıvıda bulunur. Heparin ve heparin sülfat gibi glikozaminoglikanlara afinitesi yüksektir. Memeli dokularında regülasyonu primer olarak sitokinlerce sağlanır⁴¹.

Oksijen kullanımını yüksek olan dokularda SOD aktivitesi artmaktadır. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından süperoksit anyonu üretimi artmasına rağmen SOD sayesinde intrasellüler süperoksit seviyesi düşük tutulur. SOD enziminin hücre dışı aktivitesi oldukça düşüktür⁴².

Süperoksit dismutaz fagosite edilmiş bakterilerin hücre içinde öldürülmesinde de görev alır. Hücreyi, özellikle DNA'yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucu özellik göstermektedir⁴³.

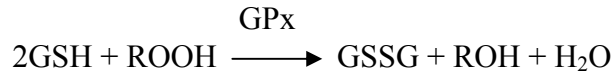
Katalaz (CAT=H₂O₂ oksidoredüktaz), bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemik iliği, karaciğer peroksizomları ve diğer dokuların subsellüler organellerinin iç kısmında bulunur. CAT, aktif merkezinde 4 hem grubu içeren tetramerik yapılı bir hemoproteindir. Hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya parçalamakla görevlidir. Peroksidaz aktivitesinin yanısıra bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak, diğerini de oksidan ya da elektron alıcısı olarak kullanabilir.



Katalazın indirgeyici aktivitesi, H₂O₂ metil ve etil hidroperoksitler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitleri ise etkilemez^{41,44,45}.

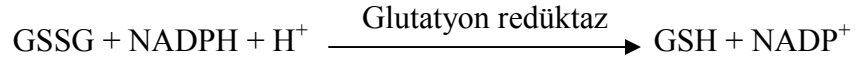
Tiyol grubu antioksidanlardan biri olan glutatyon; tripeptit yapıda olup sitozol, çekirdek ve mitokondride yüksek oranda bulunur. Glutatyonun redükte formu GSH (glutatyon); okside formu GSSG (glutatyon disülfid)'dir. GSH çekirdekte DNA yapım ve onarımı için gerekli olan sülfhidril proteinlerinin redükte durumunun sürdürülmesinde görev alır⁴¹.

Bir başka antioksidan enzim olan glutatyon peroksidaz hücrelerin daha çok sitozollerinde bulunur ve hem H₂O₂ hem de organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. Selenyum(Se)-bağımsız (glutatyon-S-transferaz, GST) ve Se-bağımlı (GPx) olmak üzere iki formu vardır. İnsanlarda 4 farklı GPx bulunur ve bunların hepsi peroksitlere iki elektron ekleyerek selenoller (Se-OH) oluştururlar. Selenoenzimler, antioksidan özellikleri sayesinde peroksitleri Fenton reaksiyonu aracılığıyla elimine ederler. GPx'in aracılık ettiği katalitik reaksiyonun substratları H₂O₂ ve organik peroksit ROOH'dır⁴¹.



Glutatyon peroksidaz, fagositik hücrelerde önemli görevlere sahiptir. Eritrositlerde GPx oksidatif strese karşı en etkin antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, H₂O₂'nin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur⁴⁶.

Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesi sırasında oksitlenen glutatyon (GSH), başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH ve GPx enzimleri yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamlılığı sağlanır.



C vitamini (askorbik asit); akciğer, göz gibi vücudun aköz sıvılarında bulunun güçlü bir antioksidandır. E vitamini ve karotenoidlerle birlikte çalışır. Membranlarda ve lipoproteinlerde oluşan α -tokoferol radikalini yeniden α -tokoferol formuna dönüştürür.

Her ne kadar yüksek riskli popülasyonda C vitamininin düşük serum düzeylerinde gastrik metaplazi veya kronik gastrit gibi prekanseröz lezyon riskinde artış gösterdiği belirtilse de, membranları oksidasyona karşı koruduğuna inanılmaktadır.

Son zamanlardaki in vitro çalışmalara göre; C vitaminin plazmada redoks-aktif demir veya bakır ve H_2O_2 varlığında doz bağımlı olarak lipid peoksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir.

E vitamini, yağda eriyebilen bir antioksidandır. İnsanlardaki en aktif formu olan α -tokoferol, hücre membranına bağlı bulunur ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterir. Antioksidan reaksiyon sırasında α -tokoferol, bir labil hidrojeni lipid veya lipid peroksil radikaline vererek kendisi α -tokoferol radikaline dönüşür. Oluşan bu ürün ise C vitamini tarafından tekrar α -tokoferole geri çevrilir.

2.5. Genel anestezi yöntemleri

Günümüzde inhalasyon anestezikleri genel anestezi uygulamasında en yaygın kullanılan ajanlardır. İnspire edilen oksijene volatil anesteziğin %1 kadar küçük bir oranda eklenmesi bile bilinç kaybı ve amneziye neden olur⁴⁷. Erişkinlerde cerrahi girişimlerde uygulanan en popüler inhalasyon ajanları sevofluran, desfluran ve izofluran iken, pediatrik hastalarda sevoflurandır⁴⁸.

İntravenöz anestezide, aralıklı bolus uygulamalar yerine belli bir hızla sürekli intravenöz infüzyon uygulandığında ilaçların titrasyonu daha güvenilir olarak sağlanır. Bu amaçla en sık kullanılan intravenöz ajanlar; opioidler, benzodiazepinler ve propofoldür⁴⁷.

2.5.1. Desfluran

Desfluran, CHF₂-O-CHF₂CF₃, Terrell tarafından 1960'larda sentezlenen florlanmış etil metil eter'dir. Düşük kaynama noktası ve yüksek buhar basıncına sahip olması nedeniyle buharlaştırma için özel vaporizatörler gerekmektedir⁴⁹.

Anestezik potansi düşük olduğundan yüksek alveolar konsantrasyon gerektirir ve minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değeri yaşa bağımlı olarak %4-8 arasında değişiklik gösterir. MAK değeri yenidoğanlarda %9.16, bebekte %9.42, çocuklarda %9 ve erişkinde %6'dır⁵⁰.

Desfluran kimyasal olarak stabil bir bileşiktir. Degradasyon ve toksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğu için desfluranın degradasyona direnci bu ilacın güvenilirliğinin göstergesidir. Desfluran, kurutulmuş CO₂ absorbanları (özellikle baryum hidroksit lime) tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbon monoksit (CO) parçalanır. Burada kullanılan absorbanın tipi, ısısı ve

kuruluğu da CO oluşumunu doğrudan etkilemektedir. CO oluşumunun, bazik ortamda ajanın yıkımına bağlı olduğu savunulmaktadır. Ayrıca soda lime ile çok uzun süreli temasında düşük miktarlarda fluoroform ortaya çıkmaktadır (CHF₃)⁵¹⁻⁵³.

Hemen hemen hiç metabolize olmadan (%0.01-0.02) akciğerlerden atıldığından serum ve idrar florür değerleri deđiřmez⁴⁷.

Halotan, enfluran, izofluran ve desfluran karaciğer hasarına neden olabilen trifluoroaçilli hepatik proteinlere metabolize olurlar. İlacın metabolize olması ile karaciğer hasarı oluşturma potensi paralellik göstermektedir. Buna göre halotan %20, enfluran %2.5, izofluran %0.2 ve desfluran %0.02 oranında metabolize olmaları nedeniyle desfluranın karaciğer üzerinde en az toksik etki oluşturduğu düşünölmektedir⁵³.

Desfluranın doğrudan serebral vazodilatör etkisi olup, serebral kan akımını arttırır. Serebral metabolizmayı deprese eder, orta serebral arterin uzamış oklüzyonu sırasında asidotik değişiklikleri hafifletir. Orta serebral arter oklüzyon modelinde önkoşullanma uygulamadan infarkt alanını azalttığı gösterilmiřtir⁵⁰.

Miyokardiyal kontraktileyi hem invivo hem de invitro izofluran ve sevoflurana benzer şekilde deprese eder. Koroner çalma fenomeni oluşturmaz. Doza bağlı vasküler direnci ve kan basıncını düşürür. Yüksek konsantrasyonlarda kalp hızında artışa neden olur. Özellikle yüksek konsantrasyonda sempatik sistem aktivitesini arttırır, kalbi katekolaminlere duyarlı hale getirerek taşikardi ve hipertansiyona neden olur^{50,54}.

Keskin kokulu ve iritatan olması nedeniyle anestezi indüksiyonu için uygun bir ajan değildir. Solunum sayısında artışa ve tidal volümde azalmaya neden olabilir⁵⁰. Ventilasyon hızındaki artışa rağmen dakika volümünü ve alveoler ventilasyonu azaltır⁵⁵.

Desfluranın kan-gaz partiyon katsayısının (0.42) düşük olması, akciğerlerden eliminasyonunun hızlı olması ve düşük metabolizma oranına sahip olması nedeniyle derlenme hızlıdır⁵⁰.

Nondepolarizan kas gevşeticileri potansiyalize ederek iskelet kasında gevşeme yapar⁵⁰.

Enfluran, sevofluran ve izofluran ile karşılaştırıldığında desfluran dokularda daha az çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle de hepatotoksisite riski taşımadığı düşünülmektedir³. Ayrıca, hepatik kan akımını daha iyi koruduğu ve daha az toksisiteye sahip olduğu için hepatobilier cerrahilerde öncelikli olarak tercih edilmektedir⁴.

Desfluran ile önkoşullanma uygulandığında; TNF- α tarafından uyarılan NF- κ B ve p38 aktivasyonunu sınırlandırarak, NF- κ B'nin çekirdeğe geçişini engeller, ayrıca IKK'nin fosforilasyonunu ve NF- κ B'den ayrılmasını da inhibe ederek hücre koruyucu etki gösterir⁵.

2.5.2. Propofol

Propofol, 1970'lerin ilk yarısında fenol deriveleri ve hipnotik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuştur. İlk kez 1977 yılında Kay ve Rolly⁵⁶ tarafından anestezi indüksiyonunda kullanılmıştır. Anestezi indüksiyonu ve

idamesinde kullanılmakla beraber kısa veya uzun süreli uygulamalarda sedasyon sağlama amacıyla da kullanılan bir intravenöz ajandır.

Propofol, 2,6 diisopropilfenol (MW 178), iki izopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur ve alkilfenol grubunda yer alan bir moleküldür. Alkilfenoller oda ısısında yağ konumunda iken aköz solüsyonlarda çözünmemektedirler, ancak lipid solüsyonlarda yüksek çözünürlükleri vardır. %1 propofol; %10 soya fasülyesi yağı, %2.25 gliserol, %1.2 saf yumurta fosfatidi ve bakteri üremesini geciktiren %0.005'lik etilen diammin tetra asetik asit (EDTA)'den oluşan bir emülsiyondur. Bu formülasyon izotonik yapıda, nötral pH'ya sahip (pH=7), sudaki pKa değeri 11 ve görüntüsü visköz süt beyazı rengindedir. Oda ısısında stabil olarak kendini muhafaza edebilir ve ışıktan etkilenmez. Çözücüdeki değişiklikler propofolde bozulmaya, farmakokinetik etkilerinde değişikliğe yol açtığından dilüe solüsyonlarının hazırlanması gerektiği durumlarda, uyumluluk açısından sadece %5 dekstroz ile seyreltilmelidir⁵⁷.

Propofol'ün yaklaşık olarak %50-70'i karaciğerde sitokrom P450 enzim sisteminde konjugasyona uğrayarak suda eriyen bileşikler olan glukuronid ve sulfata metabolize olur ve bu metabolitler böbrekler aracılığıyla atılırlar. Propofolün %1 den az kısmı değişmeden idrarla atılırken %2'lik kısmı feçesle atılmaktadır. Metabolitlerinin inaktif olduğu düşünülmektedir. Propofolün klirensinin hepatic kan akımından fazla olması nedeniyle ekstrahepatik metabolizma ya da ekstrarenal eliminasyonu olduğu düşünülmektedir⁵⁷. Ekstrahepatik klirens, karaciğer transplantasyonu sırasındaki anhepatik fazda gösterilmiştir⁵⁸.

Propofol, konsantrasyonu ile orantılı olarak sitokrom P450 enzimini inhibe eder ve bu enzimle ilişkili ilaçların metabolizmasını değiştirir⁵⁰.

Propofolün farmakokinetik profili; kan ve dokudan hızlı distribisyonu, hızlı metabolik klirens ve ilacın periferik kompartmanlardan plazmaya yavaş geri dönüşü ile karakterizedir⁵⁶. Genel anestezi indüksiyonunda sadece iv uygulama için uygundur. Tek doz bolus uygulamasını takiben total kan propofol seviyesi redistribüsyon ve eliminasyona bağlı olarak hızla düşmektedir. Bunun nedeni başlangıç (2-8 dk) ve yavaş dağılım (30-70 dk) fazlarının oldukça kısa sürmesidir⁵⁷.

Farmakokinetik etkinliği yaş, ağırlık, eşlik eden hastalık, eş zamanlı medikasyonla değişebilir. Hepatik kan akımını azaltarak kendi klirensini azaltabilmektedir. Kardiyak debiyeye olan etkisi ile kompartmanlar arasındaki klirensi etkileyebilmektedir. Kadınlarda distribüsyon volümü daha fazla ve klirens hızı yüksektir, ancak eliminasyon yarı ömrü kadın ve erkeklerde aynıdır. Propofolün klirensi tiyopentalden 10 kat daha hızlıdır⁵⁶.

Propofolün yağdaki yüksek çözünürlüğü, etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içerisinde göstermesini sağlar. Çok kısa başlangıç dağılım yarı ömrüne (2-8 dk) bağlı olarak tek bir bolus dozu takiben uyanma çok hızlıdır. Bu özelliği ile gününbirlik anestezide iyi bir seçenek haline gelmiştir. Düşük dağılım hacminden dolayı yaşlılarda daha düşük indüksiyon dozu önerilir. Kadınlar erkeklere göre daha yüksek doza gereksinim duyarlar ve daha hızlı uyanmaktadırlar. Çocuklar daha hızlı klirens ve daha geniş santral kompartman volümüne sahiptirler⁵⁶.

Propofol hipnotik bir ajandır. Etkisini GABA_A reseptörünün β subunitine bağlanarak klor kanallarını aktive ederek ve böylece sinaptik geçişe engel olarak göstermektedir. Hipokampusta bulunan GABA_A reseptörleri üzerindeki bu etkisi sayesinde hipokampus ve prefrontal korteksteki asetilkolin salınımını inhibe ederek sedatif etkiye neden olur. Propofolün indirekt sedatif etkisinde alfa-2 reseptör sistemi rol oynamaktadır. 2.5 mg/kg dozunda iv bolus uygulamada bir kol-beyin dolaşımı süresinde (yaklaşık 1 dk) hipnoz sağlar, pik etki 90-100 sn'de olmaktadır⁵⁷. Propofolün glutamat reseptörlerinin bir subtipi olan NMDA reseptörleri üzerinde olan yaygın inhibisyonu, ilacın santral sinir sistemi üzerine olan etkilerine katkıda bulunmaktadır⁵⁰.

Propofol, area postremadaki serotonin miktarını azaltarak antiemetik bir etki oluşturmaktadır⁵⁰.

Yüksek infüzyon dozunda kullanıldığında EEG'de burst supresyon yapmaktadır. Propofol, bispektral indekste doz bağımlı düşmeye neden olur. İntrakraniyal basıncı (IKB) normal ya da artmış hastalarda IKB'yi düşürür. Propofol infüzyonu sırasında normal serebral karbondioksit yanıtı ve otoregülasyon korunmaktadır. Serebral metabolik oksijen gereksinimini %36 azaltmaktadır. Doz bağımlı olarak hem konvülzan hem de antikonvülzan özelliğe sahiptir⁵⁹⁻⁶¹.

Propofolün indüksiyon dozunun ardından; kullanılan doza, enjeksiyon hızına ve premedikasyona bağlı olarak apne görülebilir. Opioidlerle birlikte kullanıldığında apne süresi uzar. Propofol ile uzamış apne insidansı diğer

indüksiyon ajanlarından daha yüksektir. İnfüzyonla kullanıldığında tidal volümde %40 azalma, solunum sıklığında ise %20 artma meydana gelir⁵⁶.

Propofol, histamin salınımına yol açabilmekle beraber, astmatik ve astmatik olmayan hastalarda barbitürat ve etomidatla karşılaştırıldığında wheezing insidansı daha düşüktür ve astmatik hastalarda kontrendike değildir⁵⁷.

İndüksiyon sırasında sistemik vasküler rezistans, kardiyak kontraktilite ve önyükte azalma ve arteriyel kan basıncında düşme meydana gelir. İndüksiyon dozu olarak 2-2.5 mg/kg verildiğinde sistolik kan basıncında %25-40 arasında düşme gözlenmektedir ve benzer azalma ortalama ve diyastolik kan basınçlarında da meydana gelmektedir⁵⁷.

Propofol ile kardiyak debi ve kardiyak indeksde %15, strok volüm indeksinde %23 ve sistemik vasküler rezistansda %19 azalma görülmüştür⁵⁶. Propofol kalp hızında değişiklik oluşturmamaktadır. Dozla ilişkili olarak atropin bağımlı kalp hızı değişimlerini de azaltmaktadır. Propofolün vazodilatör ve miyokardial depresan etkisinin doz bağımlı olması nedeniyle kan basıncındaki düşme bolus uygulamalarda infüzyona göre daha belirgindir. İnfüzyon sırasında miyokardial kan akımı ve oksijen tüketimi oranı belirgin olarak azalır⁵⁷.

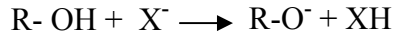
Propofol inflamatuvar cevap üzerinde çeşitli açılardan düzenleyici etkiye sahiptir. İnflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır, NO ekspresyonunu değiştirir ve kemotaksis, oksidatif patlama ve fagositoz gibi nonspesifik immun sistemde monosit ve notrofil fonksiyonlarını bozar^{62,63}. Hayvan modellerinde, endotoksemi sırasında propofolün, plazma sitokin cevabını (TNF- α , IL-6, IL-10)

ve akciğere nötrofil infiltrasyonunu azaltarak ve birlikte metabolik asidoz derecesini düşürerek antiinflamatuvar etki oluşturduğu gösterilmiştir⁶⁴. Ayrıca, endotoksinlerin uyardığı şokta ratlara erken dönemde propofol uygulandığında sitokin cevabı belirgin derecede azalmış ve mortalite oranlarının önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir⁶⁵. Endotoksinlere bağlı olarak gelişen bronkoalveolar lavaj sıvısındaki ve akciğer dokusundaki atılmış olan nitrit, TNF- α ve indüklenbilir NO sentaz (iNOS) mRNA düzeylerini propofol uygulamasının azalttığı gösterilmiştir⁶⁶.

Propofolün immünmodülatör etkisinin moleküler mekanizmalarının detayları henüz bilinmemekle beraber, invitro şartlarda NF- κ B aktivasyonunu ve insan T lenfositlerindeki IL-2, IL-6 ve IL-8 ekspresyonunu baskılamadığı gösterilmiştir⁶⁷. Ayrıca propofol nötrofil kemotaksisini, sinyal transdüksiyonundaki p44/42 mitojenin aktifleştirdiği protein kinazlar'ın (MAPK) fosforilasyonunu inhibe ederek bozmaktadır⁶⁸. Propofolün tüm bu immunsupresif etkileri klinik anestetik şartlardaki sağlıklı gönüllülerde gösterilmemiştir. Konkanavalin A veya endotoksinlere bağlı gelişen lenfosit proliferasyonu ve sitokin salınımı propofolden etkilenmemektedir⁶⁹⁻⁷². Bu çalışmalarda, propofol düşük konsantrasyonlarda bile TNF- α gen ekspresyonunu ve lipopolisakkaritlerin uyardığı TNF- α cevabını arttırdığı gösterilmiş. Tüm bu bulgular ışığında propofolün proinflamatuvar immün cevaba da neden olduğu öne sürülmüştür⁶⁷⁻⁷².

Propofol, doz bağımlı olarak radikalleri temizleyici etkiye sahiptir. Lipid peroksidasyonunu önleyen bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen ve endojen antioksidan olan α -tokoferole benzeyen antioksidan bir etkiye sahiptir

ve bu etkinin anestezi konsantrasyonlarında görüldüğü bildirilmiştir⁷³. Yapısındaki fenol hidroksil grubu(R-OH) sayesinde ortamdaki serbest radikallerle(X[•]) reaksiyona girer ve fenoksil radikali(R-O[•]) oluşturarak antioksidan etki gösterir⁷⁴⁻⁷⁷.



Propofolün antioksidan etkinliğinin doz bağımlı olduğu ve 10 µg/mL'nin altındaki konsantrasyonlarda antioksidan etkinin bulunmadığı ileri sürülmüştür⁷⁵.

Propofol lipid peroksidlerinin oluşumunu inhibe eder ve MDA üretimini azaltır^{77,78}. Propofolün antioksidan etkinliğini gösteren birçok çalışmada oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun bir ara ürünü olarak ortaya çıkan MDA seviyesi, tiyobarbitürik asit reaksiyonları üzerinden değerlendirilmiş ve MDA seviyesindeki azalma, serbest oksijen radikallerinin azalmasının indirekt göstergesi olarak yorumlanmıştır⁷⁹. İn vitro bir çalışmada propofolün karaciğer mikrozomları, mitokondri ve beyin sinaptozomlarında oksidatif stresle indüklenen lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir⁸⁰.

Propofol terapötik dozda kullanıldığında, İR'ye bağlı lipid peroksidasyonunu azaltır⁵.

Propofol hem bolus hem de sürekli infüzyon şeklinde anestezi idamesinde kullanılabilen bir ajandır. İndüksiyon dozu 1-2,5 mg/kg ve premedikasyonsuz erişkin hastalarda ED₉₅ değeri 2,25–2,5 mg/kg'dır. 60 yaşın üzerinde ED₉₅ dozu premedikasyonsuz hastalarda 1,75 mg/kg, premedikasyon uygulananlarda 1 mg/kg'dır. İnfüzyon hızı indüksiyon dozunun ardından genellikle 100-200

$\mu\text{g/kg/dk}$ 'dır. 30 $\mu\text{g/kg/dk}$ üzerindeki infüzyon hızında genellikle amnezik etki göstermektedir ve sedasyon amacıyla kullanılabilir⁵⁷.

2.6. Hayvan Deneylerinde Sıçanların Kullanımı

Solunum sayısının yüksek oluşu, inhalasyon ajanının alımını artırarak dozun kontrol edilebilirliğini zorlaştırır. Sıçanların fizyolojik özellikleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Sıçanların Fizyolojik Özellikleri ⁽⁸¹⁾

Parametre	Değer
Yasam süresi (yıl)	2.5-3.5
Rektal vücut ısı (°C)	35.9-37.5
Vücut ağırlığı (g)	250-520
Kalp atım hızı (atım/dk)	250-450
Sistolik arter basıncı (mmHg)	88-184 (116)
Ortalama arter basıncı (mmHg)	78-171 (99)
Diyastolik arter basıncı (mmHg)	58-145 (90)

Wistar-Albino sıçanlar, albino sıçanlardan çok amaçlı ve saf olarak üretilen ve medikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılan sıçan türleridir⁸²⁻⁸⁵. Bu sıçanların asıl avantajı sakin olmaları ve elle kolay tutulmalarıdır⁸⁶. İlk üretim yerleri Madison, Wisconsin' de bulunan Sprague-Dawley çiftlikleridir. 1980 yılının Ocak ayından itibaren ilk önce Gibco daha sonra da Harlan tarafından üretilmeye başlanmışlardır⁸⁷. Erişkin erkekler 450-520 gram (g),

dişiler 250-300 g ağırlığındadırlar. Yaşam süreleri 2.5-3.5 yıldır⁸⁸. Çalışmalarda 1980 yılından itibaren kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından, G.Ü.ET-09.070 kod numarası ve 26.10.2009 tarihli etik onayı alan bu çalışma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 01/2010-94 kod numarası ile desteklenmeye uygun bulunmuştur. Çalışmamız Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)'inde Haziran-2010'da gerçekleştirildi.

3.1. Denek seçimi

Çalışmada 30 adet 250-330 g ağırlığında Wistar cinsi erişkin erkek ratlar kullanıldı. Ratlar, araştırma başlangıcına kadar 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Denekler ışık ve sıcaklığı standardize edilmiş ortamda bakıldı. Standart sıçan gıdası (pellet yemi) alan hayvanlara sıvı ve yem kısıtlaması uygulanmadı.

3.2. Kullanılan yöntemler

Ratlar rastgele altı gruba ayrıldı. Birinci gruba sadece ketamin ile iskemi (Grup İ-K), ikinci gruba sadece ketamin ve İR (Grup İR-K), üçüncü gruba desfluran+ketamin ve iskemi (Grup İ-D), dördüncü gruba desfluran+ketamin ve İR (Grup İR-D), beşinci gruba propofol+ketamin ve iskemi (Grup İ-P), altıncı gruba propofol+ketamin ve İR (Grup İR-P) uygulandı.

Anestezi verilmeden önce tartılan ratların abdominal bölgeleri cerrahi insizyondan önce tıraş edildi (Resim 1). Tüm ratlara; 50 mg/kg ketamin (Ketalar

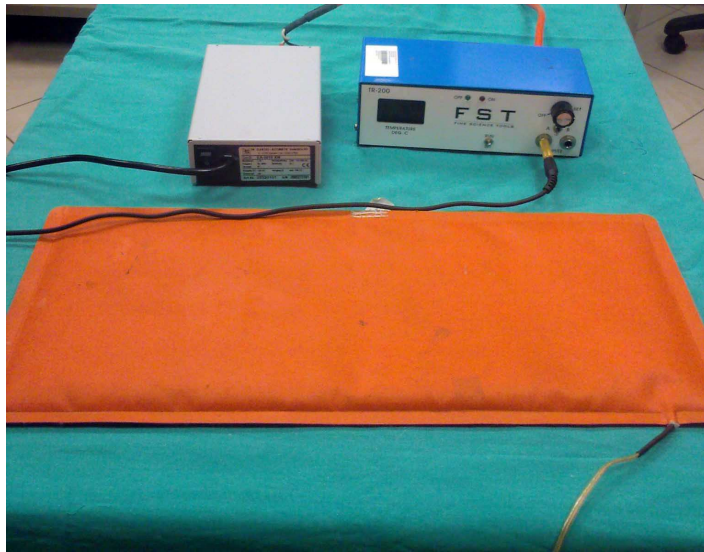
1mL = 50mg, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 0.01 mg atropin (Atropin Sülfat ½ mg/mL ampul, Biofarma, İstanbul, Türkiye) intramuskuler uygulanarak anestezi sağlandı. Isı kaybının engellenmesi ve hipotermiden kaçınılması amacıyla ısıtıcı blanket (Resim 2) ve ısı monitörizasyonu için de rektal termometre kullanıldı. Yeterli anestezi kriteri olarak ağırlı uyarana yanıtızsızlık sağlandıktan sonra kuyruk veninden 24 Gauge (G) intravenöz kanül (Ar-Es IV Neo, İzmir, Türkiye) ile kanülasyon yapılarak (Resim 3), propofol grubuna 20 mg/kg/s dozunda propofol %1 (Propofol % 1, Fresenius Kabi AB, Germany) infüzyonu (Eczacıbaşı Baxter Healthcare- Colleague 3- Volumetrik infüzyon pompası- Medication Delivery Division-Deerfield, K 60015 ABD) (Resim 4) başlandı. Tüm ratların 16G intraket (Medipro nova cath, İstanbul, Türkiye) ile orotrakeal entübasyonları gerçekleştirildi (Resim 5) ve ventilasyon ve oksijenizasyonun yeterliliği kan gazı ölçümleri ile doğrulandı. Desfluran (Suprane 240 mL, Baxter, İstanbul, Türkiye) grubu %6 (1 MAK) desfluran + %100 oksijen, propofol ve ketamin grubu ise sadece %100 oksijen ile tidal volüm 10 mL/kg ve solunum frekansı 80/dakika (dk) olacak şekilde ventilatöre (Harvard Apparatus Rodent Model Ventilator, Inspira asv, Hollstone, ABD) bağlandı (Resim 6). Anestezi idamesinde ketamin grubuna aralıklı olarak intramuskuler ketamin enjeksiyonu uygulandı.

Tüm ratlara %1'lik lidokain HCl (Jetmonal %2, 5 mL ampul, Adeka, Samsun, Türkiye) ile cilt infiltrasyonu sonrası orta abdominal insizyon yapıldı. Abdominal aorta diseke edilerek 26G intravenöz kanül (Ar-Es IV Neo, İzmir, Türkiye) ile kateterize edildi (Resim 7) ve invaziv arter basınç sistemine

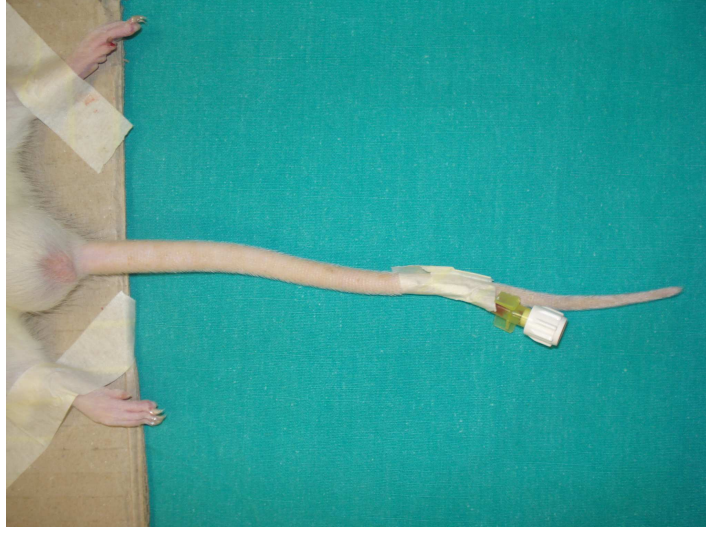
(ZYRON, Disposable Blood Pressure Transducer Set, Accu Trans TM, Point Medikal Sanayi Tic. Ltd.Şti. Ankara, Türkiye) bağlanarak arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı monitörizasyonu (PHYSIOGARD SM 786, BRUKER, Lower Saxony, Germany) yapıldı (Resim 8).



Resim 1. Ratın tıraşlanması



Resim 2. Isıtıcı blanket



Resim 3. Kuyruk veni kanülasyonu



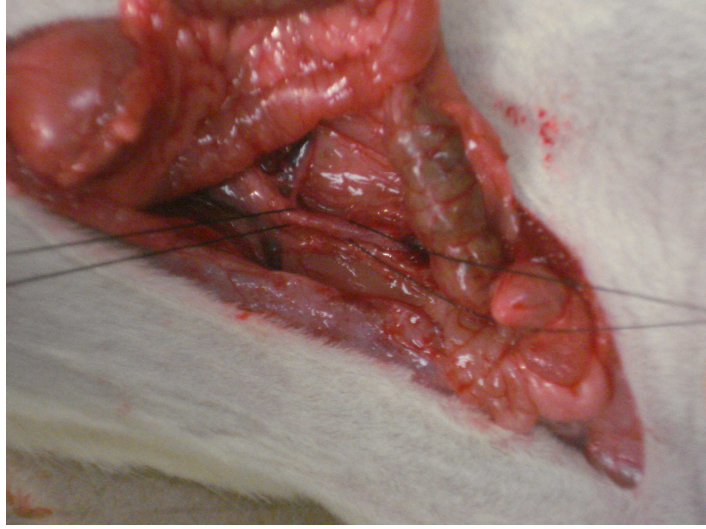
Resim 4. Propofol infüzyonu



Resim 5. Ratların entübasyonu

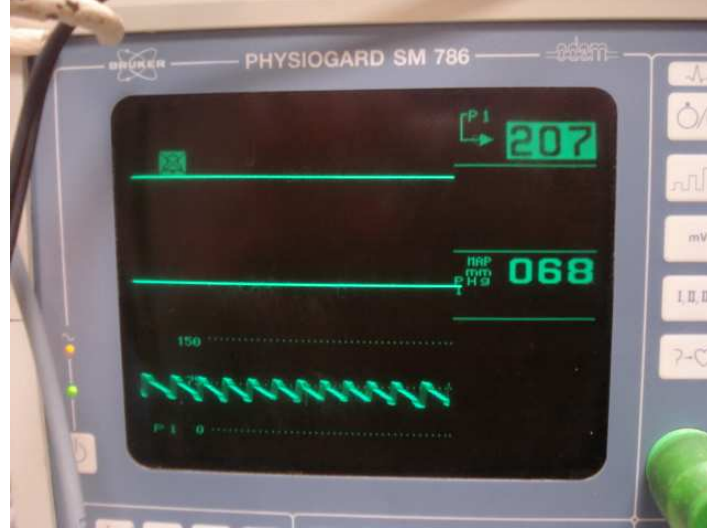


Resim 6 Rat ventilatörü



Resim 7. Abdominal aorta diseksiyonu

Monitörizasyon sonrası 30 dk herhangi bir işlem yapılmadan beklendi. Sol portal triaddaki yapılara 45 dk süreyle atravmatik vasküler klemp yerleştirilerek tüm ratlara hepatik iskemi sağlandı. 45 dk'lık iskemi fazından sonra vasküler klemp kaldırıldı. Grup İ-K, İ-D, İ-P'deki ratların intrakardiyak kan örnekleri ve karaciğer doku örnekleri alınarak ötenazi uygulandı. Kalan diğer 3 gruptaki ratlara vasküler klemler kaldırıldıktan sonra 4 saat süresince reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyon uygulanan ratların da 4. saat sonunda intrakardiyak kan ve karaciğer doku örnekleri alınarak ötenazi uygulandı.



Resim 8. Kan basıncı ve kalp atım hızı monitörizasyonu

Monitörizasyon sonrası 0. dk (iskemi öncesi -30. dk), 15. dk (-15. dk); iskemi 0. dk (vasküler klemp konduktan sonra 0. dk), 5. dk, 15. dk, 45. dk ve reperfüzyon 5. dk (vasküler klemp kaldırıldıktan sonra +5. dk), 15. dk (+15. dk), 30. dk (+30. dk) ve 60. dk (+60. dk); kalp atım hızı (KAH), ortalama arteriyel basınç (OAB) ve eş zamanlı alınan arteriyel kan gazı örnekleri analiz edilerek (NOVA Biomedical, Stat Profile, Critical Care Xpress, Waltham, USA) kan gazı parametreleri kaydedildi.

Alınan karaciğer doku örnekleri %10 formaldehit solüsyonu içerisinde +4 °C'de muhafaza edildi. Dokular Sağlık Bakanlığı Yıldırım Bayezit Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Patoloji Kliniği laboratuvarında değerlendirilerek; Grade 0 (minimal hasar/hasar belirtisi yok), Grade 1(Hafif hasar, sitoplazmik

vakualizasyon ve fokal nukleer piknozis varlığı), Grade 2(Orta-Şiddetli hasar, yaygın nukleer piknozis, sitoplazmik hipereozinofili, intrasellüler sınırlarda kayıp olması), Grade 3(Şiddetli nekroz, hepatik kordlarda parçalanma, hemoraji, polimorfonukleer lökosit infiltrasyonu varlığı) şeklinde iskemi derecelendirilmesi yapıldı

Kan örnekleri ise; TNF- α , IL-1 β ve MDA analizi için EDTA'lı tüplere alınıp santrifüj edilerek (3000 devir/dk, 5dk) (Centronic- BL, P selecta, Barcelona- Spain) serumlarının ayrılması sağlandı ve süpernatant kısmı analiz edilene kadar -80°C'de muhafaza edildi.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında serum MDA, TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin tayininde, ilgili kitler proje kapsamında alındı ve laboratuvara teslim edilerek ölçümleri yapıldı.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama \pm standart sapma (en az-en çok)] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$, Bonferroni düzeltmesi yapılan değerlendirmelerde ise $p < 0.033$ (0.1/3) değeri anlamlı kabul edildi. Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi.

Gruplar arasında anlamlılık olup olmadığını kıyaslamada bağımsız gruplarda; Kruskal Wallis testi ile, istatistiksel anlamlılık saptanması durumunda

farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney-U testi ile incelendi.

Zaman faktörünün önemli olduğu belirlenen; KAH, OAB, pH, pO₂, pCO₂, SpO₂ verilerinin grup içi kontrol değerleri Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 30 denekten oluşan 6 grup arasında ratların ağırlıkları karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, gruplarda ağırlık ortalamasının benzer olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplardaki ratların ağırlıkları [Ort±SS, (En az-En çok)]

	Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	p
Ağırlık (g)	299,20±14,31 (284-315)	289,60±21,95 (250-310)	269,40±29,24 (250-320)	283,80±19,42 (262-310)	286,60±18,46 (264-310)	310,40±20,56 (280-330)	0.083

Gruplara ait KAH değerleri Tablo 5'te verildi. Gruplar arası veriler karşılaştırıldığında, iskeminin 5. dk KAH değerlerinin Grup İR-D'de Grup İR-K'ye göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,009$).

Tablo 5. KAH değerleri, atım/dk [Ort±SS (En az-En çok)]

		Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	P
İskemi öncesi	30	252,40±42,26 (209-305)	250,20±42,07 (216-322)	207,60±46,16 (138-246)	189,20±24,92 (148-210)	208,20±32,93 (171-253)	235,40±49,60 (204-320)	0,072
	15	242,80±36,64 (204-289)	252,60±46,74 (192-312)	192,20±36,96 (152-233)	194,00±23,92 (154-212)	224,00±25,19 (201-264)	222,40±43,90 (183-296)	0,153
İskemi	0	245,40±57,84 (186-309)	256,00±49,18 (186-308)	199,40±48,13 (139-258)	182,80±23,12 (156-209)	210,80±15,32 (193-225)	217,00±58,08 (154-305)	0,187
	5	268,80±45,92 (201-313)	265,00±35,16 (240-324)	186,80±44,74 (132-235)	179,40±25,56 (156-211)	216,00±44,06 (186-293)	212,60±63,83 (137-312)	0,025
	15	250,40±48,09 (198-306)	264,80±30,25 (232-298)	192,60±43,51 (136-241)	194,00±16,00 (182-222)	208,00±35,41 (174-268)	221,80±76,38 (120-302)	0,088
	45	242,60±52,13 (186-296)	244,00±34,54 (199-289)	183,20±54,66 (115-231)	193,00±21,59 (178-231)	195,80±34,38 (169-254)	201,00±44,64 (140-266)	0,155
Reperfüzyon	5		225,40±24,79 (186-251)		189,40±34,72 (158-243)		205,20±52,19 (136-282)	0,264
	15		230,20±39,88 (175-284)		185,20±36,22 (134-221)		197,80±50,85 (145-280)	0,181
	30		220,00±56,09 (156-288)		182,00±38,81 (122-228)		182,40±48,34 (124-251)	0,581
	60		205,40±60,11 (138-263)		183,40±38,70 (132-234)		162,80±33,49 (119-206)	0,464

‡ $p<0,05$; Grup İR-K ile karşılaştırıldığında

Gruplar arası OAB ve pH değerleri karşılaştırıldığında veriler, istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 6,7).

Tablo 6. OAB değerleri, mmHg [Ort±SS (En az-En çok)]

		Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	P
İskemi öncesi	30	109,80±13,57 (94-129)	104,20±27,33 (79-146)	83,20±17,09 (55-101)	87,60±8,85 (80-102)	110,60±25,22 (73-140)	120,40±19,86 (89-141)	0,065
	15	105,00±15,20 (86-125)	108,80±27,33 (75-135)	89,60±24,58 (66-121)	90,20±10,01 (78-104)	117,40±19,92 (88-138)	117,00±30,60 (66-145)	0,199
İskemi	0	95,20±28,75 (48-123)	106,60±25,83 (78-148)	84,20±42,51 (44-151)	79,40±30,95 (44-120)	96,60±40,53 (51-142)	126,40±34,16 (86-168)	0,387
	5	91,80±27,63 (57-124)	101,20±25,07 (62-127)	79,80±42,26 (33-145)	84,60±30,98 (42-119)	98,20±42,78 (42-136)	122,40±36,94 (75-156)	0,488
	15	87,60±22,88 (63-118)	117,60±21,08 (96-150)	80,80±33,97 (45-136)	72,00±31,84 (44-126)	97,20±51,12 (38-148)	112,80±25,10 (77-144)	0,242
	45	78,80±18,78 (55-98)	104,20±12,01 (92-121)	75,40±33,58 (40-125)	75,80±24,12 (42-96)	106,40±57,92 (44-168)	97,00±34,91 (68-138)	0,481
Reperfüzyon	5		93,20±14,46 (73-112)		85,00±20,74 (63-116)		95,40±29,17 (71-140)	0,650
	15		81,80±13,65 (61-96)		78,00±22,01 (56-114)		99,00±24,98 (68-134)	0,321
	30		78,00±17,13 (50-97)		76,00±14,28 (58-98)		87,20±34,19 (58-128)	0,913
	60		59,00±8,80 (48-67)		63,20±9,65 (52-74)		69,60±41,30 (38-135)	0,796

Tablo 7. pH değerleri, [Ort±SS (En az-En çok)]

		Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	P
İskemi öncesi	30	7,26±0,09 (7,16-7,40)	7,26±0,08 (7,18-7,38)	7,30±0,04 (7,25-7,33)	7,30±0,10 (7,22-7,43)	7,31±0,10 (7,17-7,41)	7,20±0,05 (7,12-7,26)	0,354
	15	7,19±0,05 (7,15-7,25)	7,20±0,07 (7,10-7,27)	7,30±0,05 (7,24-7,36)	7,25±0,07 (7,16-7,34)	7,19±0,14 (7,01-7,34)	7,17±0,06 (7,10-7,22)	0,274
İskemi	0	7,21±0,11 (7,13-7,37)	7,18±0,07 (7,08-7,26)	7,27±0,07 (7,17-7,37)	7,23±0,04 (7,18-7,28)	7,13±0,10 (6,98-7,24)	7,15±0,07 (7,08-7,23)	0,104
	5	7,25±0,11 (7,14-7,40)	7,14±0,06 (7,05-7,21)	7,21±0,04 (7,16-7,23)	7,28±0,10 (7,14-7,37)	7,11±0,11 (6,95-7,21)	7,17±0,11 (7,06-7,29)	0,192
	15	7,18±0,04 (7,15-7,20)	7,17±0,05 (7,11-7,24)	7,22±0,08 (7,10-7,31)	7,17±0,08 (7,06-7,25)	7,10±0,10 (6,96-7,23)	7,21±0,13 (7,06-7,32)	0,439
	45	7,20±0,10 (7,13-7,31)	7,13±0,06 (7,05-7,21)	7,24±0,05 (7,20-7,32)	7,10±0,17 (6,88-7,28)	7,10±0,10 (7,03-7,20)	7,06±0,16 (6,88-7,27)	0,161
Reperfüzyon	5		7,06±0,09 (6,95-7,14)		7,00±0,07 (6,93-7,10)		7,09±0,13 (6,90-7,19)	0,367
	15		7,09±0,06 (7,00-7,14)		6,94±0,13 (6,82-7,12)		7,12±0,07 (7,02-7,21)	0,072
	30		7,09±0,06 (7,04-7,17)		6,96±0,15 (6,79-7,15)		7,13±0,12 (7,01-7,29)	0,233
	60		7,07±0,04 (7,02-7,13)		6,93±0,18 (6,82-7,13)		7,05±0,06 (6,99-7,11)	0,611

Grupların PO₂ verileri Tablo 8’de verildi. İskemi öncesi dönemde ve reperfüzyon döneminde gruplar arasında veriler benzer bulundu. İskeminin 0. dk’sında Grup İR-P’nin PO₂ düzeyleri Grup İR-D’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,016).

Tablo 8. PO₂ değerleri, mmHg [Ort±SS (En az-En çok)]

		Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	P
İskemi öncesi	30	178,06±47,94 (118,60-44,00)	199,52±51,53 (110,40-237,40)	125,30±58,03 (53,30-195,20)	241,34±21,22 (218,40-265,00)	165,08±16,89 (148,90-182,00)	138,16±93,75 (50,30-290,70)	0,051
	15	199,53±8,11 (191,60-207,80)	210,46±68,58 (96,20-281,50)	150,75±78,34 (56,80-244,00)	184,35±58,47 (123,70-242,30)	151,75±34,14 (108,30-200,50)	155,80±88,41 (72,40-273,80)	0,591
İskemi	0	189,28±48,89 (146,20-255,90)	227,72±66,32 (123,90-291,00)	174,96±44,34 (101,00-206,90)	224,88±50,04 (152,30-282,10)	171,72±45,64 (133,30-250,00)	110,70±38,90** (70,50-153,20)	0,039
	5	184,20±36,43 (135,50-223,70)	237,24±70,45 (141,40-325,50)	135,23±59,26 (66,90-172,50)	207,68±33,25 (158,20-228,00)	166,70±23,19 (150,70-201,10)	143,74±66,32 (92,30-247,80)	0,194
	15	202,50±21,35 (187,40-217,60)	207,16±78,28 (105,70-275,10)	162,38±53,04 (76,20-220,00)	214,64±32,35 (162,50-247,60)	168,88±17,49 (145,00-188,30)	175,30±44,87 (144,90-240,70)	0,487
	45	189,43±22,55 (167,10-212,20)	212,63±70,84 (123,40-290,00)	160,14±65,89 (75,40-251,10)	236,28±51,26 (196,80-310,90)	166,73±10,45 (156,10-177,00)	154,20±67,80 (79,00-239,70)	0,263
Reperfüzyon	5		239,08±32,95 (211,60-286,80)		218,40±61,71 (150,30-288,30)		190,43±81,66 (73,20-263,00)	0,735
	15		215,58±57,95 (115,20-265,60)		246,13±53,45 (186,80-303,60)		166,18±67,89 (94,00-254,00)	0,176
	30		224,02±52,07 (134,20-269,80)		196,68±28,64 (155,70-222,30)		182,58±41,39 (132,30-233,30)	0,148
	60		193,60±58,68 (104,10-251,30)		199,63±13,56 (184,10-209,10)		176,67±23,20 (160,20-203,20)	0,439

**p<0,05; Grup İR-D ile karşılaştırıldığında

Gruplar arası PCO₂ değerleri karşılaştırıldığında veriler, istatistiksel olarak benzer bulundu (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. PCO₂ değerleri, mmHg [Ort±SS (En az-En çok)]

		Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	P
İskemi öncesi	30	28,06±6,84 (22,50-39,30)	29,50±5,58 (23,60-36,70)	28,40±13,57 (12,10-40,60)	29,76±7,42 (17,60-37,20)	22,80±6,62 (10,00-31,20)	48,72±15,15 (30,00-70,80)	0,085
	15	33,43±7,36 (25,90-40,60)	32,24±6,14 (26,50-42,50)	29,15±12,92 (10,80-40,00)	34,00±11,04 (17,60-41,00)	38,12±22,51 (23,90-77,70)	41,05±14,42 (29,30-60,80)	0,885
İskemi	0	27,15±7,37 (17,00-34,50)	34,96±13,67 (25,60-58,70)	25,14±11,68 (10,10-38,10)	29,40±6,87 (17,50-34,90)	40,06±20,45 (17,10-67,40)	41,94±10,70 (28,60-54,70)	0,318
	5	28,88±8,84 (15,80-35,10)	36,28±19,59 (24,60-71,00)	29,03±9,47 (19,20-38,10)	25,88±10,63 (10,40-34,60)	42,28±38,27 (10,20-95,30)	43,04±19,75 (24,20-72,40)	0,918
	15	32,00±0,57 (31,60-32,40)	26,62±2,89 (23,80-31,50)	28,68±10,31 (17,20-43,80)	31,34±10,30 (15,60-41,40)	41,40±27,07 (16,60-83,00)	28,65±6,02 (21,20-35,10)	0,862
	45	29,77±5,85 (23,90-35,60)	28,30±5,28 (20,60-31,90)	27,76±8,46 (15,00-35,50)	37,05±18,88 (11,00-53,40)	38,97±22,17 (20,60-63,60)	43,62±18,41 (21,60-63,90)	0,625
Reperfüzyon	5		30,83±9,36 (19,70-42,60)		42,37±7,35 (37,30-50,80)		37,40±13,46 (24,40-55,00)	0,514
	15		30,62±8,57 (18,50-41,70)		42,40±3,98 (38,90-47,60)		34,48±13,47 (21,00-56,70)	0,137
	30		28,94±6,57 (20,40-36,50)		37,23±11,98 (24,60-51,00)		28,88±20,52 (10,50-56,30)	0,593
	60		27,94±3,09 (23,10-31,10)		48,00±8,20 (42,20-53,80)		37,83±15,43 (27,80-55,60)	0,152

İskemi öncesi, iskeminin 5., 15., 45. dk ve tüm reperfüzyon dönemi SO₂ verileri benzer bulundu. İskeminin 0. dk değerleri karşılaştırıldığında Grup İR-P ve Grup İR-D arasında istatistiksel olarak farklılık saptanırken (p=0,015), Grup İR-P’de SO₂ düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü.

Tablo 10. SO₂ düzeyleri, % [Ort±SS (En az-En çok)]

		Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	P
İskemi öncesi	30	99,00±0,83 (97,60-99,70)	99,42±0,58 (98,40-99,80)	95,18±7,94 (83,30-99,90)	99,78±0,08 (99,70-99,90)	99,33±0,45 (98,70-99,70)	91,96±12,05 (71,10-99,90)	0,111
	15	99,47±0,12 (99,40-99,60)	98,92±1,43 (96,40-99,80)	96,33±5,91 (87,50-99,90)	99,20±0,71 (98,20-99,70)	98,30±1,32 (96,60-99,80)	96,35±4,03 (91,00-99,80)	0,811
İskemi	0	99,23±0,51 (98,70-99,90)	99,44±0,64 (98,30-99,80)	98,98±1,21 (96,90-99,90)	99,66±0,37 (99,00-99,90)	98,68±0,68 (98,00-99,70)	94,60±5,01** (87,20-99,40)	0,040
	5	99,33±0,41 (98,80-99,80)	99,42±0,59 (98,40-99,80)	96,03±5,49 (89,70-99,30)	99,60±0,27 (99,20-99,80)	98,53±0,91 (97,20-99,20)	96,70±2,99 (92,90-99,90)	0,130
	15	99,45±0,21 (99,30-99,60)	98,92±1,36 (96,60-99,80)	98,10±2,72 (93,30-99,90)	99,52±0,19 (99,20-99,70)	98,68±0,92 (97,10-99,50)	99,13±0,59 (98,70-99,80)	0,562
	45	99,40±0,10 (99,30-99,50)	99,20±1,08 (97,60-99,90)	97,82±3,01 (92,60-99,90)	99,45±0,48 (98,80-99,90)	98,77±0,31 (98,50-99,10)	94,00±7,76 (82,00-99,60)	0,443
Reperfüzyon	5		99,28±0,44 (98,70-99,70)		99,00±1,04 (97,80-99,60)		92,97±11,49 (79,70-99,70)	0,991
	15		98,92±1,21 (96,80-99,70)		99,13±0,69 (98,40-99,90)		97,22±3,24 (92,40-99,60)	0,644
	30		99,30±0,73 (98,00-99,70)		98,65±0,58 (98,10-99,20)		98,78±1,33 (96,80-99,60)	0,206
	60		98,60±1,53 (95,90-99,60)		98,70±0,76 (98,00-99,50)		98,73±0,61 (98,20-99,40)	0,860

**p<0,05; Grup İR-D ile karşılaştırıldığında

Gruplara ait IL-1 β düzeyleri Tablo 11’de verildi. İskemi ve reperfüzyon dönemi sonunda tüm gruplarda IL-1 β düzeylerinde yükselme olduğu saptandı. İskemi dönemi sonunda gruplar arası karşılaştırmada Grup İ-K ile Grup İ-P arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p=0,014), Grup İ-P’de Grup İ-D’ye göre daha fazla yükselme görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

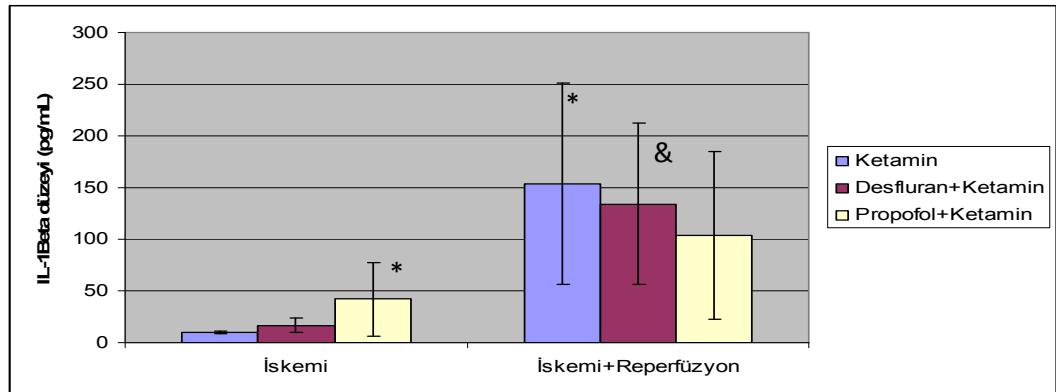
Reperfüzyon dönemi sonunda elde edilen IL-1 β düzeylerinde Grup İR-K ve İR-D’de iskemi dönemine göre anlamlı yükselme gözlemlendi (p=0,016, p=0,009).

Sadece ketamin uygulanan gruplarda iskemi ve reperfüzyon sonu IL-1 β düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardı (p=0,016). Benzer farklılık desfluran+ketamin uygulanan gruplarda da saptandı (p=0,009).

Tablo 11. IL-1 β düzeyleri (pg/mL) [Ort \pm SS, (en az-en çok)]

	Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	P
İL-1B	10,08 \pm 1,38 (8,18-11,11)	153,78 \pm 97,89* (55,62-265,88)	16,85 \pm 7,42 (9,93-29,26)	134,22 \pm 78,57& (50,35-256,51)	41,91 \pm 35,47* (15,20-101,30)	103,88 \pm 81,40 (28,09-235,43)	0,001

*p<0,05; Grup İ-K ile karşılaştırıldığında, &; Grup İ-D ile karşılaştırıldığında



*p<0,05; Grup İ-K ile karşılaştırıldığında, &; Grup İ-D ile karşılaştırıldığında

Şekil 4. IL-1 β düzeyleri

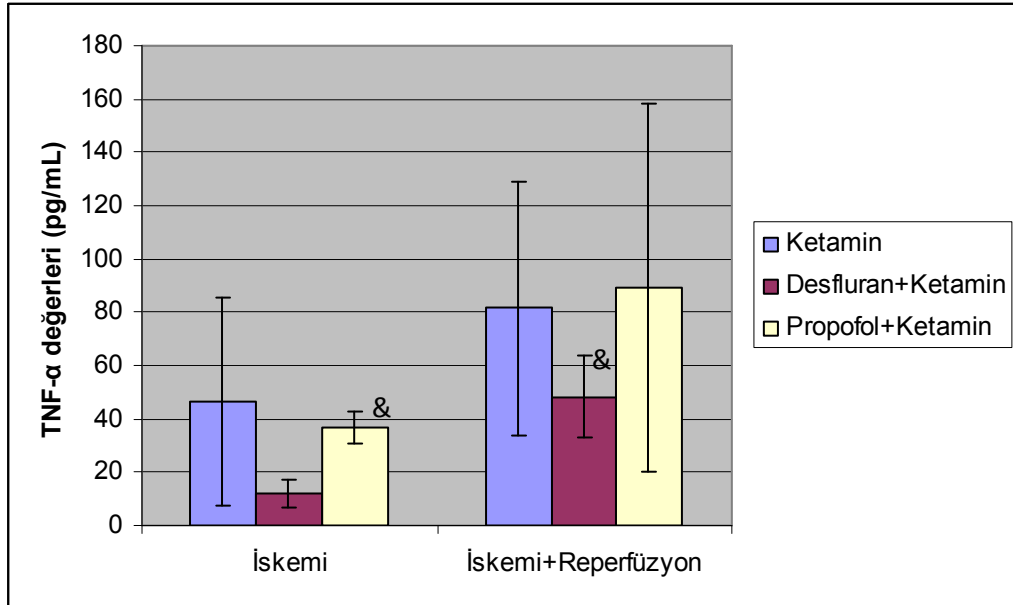
Gruplara ait TNF- α düzeyleri Tablo 12’de verildi. İskemi ve reperfüzyon dönemi sonunda tüm gruplarda TNF- α düzeylerinde yükselme olduğu saptandı. İskemi dönemi sonunda gruplar arası karşılaştırmada Grup İ-P’de Grup İ-D’ye göre TNF- α düzeylerinin belirgin düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (p=0,009).

İskemi ile reperfüzyon sonu TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında desfluran+ketamin gruplarında reperfüzyon sonunda daha belirgin yükselme görüldü (p=0,009).

Tablo 12. TNF- α düzeyleri (pg/mL) [Ort \pm SS, (en az-en çok)]

	Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	p
TNF- α	46,47 \pm 38,67 (11,87-103,32)	81,45 \pm 47,64 (19,41-149,05)	11,96 \pm 5,24 (4,80-18,94)	48,35 \pm 15,54& (28,84-70,32)	37,04 \pm 6,00& (32,61-47,22)	89,27 \pm 69,04 (18,47-188,17)	0,014

&p<0,05; Grup İ-D ile karşılaştırdığında



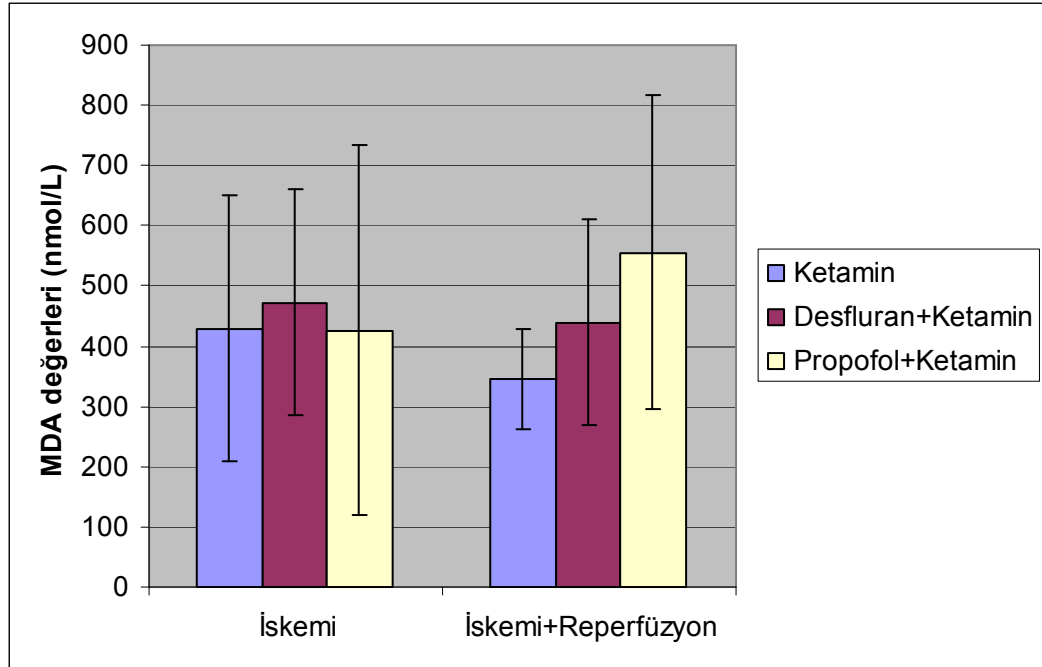
&p<0,05; Grup İ-D ile karşılaştırdığında

Şekil 5. TNF- α düzeyleri

Gruplara ait MDA düzeyleri Tablo 13’de verildi. İskemi ile reperfüzyon sonrası elde edilen değerler gruplar arasında benzerdi (p=0,700).

Tablo 13. MDA düzeyleri (nmol/L) [Ort±SS, (en az-en çok)]

	Grup I-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup I-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup I-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	P
MDA	429,00±220,86 (210-690)	345,00±82,84 (210-435)	472,50±187,55 (255-705)	438,75±171,19 (330-690)	426,60±307,73 (210-963)	556,00±260,08 (135-817)	0,700



Şekil 6. MDA düzeyleri

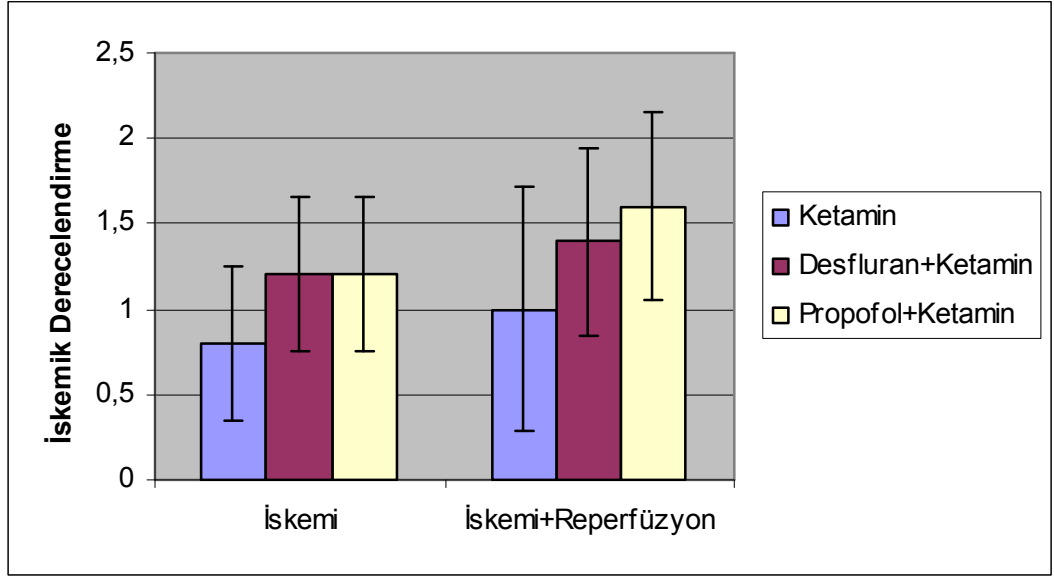
Gruplardan elde edilen KC doku preparatlarının yapılan histopatolojik incelemesinde gruplar arası iskemik hasar benzer bulundu ($p=0,262$).

Aynı preparatlarda polimorfonükleer lökosit sayımı yapıldığında Grup İ-K'da Grup İ-D'ye ve İ-P'ye göre PNL sayısının belirgin derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,009$, $p=0,009$). İR uygulanan gruplarda ise PNL sayıları benzerdi.

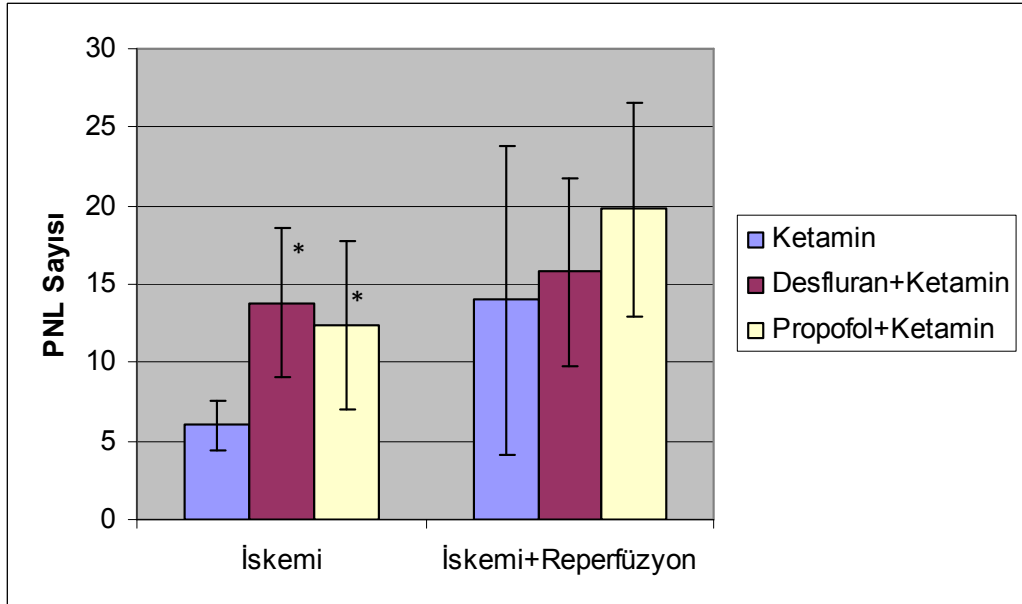
Tablo 14. İskemik Derecelendirme ve PNL verileri [Ort \pm SS, (en az-en çok)]

	Grup İ-K (n=5)	Grup İR-K (n=5)	Grup İ-D (n=5)	Grup İR-D (n=5)	Grup İ-P (n=5)	Grup İR-P (n=5)	P
Derecelendirme	0,80 \pm 0,45 (0-1)	1,00 \pm 0,71 (0-2)	1,20 \pm 0,45 (1-2)	1,40 \pm 0,55 (1-2)	1,20 \pm 0,45 (1-2)	1,60 \pm 0,55 (1-2)	0,262
PNL	6,00 \pm 1,58 (4-8)	14,00 \pm 9,82 (3-30)	13,80 \pm 4,76* (10-22)	15,80 \pm 5,98 (9-23)	12,40 \pm 5,41* (9-22)	19,80 \pm 6,80 (10-27)	0,019

* $p<0,05$; Grup İ-K ile karşılaştırıldığında



Şekil 7. İskemik Derecelendirme



* $p < 0,05$; Grup İ-K ile karşılaştırıldığında

Şekil 8. PNL Sayısı

5. TARTIŞMA

Karaciğerde İR'ye bağlı hasar oluşmasına cerrahi pratikte sıkça karşılaşılmakta ve şiddetli enfeksiyon, travma, şok, organ transplantasyonu gibi durumlarda önemli rol oynamaktadır. İskemi-reperfüzyon; hepatik doku ve hücre yapısında, metabolizmasında hasar oluşturarak karaciğer fonksiyonlarında kayba neden olur. Dolayısıyla İR hasarı; prognozu, cerrahi başarıyı ve hastaların yaşam süresini etkileyen majör faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle İR hasarının mekanizmasının ve kullanılan ajanların bu sürece etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için yapılan birçok çalışmada genellikle rat modelleri kullanılmıştır.

Deneysel olarak rat karaciğerinde iskemi oluşturmada Young ve ark.⁸⁹ *murine modeli*'ni tanımlamışlardır. Buna göre; sol lateral ve mediyan karaciğer loblarının portal dolaşımını sağlayan portal venin ve hepatik arterin atravmatik vasküler klemp kullanarak kan akımını durdurmuşlardır. Biz de çalışmamızda ratlarda hepatik iskemi oluştururken *murine modeli*'ni uygulamayı tercih ettik. Bu parsiyel hepatik iskemi metodu ile eş zamanlı olarak kaudat ve sağ lateral loblarda portal dekompresyon sağlanabileceği için intestinal (mezenterik) venöz konjesyonu da engellemiş olduk.

Hepatik İR sırasında ve sonrasında hepatosellüler hasara neden olan inflamatuvar cevap reaksiyonları aktive olur. Bu senaryoda ROM, nitrojen molekülleri, TNF- α ve IL-1 gibi sitotoksik sitokinlerin önemli rollere sahip oldukları düşünülmektedir⁹⁰.

İmmünregülasyondan sorumlu olan polipeptit yapıdaki sitokinler, bir yandan vücudu hastalıklara karşı korurken, diğer yandan da doku hasarına neden olabilirler. İnflamatuar sitokinlerden IL-1 ve TNF- α doku hasarında ve septik şokta önemli rollere sahip olan mediyatörlerdir. IL-1, inflammatuar cevabın tüm basamaklarında, genellikle TNF- α ile birlikte proinflammatuar rol oynar⁹¹.

Hepatik iskemi sırasında TNF- α düzeyinde görülen artışın, reperfüzyonun geç fazına kadar hem plazmada hem de karaciğer dokusunda saptanabilir düzeyde kaldığı bilinmektedir. Mosher ve ark⁹², parsiyel hepatik iskemi modeli oluşturdukları ratlarda İR'yi takiben plazma TNF- α , makrofaj inflammatuar protein-2 (MIP-2) düzeylerinde belirgin derecede artış olduğunu göstermişler ve bir Kupffer hücre inhibitörü olan gadalinyum klorid kullandıklarında TNF- α , ALT, MIP-2 düzeylerinde ve nötrofil infiltrasyonunda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışma ile Rudiger ve ark⁹³ Kupffer hücrelerinden TNF- α üretimini baskılayan bir ajan olan pentoksifilin kullandıklarında, İR hasarının azaldığını göstermişlerdir. Bir kalsiyum kanal blokörü olan nisoldipin kullanımının da TNF- α düzeyini azaltarak transplantın yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir⁹⁴.

Rat hepatik İR modelinde yapılan bir başka çalışmada TNF- α antikoru kullanıldığında İR'ye karşı koruyucu etki oluşturduğu ve kullanılmayan iskemik grupla karşılaştırıldığında ALT ve MDA düzeylerinin belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir²⁴.

Colletti ve ark⁹⁵, ratlarda hepatik İR'nin TNF- α üretimine ve bu artışın hem hepatik hem de pulmoner hasara neden olduğunu göstermişlerdir. Buna göre

TNF- α sadece lokal değil, aynı zamanda sistemik etki de göstererek diğer organ sistemlerinde de fonksiyonel kayba neden olabilmektedir.

Bu verilerin aksine Pevni ve ark.⁹⁶ tarafından yapılan bir çalışmada ise; iskeminin 120. dk'sında ve reperfüzyonun 30. dk'sında TNF- α düzeyindeki artışı istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada iskemi uygulanmayan uzamış cerrahi (150 dk) modelinde 120. dk'da TNF- α sentez ve salınımlarında artış olduğunu fakat İR grubuyla karşılaştırıldığında bu grupta karaciğer fonksiyon bozukluğunun çok daha az olduğunu bildirilmiş ve TNF- α salınımlarının direkt karaciğer hasarına neden olmadığı öne sürülmüştür.

Bir diğer sitokin olan IL-1'in monosit/makrofajlardaki ve sinüzoidal endoteldeki güçlü aktivasyonunun orta-ciddi derecede doku reddine neden olduğu ve IL-1'in akut cevapta yer aldığı belirtilmiştir⁹⁷. Hoffmann ve ark⁹⁸, karaciğer allogreft rejeksiyonu üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda TNF- α ve IL-1'in rejeksiyonun erken fazında rol aldıklarını göstermişlerdir. Bu verilerin doğrultusunda sitokinlerin spesifik inhibisyonlarının allogreft rejeksiyonunu durdurabileceğini öne sürülmüştür.

Shito ve ark⁹⁹ hepatik İR oluşturdukları ratlarda İR sonrası TNF- α ve IL-1 düzeylerinin yükseldiğini ve IL-1 reseptör blokajının bu iki sitokinin üretimini, doku hasarını ve mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir. Yine benzer bir çalışma ile IL-1 reseptör antagonisti kullandıklarında reperfüzyonun 60. dk'sında IL-1'in neden olduğu SOR üretiminin, lökosit adhezyonunun ve doku hasarının azaldığı gösterilmiştir⁹¹.

Kupffer hücrelerince TNF- α ve IL-1 üretimi, İR sırasında aktifleşen NF- κ B ve Aktifleştirici Protein-1(AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerince düzenlenir. TNF- α mRNA, AP-1 ve NF- κ B düzeyinin karaciğerde reperfüzyondan 60 dk sonra arttığı ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılan ratlarda gösterilmiştir¹⁰⁰.

Ratlarda orta serebral arter oklüze edilerek oluşturulan beyin İR hasarı modelinde hasar oluşturulan hemisferde NF- κ B'nin reperfüzyondan 1 saat sonra orta düzeyde arttığı monoklonal antikolar kullanılarak gösterilmiştir. NF- κ B aktivasyonundan sonra IL-1 β (24 saatte 12 kat), IL-6 (6 saatte 25 kat), ISAM-1 (24 saatte 4 kat) ve TNF- α mRNA (6 saatte 5 kat) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüş ve NF- κ B yolağının, beyin İR hasarında sitokinlerin rol aldığı inflamatuvar cevabın başlatılmasının temelini oluşturduğu ispatlanmıştır¹⁰¹. Bu nedenle İR sırasında oluşan NF- κ B yolağının aktivasyonunu durdurmak bize İR hasarını azaltabileceğini düşündürmektedir.

Kiemer ve ark.⁹⁰ İR oluşturdukları rat karaciğerinde reperfüzyondan 45 dk sonra NF- κ B DNA bağlanma aktivitesinde artış olduğunu göstermişlerdir. Bir kardiyovasküler kaynaklı hormon olan Atriyal Natriüretik Peptit (ANP) uyguladıkları grupta NF- κ B DNA bağlanma aktivitesinde, AP-1 aktivitesinde ve TNF- α mRNA düzeyinde belirgin azalma olduğunu rapor etmişlerdir.

Biz de; çalışmamızda iskemi ile 4 saatlik reperfüzyon dönemi sonrasında TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin her üç ajan grubunda da yükseldiğini gördük. İnflamatuvar reaksiyonların başlangıcını oluşturan bu iki sitokinin reperfüzyon döneminde de yükselme göstermesi, reperfüzyonda İR hasarının daha şiddetli

şekilde devam ettiğini düşündürmektedir. Bu yüzden bu sitokinlerin salınımının durdurulmasının ya da azaltılmasının İR'nin oluşturduğu hasarın azaltılmasında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda kullanılan volatil anesteziğin 1.0 minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değerleri birbirinden farklılık göstermektedir. Volatil anesteziğin ajanlardan biri olan desfluran için bu değer bazı çalışmalarda % 5.7, bazılarında ise % 6.0 veya % 6.7 olarak bildirilmiştir¹⁰²⁻¹⁰⁷. Çalışmamızda kullandığımız vapoizörde ondalık miktar ayarı yapılamadığı için 1.0 MAK desfluran için % 6.0 değerini uyguladık.

Güçlü inflamasyon modülatörleri olarak bilinen volatil anesteziğin¹⁰⁸, İR hasarı ve inflamatuvar kaskadını modüle ettiği kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek dokusu üzerinde yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır^{106,108-115}.

Volatil anesteziğin organ koruma mekanizmaları tam olarak bilinmemesine rağmen, kalbi protein kinaz, adenosin reseptörü ve ATP-bağımlı K⁺ (K⁺-ATP) kanalları aracılığıyla koruduğuna inanılmaktadır¹¹⁶. Bazı çalışmalara göre ise, volatil anesteziğin kalp ve akciğerleri antiinflamatuvar etkileriyle korurlarken; renal İR hasarından korunma, Gi ve protein kinaz C aracılığıyla, adenosin üzerinden böbrek koruma sinyali ile olmaktadır. Fakat K⁺-ATP kanalları volatil anesteziğin böbreğin korunmasında rol oynamamaktadır^{106,113,117}.

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda desfluran, halotan, izofluran ve sevofluran ile oluşturulan ön koşullamanın İR'ye karşı doku koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir¹¹⁸⁻¹²⁰. Lee ve ark¹⁰⁶, desfluran, halotan, izofluran ve sevofluran kullanımının *in vivo* renal İR hasarı üzerindeki etkilerini

incelediklerinde; hepsinin renal İR hasarında koruyucu etkisi olduğunu ve bu ajanlar içerisinde renal korunmada en az etkisi olan ajanın desfluran olduğunu belirtmişlerdir.

Desfluranın kardiyoprotektif etkisini araştırmak amacıyla Toller ve ark¹²¹ kardiyak İR uyguladıkları köpeklerde desfluran ile ön koşullamanın miyokardiyal enfarkt alanını azalttığını ve bunun hem sarkollemmal hem de mitokondriyal K-ATP kanallarının aktivasyonuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

İnsan umbilikal ven hücrelerine desfluran ile ön koşullama uygulamanın, TNF- α 'nın uyardığı adhezyon moleküllerinin (ISAM-1, VHAM-1 ve E-selektin) ekspresyonunu ve sonrasında nötrofillerin hücrelere yapışmasını inhibe ettiği gösterilmiştir¹²². Fosforilasyonu ile NF- κ B'den kopan IKB miktarını da araştırdıklarında desfluran ile önkoşullama yapılan grupta IKB fosforilasyonunda %86,1 azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak, hücre yüzeyindeki TNF- α reseptörü-1 ekspresyonundaki artışı engelleyici bir etkiye sahip değildir. Yani TNF- α reseptörü-1'in etkilediği NF- κ B yolağını desfluranın inhibe etmediği düşünülmektedir⁵.

Biz de desfluran uyguladığımızda, TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde iskemik faza göre anlamlı bir yükselme oluşturduğunu, ancak pik TNF- α düzeylerinin propofol ve ketamine göre en düşük, pik IL-1 β düzeylerinin ise ketamine göre daha düşük düzeylerde olduğunu gözlemledik. Desfluran kullanımının neden olduğu TNF- α düzeylerinin daha düşük seviyelerde olması ile, İR hasarının temelini oluşturan, TNF- α 'nın indüklediği inflamatuvar yolların aktivasyonu,

sekonder organ hasarı gibi bir dizi olayın daha minimal seyredeceğini düşünürüz.

Bir antioksidan vitamin olan E vitamini (α -tokoferol), SOR'lerle etkileşerek lipid peroksidasyonunu durdurur. Yapılan deneysel araştırmalar sonucunda iskemi öncesi α -tokoferol uygulamasının böbrek, karaciğer ve pankreas dokusunda İR hasarını azalttığını gösterilmiştir¹²³.

Lee ve ark¹²⁴ reperfüzyondan 5 saat sonra serum ALT düzeyinde belirgin artış saptamışlardır. α -tokoferol ile işlem yaptıkları grupta İR sonrası çok az miktarda hepatosellüler hasar gözlemlenmişler ve bunu α -tokoferol'ün antioksidan etkisine bağlamışlardır. Bu araştırmalardaki sonuçlara benzer şekilde Taha ve ark¹²⁵'nin benzer model üzerinde yaptıkları çalışmaya göre; α -tokoferol uyguladıkları ve uygulamadıkları iki grup arasında serum AST artışları arasında anlamlı bir farklılık bulmazken, ALT ve LDH düzeylerindeki artışta α -tokoferol uygulanan grupta belirgin azalma saptamışlardır. Buna göre α -tokoferol'ün ratlarda hepatik İR hasarı üzerinde hem biyokimyasal (serum hepatik enzimleri üzerinde) ve hem de doku histolojisinde yararlı etkileri bulunduğu düşünülmektedir.

Bir intravenöz anestezi ajanı olan 2,6-diizopropilfenol yapısındaki propofolün fenol hidroksil grubunun bütülen hidroksitoluen (BHT) ve E vitamini gibi diğer radikal temizleyicilerle ortak olması ve kimyasal olarak benzer olmaları, propofolün de radikal temizleyici özelliğinin olabileceğini düşündürmektedir. Plazmada çok düşük miktarlarda bulunsan bile hücre membranının lipofilik bölgelerini oksidan strese karşı koruyabilen E vitamininin

doku konsantrasyonunun artması için uzun süre geçmesi gerekir. Propofol yüksek lipid çözünürlüğe sahip bir ajan olduğundan kısa süreli uygulansa bile lipofilik membranlarda birikerek dokuların antioksidan savunmasını artırabilmektedir. Deneysel koşullarda, propofolün E vitaminine benzer şekilde molekül başına iki radikal temizlediği ileri sürülmüştür⁷⁴.

Propofolün hem in vivo hem de in vitro birçok çalışmaya göre birçok dokuda lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etkisi olduğu düşünülmektedir^{126,127}. Bunlardan birinde propofolün, rat karaciğer mitokondrisinde, mikrozomlarında ve beyin sinaptozomlarında oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir⁸⁰. Fare beyin homojenatlarında kainik asit, hidrojen peroksit ve ferröz amonyum sülfat kullanılarak oluşturulan lipid peroksidasyonunu propofolün her üç grupta da mükemmel derecede inhibe ettiği gösterilmiş ve nöroprotektif bir ajan olduğu düşünülmüştür¹²⁸.

Bir başka çalışmada, Gülçin ve ark¹²⁹, in vitro koşullarda propofolün farklı konsantrasyonlarda (25, 50, 75 µg/mL) antioksidan etkisini ve oluşan radikalleri temizleyici aktivitesini altı farklı antioksidan test kullanarak araştırmışlar ve etki potensini bütüllemiş hidroksiyanizol (BHA), BHT ve α -tokoferol ile kıyaslamışlardır. Propofolün tüm konsantrasyonlarda güçlü ve efektif antioksidan aktivitesi olduğunu göstermişler, artan konsantrasyonlarla ilişkili olarak antioksidan etkisinde de artış olduğunu ve BHA, BHT ve α -tokoferole göre daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiğini, lipid peroksidasyonunu daha yüksek oranda inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Buna göre

propofolün güçlü bir lipid peroksidasyon inhibitörü, metal şelatörü, hidrojen peroksit, süperoksit ve serbest radikalleri temizleyicisi olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde Murphy ve ark¹³⁰, rat karaciğer mikrozomlarında propofol anestezisinin E vitaminindeki radikal temizleyici etkiye benzer bir aktivitesinin olup olmadığını araştırmışlardır. Daha önce in vitro koşullarda antioksidan etkinliği gösterilmiş olan propofolün anestezi dozlarının, Fe⁺⁺ aracılı lipid peroksidasyonuna karşı karaciğer mikrozomlarının direncini artırdığı gösterilmiştir. Bolus dozda en yüksek olan bu etkinin, 60 dakikalık sürekli infüzyonla daha az belirgin olduğu belirtilmiştir.

Yine bir başka in vitro çalışmada, De La Cruz ve ark⁸ ratlardan elde ettikleri beyin, karaciğer, akciğer, böbrek, kalp ve aorta dokularında propofolün lipid peroksit formasyonu ve glutatyon antioksidan sistemi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Propofolün 10⁻⁶ – 10⁻⁵ M konsantrasyonlarında tüm dokularda lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu durumda genel anestezi sırasındaki plazma propofol konsantrasyonları (3-5 x 10⁻⁵ M) lipid peroksidasyonu açısından koruyucu etki göstermeye yetmektedir. Ayrıca propofolün hücre içi GSH miktarını artırdığı, böylece oksidatif strese karşı dokuları koruyucu etkiye sahip olduğu ve rat karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonunun inhibisyonunda GSH ile sinerjistik aktivite gösterdikleri belirtilmiştir^{131,132}. Aldemir ve ark⁷⁷ turnike uygulanan diz artroplastisinde ve Murphy ve ark¹³⁰ rat KC mikrozomlarında yaptıkları çalışmaların sonucunda da benzer şekilde anestezi konsantrasyonda propofolün koruyucu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.

Yine De La Cruz ve ark¹³³, başka bir çalışmada farklı dozlarda (50, 150, 300 x 10⁻⁶ M) propofol uygulamasının rat beyin İR modeli üzerinde tüm dozlarda sırasıyla artan miktarlarda ve yine İR oluşturulmuş ratlarda propofol infüzyonunun (10 - 20 mg/kg/sa) doz artışı ile korele olarak kardiyoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmalar, propofolün oksidatif strese karşı koruyucu etkisinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir.

Propofol, doku İR hasarına bağlı gelişen inflamatuvar sitokin cevabında artış gösteren sitokin düzeylerinde değişiklik oluşturur. Endotoksemide propofol uygulamasının sitokin cevabını (TNF- α , IL-6 ve IL-10) azalttığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir^{64,65}. Benzer şekilde sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada periferik mononükleer hücrelerde lipopolisakkarit ile uyarılan IL-6 ve IL-10 üretimine propofol, tiyopental, ketamin ve midazolamın etkisi araştırıldığında propofolün 0.5, 5.0, ve 50 μ g/mL dozlarında hem IL-6 hem de IL-10 üretimini inhibe ettiği, IL-6 üretiminin inhibisyonunun IL-10'dan daha fazla olduğu ve propofolün klinikte sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür¹³⁴. Ayrıca, Takemoto¹³⁵ da endotoksemik ratlar üzerindeki çalışmasında propofol uygulamasının hem TNF- α hem de IL-6 artışını inhibe ettiğini bildirmiştir.

Karaciğerin primer İR hasarının yanı sıra, karaciğer dışı organların İR hasarı sırasında da yine karaciğerin ilk etkilenen sekonder organ olduğu belirtilmektedir. Kaplan ve ark¹³⁶, intestinal İR oluşturdukları ratlarda eş zamanlı olarak KC'nin de oluşan inflamatuvar cevaba katıldığını ve KC hasarının oluştuğunu bildirmişlerdir. Propofol infüzyonu (20 ve 30 mg/kg/sa) uyguladıkları

gruplarda MDA düzeyinin etkili bir şekilde stabilize olduğunu ve hem intestinal hem de KC doku hasar skorunda azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca, propofol uygulamasının in vivo intestinal İR sırasında KC’de oluşan sitokin cevabını da inhibe ettiği sonucuna varılmış ve propofol grubunda TNF- α ve IL-6 düzeylerinde tiyopental uyguladıkları gruplara göre daha az artış olmuştur.

Propofolün İR hasarına karşı koruyucu etkisi doz bağımlı olarak değişiklik gösterirken, bu koruyucu etki eş dozlarda farklı dokularda farklı derecelerde gözlenmektedir. Dokular arasındaki bu farklılık muhtemelen dokulara özgü hassasiyetteki genetik farklılıktan kaynaklanmaktadır. Karaciğer, propofolün koruyucu etkisine duyarlı bir dokudur. Runzer ve ark¹²⁷ propofolün farklı dokulardaki koruyuculuk derecesini karşılaştırdıkları çalışmalarının sonucuna göre bu sıralama KC>böbrek>kalp>akciğer olarak şekillenmiştir.

Chan ve ark¹³⁷, ratlarda hepatik İR modeli oluşturarak sekonder organ hasarı için akciğer fonksiyonlarını değerlendirmişler ve anestezik amaçlı uyguladıkları pentobarbital (5 mg/kg/sa) ve propofol (25 mg/kg/sa) infüzyonunun İR hasarı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Hepatik İR sırasında KC hasarının, akciğer direncine ve akciğer ödeme neden olduğunu göstermişlerdir. Propofol infüzyonu hepatik reperfüzyon nedeniyle oluşan ROM’leri ve lipid peroksidasyonunu azaltarak pulmoner etkileri azaltırken, pentobarbital grubunda pulmoner ödem oluşumunun devam ettiğini gözlemlemişlerdir.

Propofolün KC üzerindeki antioksidan etkisini destekleyen tüm bu çalışmaların aksine, yüksek doz asetaminofen (3,5 g/kg) ile KC’de fatal fulminan hepatik yetmezliğe neden olabilen sentrilobüler nekroz oluşturulan ratlara

asetaminofen uygulamasından 1 dk önce intraperitoneal propofol (60 mg/kg) uygulandığında, oksidatif stres markırlarında (MDA, glutatyon-S-transferaz aktivitesi, kolesterol/HDL-kollesterol fraksiyonu) belirgin azalma gözlenirken, KC hasarı (AST, ALT, Alkalen fosfataz) ve rejenerasyon ([³H] timidinin KC DNA'sındaki oranı, KC timidin kinaz enzim atktivitesi, hepatosit mitotik indeksi) markırlarında istatistiksel olarak belirgin bir azalma olmamıştır. Bu nedenle, propofolün tüm hepatik oksidatif stres markırlarında azalmaya neden olmasına rağmen nekroz veya apopitozis indikatörleri üzerinde her hangi bir yararlı etkisi olmadığı ve asetaminofen intoksikasyonunun neden olduğu KC hasarında propofolün etkisiz olduğu farklı bir mekanizma ile gerçekleştiği düşünülmüştür¹³⁸.

Yine benzer şekilde Shimono ve ark¹³⁹ İR uyguladıkları rat KC doku parçaları üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada İR'nin neden olduğu değişiklikler üzerinde propofolün koruyucu etkisi olmadığını öne sürmüşlerdir. Bunun nedeni olarak da, propofolün ve lipid içeriğinin metabolize edildiği temel organ KC olduğundan propofolün metabolize edilmesi ile propofol konsantrasyonu azalmadığı için ve İR'ye bağlı hepatik ATP düzeyi de azaldığından koruyucu olduğu düşünülen propofolün KC İR hasarına karşı koruyucu olmadığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda propofolün içeriğindeki lipid, metabolize olarak intrasellüler serbest yağ asitleri artar ve hücre membran bozulmayı tetikleyerek bir hepatotoksik ajan gibi davranır ve hücre hasarına neden olur. Kalp, beyin, akciğerler ve intestinal dokularda propofol metabolizma kapasitesi sınırlı olduğu için iskemi sırasında propofol konsantrasyonu stabil kalabilmekte ve koruyucu

etki oluşturabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, hepatik tümör rezeksiyonu ve KC transplantasyonu gibi KC kan akımının geçici olarak kesintiye uğratıldığı cerrahilerde propofolün ilk seçenek anestezi ajanı olamayacağı bildirilmiştir¹³⁹.

Çalışmamızda, propofol uyguladığımız ratlarda hem TNF- α hem de IL-1 β düzeylerinde reperfüzyon döneminde iskemi dönemine göre yükselme görsek de bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pik TNF- α düzeylerine reperfüzyon döneminde propofol uygulanan grupta ulaşıldı, fakat diğer ajanlarla karşılaştırıldığında bu yüksek değer de anlamlı bulunmadı.

Bizim çalışmamıza benzer ajanlar olarak desfluran ve propofol-remifentanil (TİVA)'in uygulandığı bir çalışmada, sağ hepatektomi cerrahisi sonrasında yaşayan donörlerde postoperatif renal ve hepatik fonksiyonlara etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, AST ve ALT düzeyleri her iki grupta benzer derecede artış göstermesine rağmen TİVA grubunda KC hasarı ile ilişkili olduğunu bildiğimiz total bilirubin düzeyi ve İNR (international normalized ratio) daha yüksek gözlenmiştir. Ayrıca, TİVA grubunda kreatinin düzeyi yüksek ve glomerüler filtrasyon hızı daha düşüktür. Bu sonuçlara dayanarak, KC transplantasyonu sırasında desfluran kullanımının daha doğru bir tercih olacağı belirtilmiştir⁴.

İskeminin sonunda Grup İ-P'de İ-D'ye göre TNF- α düzeylerinin, İ-K'ya göre de IL-1 β düzeylerinin anlamlı yüksek olması, hepatik İR oluşturulan cerrahi işlemlerde her ne kadar bize desfluranın kullanılmasının daha doğru olduğunu düşündürse de; kesin bir yargıya varılabilmesi için daha fazla denek sayılı çalışmalara gerek duyulduğu kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışmanın sonucunda;

1. Reperfüzyon sonunda, iskemi sonrasında göre inflamatuvar sitokinlerin düzeyinin artmaya devam ettiği görüldü.
2. Klinik dozlarda ratlara uygulanan desfluranın İR'ye bağlı oluşan TNF- α düzeylerindeki yükselmeyi propofole nazaran daha fazla önlediği gösterildi ($p<0,05$).
3. MDA düzeyleri ve iskemik derecelendirme her iki ajan için de benzer ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu.
4. PNL sayısının, iskemi sonunda hem desfluran hem de propofol grubunda daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$).
5. Hepatik İR oluşturulan cerrahi modellerinde TNF- α düzeylerine etkisinden dolayı desfluran daha uygun bir ajan gibi görünmesine karşın; desfluranın IL-1 β düzeylerine etkisinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmaması nedeniyle, net bir yargıya varılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmanın yapılmasının gerekli olduğunu düşündürdü.

7. KAYNAKLAR

1. Xu SQ, Li YH, Hu SH, Chen K, Dong LY. Effects of Wy14643 on hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *World J Gastroenterol* 2008;14:6936-42.
2. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield E, Ortega-Salgado JA, Pina E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2008;147:153-9.
3. Arslan M, Kurtipek O, Dogan AT, Unal Y, Kizil Y, Nurlu N, et al. Comparison of effects of anaesthesia with desflurane and enflurane on liver function. *Singapore Med J* 2009;50:73-7.
4. Ko JS, Gwak MS, Choi SJ, Kim GS, Kim JA, Yang M, et al. The effects of desflurane and propofol-remifentanil on postoperative hepatic and renal functions after right hepatectomy in liver donors. *Liver Transpl* 2008;14:1150-8.
5. Li Y, Zhang X, Zhu B, Xue Z. Desflurane preconditioning inhibits endothelial nuclear factor- κ -B activation by targeting the proximal end of tumor necrosis factor- α signaling. *Anesth Analg* 2008;106:1473-9.
6. White PF and Romero G. Nonopioid intravenous anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2006:334-352.
7. de Groot H, Rauwen U. Ischemia-Reperfusion Injury: Processes in Pathogenetic Networks: A Review. *Transplant Proc* 2007;39:481-4.

8. De La Cruz JP, Sedeno G, Carmona JA, Sanchez de la Cuesta F. *The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stres in the rat. Anesth Analg* 1998;87:1141-6.
9. Grace PA. *Ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg* 1994;81:637-47
10. Collard CD and Gelman S. *Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. Anesthesiology* 2001;94:1133-8.
11. Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, Granger DN, Taylor SM. *The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. Shock* 2004;21:401-9.
12. Toledo-Pereyra LH, Simmons RL, Najarian JS. *Protection of the ischemic liver by donor pretreatment before transplantation. Am J Surg* 1975;129:513-7.
13. Jaeschke H, Farhood A, Smith CW. *Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo. FASEB J* 1990;4:3355-9.
14. Jaeschke H and Farhood A. *Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. Am J Physiol* 1991;260(3 Pt 1):355-62.
15. Jaeschke H, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ. *Superoxide generation by Kupffer cells and priming of neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia. Free Radic Res Commun* 1991;15:277-84.
16. Jaeschke H. *Chemokines, neutrophils, and inflammatory liver injury. Schock* 1996;6:403-4.
17. Jaeschke H, Farhood A, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ. *Complement acitivates Kupffer cells and neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia. Am J Physiol* 1993;264(4 Pt 1):801-9.

18. Arumugam TV, Woodruff TM, Stocks SZ, Proctor LM, Pollitt S, Shiels IA, et al. Protective effect of a human C5a receptor antagonist against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *J Hepatol* 2004;40:934-41.
19. Koo A, Kamatsu H, Tao G, Inoue M, Guth PH, Kaplowitz N. Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after ischemia-reperfusion: evidence for a role for superoxide anion. *Hepatology* 1992;15:507-14.
20. Scoazec JY, Durand F, Degott C, Delautier D, Bernuau J, Belghiti J, et al. Expression of cytokine-dependent adhesion molecules in postreperfusion biopsy specimens of liver allografts. *Gastroenterology* 1994;107:1094-102.
21. Nakano H, Kuzume M, Namatame K, Yamaguchi M, Kumada K. Efficacy of intraportal injection of anti-ICAM-1 monoclonal antibody against liver cell injury following warm ischemia in the rat. *Am J Surg* 1995;170:64-6.
22. Girn HR, Ahilathirunayagam S, Mavor AI, Homer-Vanniasinkam S. Reperfusion Syndrome: Cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc Endovascular Surg* 2007;41:177-93.
23. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003;10:45-65.
24. Yang YL, Li PJ, Xu XP, Dou KF, Yue SQ, Li KZ. Protective effects of tumor necrosis factor alpha antibody and ulinastatin on liver reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2004;10:3161-4.
25. Sen R and Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986;46:705-6.

26. Sen R and Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986;47:921-8.
27. Senfleben U and Karin M. The IKK/ NF- kappa B pathway. *Crit Care Med* 2002;30 Suppl 1:15-26.
28. Wu YJ, Ling Q, Zhou XH, Wang Y, Xie HY, Yu JR, et al. Urinary trypsin inhibitor attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by reducing nuclear factor-kappa B activation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8:53-8.
29. Arii S, Teramoto K, Kawamura T. Current progress in the understanding of and therapeutic strategies for ischemia and reperfusion injury of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:189-94.
30. Arumugam TV, Magnus T, Woodruff TM, Proctor LM, Shiels IA, Taylor SM. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clin Chim Acta* 2006;374:33-45.
31. Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol* 1990;68:989-98.
32. Cheeseman KH and Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-93.
33. Cadenas E. Mechanisms of antioxidant action. In: Tomris Özben, editor. *Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants*. New York: Plenum Press, 1998;237-251.
34. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. *Surgery* 1983;94:415-22.

35. Andreoli SP. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1991;5:733-42.
36. Freeman BA and Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-26.
37. Rangan U and Bulkley GB. Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. *Br Med Bull* 1993;49:700-18.
38. Erden M . Serbest radikaller. *T. Klin.Tıp Bilimleri Dergisi* 1992;12:201-7.
39. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Sci* 1991;48:301-9.
40. Sakamoto H, Corcoran TB, Laffey JG, Shorten GD. Isoprostanes--markers of ischaemia reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:550-9.
41. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M.. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stres-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160:1-40.
42. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992;38:66-70.
43. Barber DA and Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm* 1994;NS34:26-35.
44. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* I.Ed Mimoza Yayınları. Konya 1995.
45. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.

46. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J* 1990;265:659-65 .
47. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004.
48. Ebert T.J. *Inhalation Anesthesia*. In: Barash Paul G,ed. *Clinical Anesthesia*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 801-82.
49. Brockwell RC, Andrews JJ. *Inhaled anesthetic delivery systems*. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia Vol 1*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009;667-718.
50. Erhan ÖL. *İnhalasyon anestezikleri ve uygulamaları*. In:Tüzüner F, editor. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. 1st ed. Ankara, 2010;157-181.
51. Morgan G, Mikhail M, Murray M. *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies Inc; 2002;435-59.
52. Elar Z. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3 ed. İstanbul:Logos Yayıncılık Tic AŞ; 1997;128-38.
53. Martin JL. *Inhaled anesthetic: Metabolism & Toxicity*. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia Vol 1*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone,2009;633-666.
54. Pagel PS, Farber NE, Pratt Jr PF, Warltier DC. *Cardiovascular Pharmacology*. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia Vol 1*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone,2009;595-632.
55. O'Keeffe NJ and Healy TE. *The role of new anesthetic agents*. *Pharmacol Ther* 1999;84:233-48.
56. Aun CS. *New i.v. agents*. *Br J Anaesth* 1999;83(1):29-41.

57. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Nonopioid Anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Vol 1.6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 318-32.
58. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992;68:183-6.
59. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, Deitch RD Jr, Link L. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth Analg* 1993;77:1008-11.
60. Rasmussen PA, Yang Y, Rutecki PA. Propofol inhibits epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Epilepsy Res* 1996;25:169-75.
61. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia Vol 1*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009; 719-768.
62. Krumholz W, Endrass J, Hempelmann G. Propofol inhibits phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Can J Anaesth* 1994;41(5 Pt 1):446-9.
63. Galley HF and Webster NR. Effects of propofol and thiopentone on the immune response. *Anaesthesia* 1997;52:921-3.
64. Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, Ohta K, Kobayashi T. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 2000;28:1101-6.

65. Taniguchi T, Kanakura H, Yamamoto K. Effects of posttreatment with propofol on mortality and cytokine responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* 2002;30:904-7.
66. Gao J, Zeng BX, Zhou LJ, Yuan SY. Protective effects of early treatment with propofol on endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Br J Anaesth* 2004;92:277-9.
67. Loop T, Liu Z, Humar M, Hoetzel A, Benzing A, Pahl HL, et al. Thiopental inhibits the activation of nuclear factor kappaB. *Anesthesiology* 2002; 96:1202-13.
68. Nagata T, Kansha M, Irita K, Takahashi S. Propofol inhibits FMLP-stimulated phosphorylation of p42 mitogen-activated protein kinase and chemotaxis in human neutrophils. *Br J Anaesth* 2001;86:853-8.
69. Pirttikangas CO, Salo M, Riutta A, Perttila J, Peltola O, Kirvela O. Effects of propofol and intralipid on immune response and prostaglandin E2 production. *Anaesthesia* 1995;50:317-21.
70. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. *Anaesthesia* 1997; 52:341-4.
71. Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology* 1998;89:1218-27.

72. Hoff G, Bauer I, Larsen B, Bauer M. Modulation of endotoxin-stimulated TNF-alpha gene expression by ketamine and propofol in cultured human whole blood. *Anaesthesist* 2001;50:494-9.
73. Gülçin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem Pharm Bull* 2004;53:281-5.
74. 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.
75. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;129:163-9.
76. Kahraman S, Kiliç K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997;78:279-81.
77. Aldemir O, Celebi H, Cevik C, Duzgun E. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1221-5.
78. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, de la Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999;89:1050-5.
79. Dikmen B, Erk G, Et G, Köş T, Horasanlı E, Kılıcı O, et al. Propofol/remifentanil anestezisi ile sevofluran anestezisinin insan

- eritrositleri üzerindeki oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005;3:15-20.*
80. *Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. Pharmacol Toxicol 1991; 69:75-7.*
81. *Özköse Z, Menteş BB, Görgül A. Deney Hayvanlarında Anestezi. 1998;80.*
82. *Drachman RH, Root RK, Wood WB Jr. Studies on the effect of experimental nonketotic diabetes mellitus on antibacterial defense. J Exp Med 1996;124:227-40.*
83. *Hsu CC and Lai SC. Matrix metalloproteinase-2,-9 and -13 are involved in fibronectin degradation of rat lung granulomatous fibrosis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. Int J Exp Pathol 2007; 88:437-43.*
84. *Horiuchi N, Suda T, Sasaki S, Takahashi H, Shimazawa E, Ogata E. Absence of regulatory effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on 25-hydroxyvitamin D metabolism in rats constantly infused with parathyroid hormone. Biochem Biophys Res Commun 1976;73:869-75.*
85. *Sukov W and Barth DS. Three-dimensional analysis of spontaneous and thalamically evoked gamma oscillations in auditory cortex. J Neurophysiol 1998;79:2875-84.*
86. *Online Medical Dictionary. 2007;12-1.*
87. *Harlan Spraque-Dawley. 2007;12-5.*
88. *Onbaşılar İ. Laboratuvar hayvanlarının anatomisi. In: Cantürk NZ, Sayek İ, editörs. Cerrahi araştırma. İstanbul, 2005;192-5.*

89. Young CS, Palma JM, Mosher BD, Harkema J, Naylor DF, Dean RE, et al. *Hepatic ischemia/reperfusion injury in P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 double-mutant mice. Am Surg* 2001;67:737-44.
90. Kiemer AK, Vollmar AM, Bizler M, Gerwing T, Gerbes AL. *Atrial natriuretic peptide reduces expression of TNF-alpha mRNA during reperfusion of the rat liver upon decreased activation of NF-kappaB and AP-1. J Hepatol* 2000;33:236-46.
91. Shirasugi N, Wakabayashi G, Shimazu M, Oshima A, Shito M, Kawachi S, et al. *Up-regulation of oxygen-derived free radicals by interleukin-1 in hepatic ischemia/reperfusion injury. Transplantation* 1997;64:1398-403.
92. Mosher B, Dean R, Harkema J, Remick D, Palma J, Crockett E. *Inhibition of Kupffer cells reduced CXC chemokine production and liver injury. J Surg Res* 2001;99:201-10.
93. Rüdiger HA and Clavien P. *Tumor necrosis factor alpha, but not Fas, mediates hepatocellular apoptosis in the murine ischemic liver. Gastroenterology* 2002;122:202-10.
94. Takei Y, Marzi I, Kauffman FC, Currin RT, Lemasters JJ, Thurman RG. *Increase in survival time of liver transplants by protease inhibitors and a calcium channel blocker, nisoldipine. Transplantation* 1990;50:14-20.
95. Colletti LM, Remick DG, Burtch GD, Kunkel SL, Strieter RM, Campbell DA Jr. *Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. J Clin Invest* 1990;85:1936-43.

96. Pevni D, Frolkis I, Schwartz I, Chernichovski T, Kramer A, et al. *New evidence for the role of TNF-alpha in liver ischaemic/reperfusion injury. Eur J Clin Invest* 2008;38:649-55.
97. Kiuchi T, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Nahsan B, Deiwick A, Wonigeit K, et al. *Background and prognostic implications of perireperfusion tissue injuries in human liver transplants: a panel histochemical study. Transplantation* 1998;66:737-47.
98. Hoffmann MW, Wonigeit K, Steinhoff G, Herzbeck H, Flad HD, Pichlmayr R. *Production of cytokines (TNF-alpha, IL-1-beta) and endothelial cell activation in human liver allograft rejection. Transplantation* 1993;55:329-35.
99. Shito M, Wakabayashi G, Ueda M, Shimazu M, Shirasugi N, Endo M, et al. *Interleukin 1 receptor blockade tumor necrosis factor production, tissue injury, and mortality after hepatic ischemia-reperfusion in the rat. Transplantation* 1997;63:143-8.
100. Bradham CA, Stachlewitz RF, Gao W, Qian T, Jayadev S, Jenkins G, et al. *Reperfusion after liver transplantation in rats differentially activates the mitogen-activated protein kinases. Hepatology* 1997;25:1128-35.
101. Berti R, Williams AJ, Moffett JR, Hale SL, Velarde LC, Elliott PJ, et al. *Quantitative real-time RT-PCR analysis of inflammatory gene expression associated with ischemia-reperfusion brain injury. J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1068-79.

102. Haelewyn B, Zhu L, Hanouz JL, Persehaye E, Roussel S, Ducouret P, et al. *Cardioprotective effects of desflurane: effect of timing and duration of administration in rat myocardium. Br J Anaesth 2004;92:552-7.*
103. Tsai SK, Lin SM, Hung WC, Mok MS, Chih CL, Huang SS. *The effect of desflurane on ameliorating cerebral infarction in rats subjected to focal cerebral ischemia-reperfusion injury. Life Sci 2004;74:2541-9.*
104. Zhang B, Wei X, Cui X, Zhou H, Ding W, Li W. *Desflurane affords greater protection than halothane in the function of mitochondria against forebrain ischemia reperfusion injury in rats. Anesth Analg 2008;106:1242-9.*
105. Arslan M, Ozkose Z, Akyol G, Barit G. *The age- and gender-dependent effects of desflurane and sevoflurane on rat liver. Exp Toxicol Pathol 2010;62:35-43.*
106. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. *Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. Anesthesiology 2004;101:1313-24.*
107. Obal D, Rascher K, Favoccia C, Dettwiler S, Schlack W. *Post-conditioning by a short administration of desflurane reduced renal reperfusion injury after differing of ischemia times in rats. Br J Anaesth 2006;97:783-91.*
108. Lee HT, Emala CW, Joo JD, Kim M. *Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. Shock 2007;27:373-9.*

109. Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF, Gerlach E, et al. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 1997;86:188-95.
110. Heindl B, Reichle FM, Zahler S, Conzen PF, Becker BF. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* 1999;91:521-30.
111. Shayevitz JR, Rodriguez JL, Gilligan L, Johnson KJ, Tait AR. Volatile anesthetic modulation of lung injury and outcome in a murine model of multiple organ dysfunction syndrome. *Shock* 1995;4:61-7.
112. Liu R, Ishibe Y, Ueda M, Hang Y. Isoflurane administration before ischemia and during reperfusion attenuates ischemia/reperfusion-induced injury of isolated rabbit lungs. *Anesth Analg* 1999;89:561-5.
113. Liu R, Ishibe Y, Ueda M. Isoflurane-sevoflurane administration before ischemia attenuates ischemia/reperfusion-induced injury in isolated rat lungs. *Anesthesiology* 2000;92:833-40.
114. Imai M, Kon S, Inaba H. Effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on ischemia-reperfusion injury in the perfused liver of fasted rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1242-8.
115. Kon S, Imai M, Inaba H. Isoflurane attenuates early neutrophil-independent hypoxia-reoxygenation injuries in the reperfused liver in fasted rats. *Anesthesiology* 1997;86:128-36.

116. Zhong C, Zhou Y, Liu H. Nuclear factor κ B and anesthetic preconditioning during myocardial ischemia-reperfusion. *Anesthesiology* 2004;100:540-6.
117. Möbert J, Zahler S, Becker BF, Conzen PF. Inhibition of neutrophil activation by volatile anesthetics decreases adhesion to cultured human endothelial cells. *Anesthesiology* 1999;90:1372-81.
118. Tanaka K, Ludwig LM, Kertsen JR, Pagel PS, Warltier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004;100:707-21
119. Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth* 2003;91:566-76.
120. Piriou V, Chiari P, Lhuillier F, Bastien O, Loufoua J, Raisky O, et al. Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. *Br J Anaesth* 2002;89:486-91.
121. Toller WG, Gross ER, Kertsen JR, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000;92:1731-9.
122. Biao Z, Zhanggang X, Hao J, Changhong M, Jing C. The in vitro effect of desflurane preconditioning on endothelial adhesion molecules and mRNA expression. *Anesth Analg* 2005;100:1007-13.

123. Demirbas A, Bozoklu S, Ozdemir A, Bilgin N, Haberal M. Effect of alpha-tocopherol on the prevention of reperfusion injury caused by free oxygen radicals in the canine kidney autotransplantation model. *Transplant Proc* 1993;25:2274.
124. Lee SM, Park MJ, Cho TS, Clemens MG. Hepatic injury and lipid peroxidation during ischemia and reperfusion. *Shock* 2000;13:279-84.
125. Taha MO, Carvalho CA, Souza HS, Fagundes DJ, Simoes MJ, Novo NF, et al. Cytoprotective effects of alpha-tocopherol on ischemia/reperfusion injury in rat liver: Biochemical and histological evaluation. *Transplant Proc* 2004;36:276-82.
126. Ansley DM, Lee J, Godin DV, Garnett ME, Qayumi AK. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth* 1998;45:233-9.
127. 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.
128. Lee H, Jang YH, Lee SR. Protective effect of propofol against kainic acid-induced lipid peroxidation in mouse brain homogenates: comparison with trolox and melatonin. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:144-8.
129. Gülçin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem Pharm Bull* 2004;53:281-5.

130. Murphy PG, Bennett JR, Myers DS, Davies MJ, Jones JG. *The effect of propofol anesthesia on free radical-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes. Eur J Anesthesiol* 1993;10:261-6.
131. Cockshott ID. *Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism--an overview. Postgrad Med J* 1985;61(Suppl 3):45-50.
132. Aarts L, van der Hee R, Dekker I, de Jong J, Langemeijer H, Bast A. *The widely used anesthetic agent propofol can replace alpha-tocopherol as an antioxidant. FEBS Lett* 1995;357:83-5.
133. De La Cruz JP, Villalobos MA, Seden G, Sanchez De LA Cuesta F. *Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. Brain Res* 1998;800:136-44.
134. Takaono M, Yogosawa T, Okawa-Takatsuji M, Aotsuko S. *Effects of intravenous anesthetics on interleukin (IL)-6 and IL-10 production by lipopolysaccharide-stimulated mononuclear cells from healthy volunteers. Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:176-9.
135. Takemoto Y. *Dose effects of propofol on hemodynamic and cytokine responses to endotoxemia in rats. J Anesth* 2005;19:40-4.
136. Kaplan N, Yagmurdur H, Kilinc K, Baltaci B, Tezel S. *The protective effects of intravenous anesthetics and verapamil in gut ischemia/reperfusion-induced injury. Anesth Analg* 2007;105:1371-8.
137. Chan KC, Lin CJ, Lee PH, Chen CF, Lai YL, Sun WZ, et al. *Propofol attenuates the decrease of dynamic compliance and water content in the lung by decreasing oxidative radicals. Anesth Analg* 2008;107:1284-9.

138. Kostopanagiotou GG, Grypioti AD, Matsota P, Mykoniatis MG, Demopoulos CA, Papadopoulou-Daifoti Z, et al. Acetaminophen-induced liver injury and oxidative stress: protective effect of propofol. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:548-53.

139. Shimono H, Goromaru T, Kadota Y, Tsurumaru T, Kanmura Y. Propofol displays no protective effect against hypoxia/reoxygenation injury in rat liver slices. *Anesth Analg* 2003;97:442-8.

8. ÖZET

DESFLURAN VE PROPOFOL ANESTEZİSİNİN RAT HEPATİK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İskemik dokuların reperfüzyonu sırasında doku hasarına neden olan ve inflamatuvar reaksiyonlar zincirini aktifleştiren sitokinler salınmaktadır. Desfluran ve propofolün farklı mekanizmalarla karaciğer dokusu üzerinde koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmada, desfluran ve propofolün hepatik iskemi reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. 30 adet Wistar cinsi ratlar rastgele altı gruba ayrılarak ilk gruba ketamin+iskemi (İ) (Grup İ-K), ikinci gruba ketamin+iskemi-reperfüzyon(İR) (Grup İR-K) , üçüncü gruba desfluran+ketamin+İ (Grup İ-D), dördüncü gruba desfluran+ketamin+İR (Grup İR-D), beşinci gruba propofol+ketamin+İ (Grup İ-P), altıncı gruba propofol+ketamin+İR (Grup İR-P) uygulandı. Grup İ-K, İ-P ve İ-D'deki ratların 30 dk'lık hepatik iskemi sonunda ve Grup İR-K, İR-D ve İR-P'deki ratların reperfüzyon sonunda intrakardiyak kan ve karaciğer doku örnekleri alınarak TNF- α , IL-1 β , MDA analizleri ile doku iskemik derecelendirmeleri yapıldı. IL-1 β düzeyi Grup İR-K ve İR-D'de iskemi dönemine göre anlamlı yüksek ($p<0,05$); TNF- α düzeyleri Grup İ-P'de Grup İ-D'ye göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,009$). MDA düzeyleri ve iskemik derecelendirme tüm gruplarda benzerdi. polimorfonükleer lökosit sayısı (PNL) Grup İ-K'da Grup İ-D'ye ve İ-P'ye göre

anlamli düşük saptandı (p=0,009, p=0,009). İR uygulanan gruplarda ise PNL sayıları benzerdi.

İskeminin sonunda TNF- α düzeyleri Grup İ-P'de Grup İ-D'den istatistiksel olarak yüksek olmasına rağmen, hangi ajanın karaciğer dokusunda daha koruyucu olduğunu söylebilmek için daha fazla denek sayılı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

9. SUMMARY

COMPARISON OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF DESFLURANE AND PROPOFOL ANAESTHESIA IN RATS HEPATIC ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY MODEL

During reperfusion of ischemic tissues, cytokines that activate inflammatory reaction chains and causing tissue damage release. It has been known that desflurane and propofol protect the liver tissue via different mechanisms. The aim of this study is to compare the protection effects of desflurane and propofol on hepatic ischemia and reperfusion damage. A number of 30 Wistar rats randomized into 6 groups: the first group is ketamine+ischemia (I) group (Group I-K), the second group is ketamine+ischemia+reperfusion (IR) group (Group IR-K), third group is desflurane+ketamine+I group (Group I-D), fourth group is desflurane+ketamine+IR (Group IR-D), fifth group is propofol+ketamin+I group (Group I-P) and sixth group is propofol+ketamine+IR (Group IR-P). After 30 minutes of hepatic ischemia in group I-K, I-P and I-D and after reperfusion in group IR-K, IR-D, IR-P analysis of TNF- α , IL-1 β , MDA in intracardiac blood and liver tissue samples performed and degrees of tissues ischemia evaluated. IL-1 β levels were significantly higher in Group IR-K and in Group IR-D compared to the ichemic period ($p < 0.05$), TNF- α levels were significantly higher in Grup I-P compared to Group I-D ($p = 0.009$). MDA levels and ischemic degrees were similiar in all groups. The number of polymorphoneclear leukocytes (PNL) in Group I-K was significantly lower

compared to Group I-D and I-P ($p=0.009$). The number of PNL in IR groups were similar.

Although TNF- α levels were statistically higher in Group I-P than Group I-D at the end of ischemia, to determine which agent is more protectible in liver tissue, new researches with higher animals is needed.

10. EKLER

10.1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/125-17538
KONU:

24.12./2009

Sayın


Doç.Dr.Cengiz Bekir DEMİREL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

G.Ü.ET-09.070 kod numaralı ve “Desfluran ve propofol anestezisinin rat hepatic iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkilerinin karşılaştırılması” başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-09.070 and entitled “Comparison of the protective effects of desflurane and sevoflurane anaesthesia in a rat hepatic ischemia-reperfusion injury model” is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.


Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

11. ÖZGEÇMİŞ

- Adı** : Ayça
Soyadı : Taş Tuna
Doğum yeri ve tarihi : Sakarya- 24/04/1981
Eğitimi : Araştırma Görevlisi Dr.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anestezi ve Reanimasyon AD. 2006- Halen
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
2005
Sakarya Özel Çağ Koleji, 1999
Sakarya Merkez Ortaokulu, 1995
Sakarya Ahmet Akkoç İlköğretim Okulu,
1992
Yabancı dil : İngilizce
Üye olduğu bilimsel kuruluşlar : Yok
Bilimsel etkinlikler : Desfluran ve propofol anestezisinin rat hepatic
iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu
etkilerinin karşılaştırılması. Tez çalışması. Gazi
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 01/2010-94 proje kod numarası ile
desteklenmiştir.

Anestezi-Yoğun Bakım-Ağrı Kitabı, Editör; Filiz
Tüzüner, "Visseral ve Pelvik Ağrı" Bölümü. Avni
Babacan, Ayça Taş. 2010;1703-1710.

Priformis sendromuna ikincil gelişen refleks sempatik
distrofi: Olgu sunumu. Akçalı D, Taş A, Çizmeci P,

Oktar S, Zinnuroğlu M, Arslan E, Köseoğlu H,
Babacan A. Ağrı 2009;21(2):75-9.

Term gebede miyokard infarktüsünden sonra sezaryen
anestezisi, olgu sunumu. Taş A, Biri A, Günaydın B.
Türk Anest Rean Der Dergisi 2009;37(5):318-23.

Old thymectomized patient requiring plasmapheresis
prior to spinal anesthesia for gynecologic surgery.
Gunaydin B, Akcali D, Tas A, Güngör I, Erol S, Nas
T. The Internet Journal of Anesthesiology 2010.

Tedavi gerektiren postspinal tinnitus: Epidural kan
yamasının etkinliği. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri
Dergisi. Basım aşamasında.

Poster bildiri özetleri : Piriformis sendromuna ikincil gelişen refleks
sempatik distrofi (RSD) olgu sunumu. Akçalı D, Taş
A, Çizmeci P, Oktar S, Zinnuroğlu M, Arslan E,
Köseoğlu H, Babacan A. TARK 2007; Antalya,
Türkiye.

Preliminary results of target controlled infusion of
constant propofol with three different remifentanyl
doses under monitored anesthesia care during oocyte
retrieval. Coskun D, Gunaydin B, Tas A, Inan G,
Celebi H, Kaya K. 2nd World Congress of Total
Intravenous Anesthesia-TCI 2009; Berlin, Almanya.

Relationship between maternal preloading and incidence of the transient tachypnea of the newborn following cesarean section under spinal anesthesia. Tas A, Gunaydin B, Aksakal N, Faydacı F, Hirfanoglu IM. XXVIII ANNUAL ESRA CONGRESS 2009; Salzburg, Austria.

Spinal anestezi uygulanan sezaryenlerde maternal sıvı önyüklemesi ve yenidoğanın geçici takipnesi insidansı arasındaki ilişki. Taş A, Günaydın B, Aksakal N, Faydacı F, Hirfanoglu M. TARK 2009; Antalya, Türkiye

Target controlled infusion of propofol with two different fentanyl doses care during oocyte retrieval. Coskun D, Gunaydin B, Tas A, Celebi H, Kaya K, Erdem A. SOAP 42nd Annual Meeting 2010; San Antonio, Texas.

Tedavi gerektiren postspinal tinnitus: Epidural kan yamasının etkinliği. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. Basım aşamasında.