

Spinal Anesteziye Propofol ve Midazolamın Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkileri

The effects on oxidative stress parameters of propofol and midazolam in spinal anesthesia

Nuray Altay¹, Harun Aydoğan¹, Evren Büyükfırat¹, İnanç Havlioğlu¹, Tekin Bilgiç¹, Nurten Aksoy²

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

2Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD

Yazışma adresi: Nuray ALTAY, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenişehir kampüsü 63000, Şanlıurfa

Tel: 0414-3182393, Faks: 0414-3182393

E-mail: nurayaltay@ymail.com

Geliş tarihi / Received: 15.06.2016

Kabul tarihi / Accepted: 05.08.2016

Öz.

Amaç: Spinal anestezi sırasında sedasyon amacıyla kullanılan birçok intravenöz anestezi ilaçının serbest radikallerle etkileşimi bilinir. Bu çalışmada, spinal anesteziye sedasyon sağlamak amacıyla kullanılan propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine etkileri postoperatif total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) düzeyleri ile araştırıldı.

Materyal ve metod: Çalışmaya 30-60 yaş arası, ASA risk 1 ve 2 grubu, elektif alt ekstremitte operasyonu planlanan 40 hasta dahil edildi. Operasyon odasına alındıktan sonra, tüm hastaların kalp atım hızı, noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu monitorizasyonu yapıldı. Bu monitorizasyon parametreleri 5 dk ara ile ölçülüp kaydedildi. Duyusal blok T10 seviyesine ulaştıktan sonra, Grup 1 (Grup P, n:20) hastalara propofol 1mg/kg bolus 10 dk'da, Grup 2 (Grup M, n:20) hastalara da midazolam 0.05 mg/kg bolus uygulandı. İhtiyaç halinde aynı dozlar tekrar yapıldı. Tüm hastalardan postoperatif 2. saatte 5 ml venöz kan alındı. TAS, TOS ve OSI değerleri ölçüldü.

Bulgular: Gruplar demografik özellikleri açısından benzerdi. Yaş, cinsiyet, ağırlık ve operasyon süreleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Gruplar arası postoperatif TAS, TOS ve OSI değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Spinal anesteziye sedasyon amacıyla kullanılan propofol ve midazolamın oksidatif stres sistem üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edildi. Bu bulguların daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Spinal anestezi, Sedasyon, Propofol, Midazolam, Oksidatif Stres.

Abstract

Background: Many intravenous anesthetics used for sedation during spinal anesthesia are known to interact with free radicals. In this study, the effects on the oxidative stress of propofol and midazolam used to provide sedation in spinal anesthesia was investigated with postoperative total antioxidant status (TAS), total oxidant

status (TOS) and oxidative stress index (OSI) levels.

Methods:Forty patients who elective lower extremity operations, between 30-60 years, ASA risk group 1 and 2 enrolled to the study.After being taken into the operating room, all of the patients were monitorized heart rate, noninvasive blood pressure, peripheral oxygen saturation. This monitoring parameters were measured and recorded every 5 minutes. After reaching the sensory block T10 level, Group 1 (Group P, n = 20) patients received propofol 1 mg / kg bolus 10 min, Group 2 (Group M, n = 20) patients received midazolam 0.05 mg / kg bolus. The same doses were repeated in case of need. From all patients were taken 5 mL venous blood in postoperative 2 hours.TAS, TOS and OSI levels were measured.

Results: The demographic characteristics of groups were similar.Age, gender, weight and operative times were not statistically significant difference among groups ($p > 0.05$). There were no significantly difference in postoperative TAS, TOS, OSI levels between groups.

Conclusion: It was found positive that effects on antioxidant system of propofol and midazolam used for sedation during spinal anesthesia. These findings are needed to be supported by more comprehensive and long-lasting studies.

Keywords: Spinal anesthesia, Sedation, Propofol, Midazolam, Oxidative Stress.

Giriş:

Anestezi ve cerrahi uygulamalar vücut için stres ve travma kaynağıdır (1). Anesteziklerin, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı dokuları korunmalarındaki etkileri son yıllarda giderek artan bir şekilde ilgi çekmektedir. Spinal anestezi, günümüzde alt ekstremitte ve göbek altı cerrahilerde uygulanmaktadır. Başarılı bir spinal anestezi, intraoperatif ağrıyı ortadan kaldırır. Bununla beraber, operasyon sırasında hastanın bilincinin açık olması nedeniyle, hasta ameliyat ortamından olumsuz yönde etkilenir. Bu olumsuz etkilenmeyi ortadan kaldırmak ve operasyon esnasında hastaya, rahat, kabul edilebilir ve az stresli bir ortam oluşturmak için sedasyon uygulanmaktadır (2). Spinal anestezi sırasında sedasyon amacıyla kullanılan birçok intravenöz anestezik ilacın serbest radikallerle etkileşimi bilinir. Propofol ve midazolam sedasyon sağlamak için sıklıkla kullanılan intravenöz anestezik ilaçlardır. Propofol; hızlı metabolize olan, kısa etkili intravenöz genel anestezik ajandır. Etki

mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, gama-amino bütirikasid (GABA) üzerinden inhibitör nörotransmisyonu hızlandırma yolu ile etkili olabileceği düşünülmektedir (3). Midazolam; kısa etkili, suda çözünür bir benzodiazepindir, hızlı etki başlangıcı ve kısa derlenme süresinden dolayı spinal anestezi uygulamalarında en yaygın olarak kullanılan sedatifanestezik ilaçlardan biridir (4). Midazolamda, GABA-A reseptör aktivasyonu ile Cl⁻ iyonlarının postsinaptik hücre içine girişi sonucu normal nöronal fonksiyonu inhibe ederek membran polarizasyonun oluşturarak etki eder (5,6).

Literatürde spinal anestezi uygulanan hastalarda sedasyon amacıyla kullanılan propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada, spinal anestezide sedasyon amacıyla kullanılan propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmak için postoperatif TAS, TOS, OSİ değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod:

Bu prospektif, randomize çalışma, Harran

Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruluna alındıktan sonra, Mart 2013- Mayıs 2013 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 30-60 yaş arası, ASA risk 1 ve 2 grubu, elektif alt ekstremitte operasyonu planlanan 40 hasta dahil edildi. Kullanılan ilaçlara karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan, kardiyak, pulmoner, hepatik veya renal yetmezliği bulunan, obez (BMI >35), gebe ve epileptik hastalarla çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara gerek bir solunum depresyonu oluşturmamak gerekse de meydana gelen hemodinamik değişikliklerin nedenlerini ayırt edebilmek amacıyla premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasına alındıktan sonra tüm hastalara standart anestezi monitorizasyonu (kalp atım hızı, noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu) yapıldı. Monitorize edilen tüm parametreler 5 dk ara ile ölçülüp kaydedildi. Tüm olgularda oluşabilecek komplikasyonlara karşı genel anestezi hazırlığı yapıldı.

Spinal anestezi uygulanmadan önce her hastaya İzotonik NaCl 10 ml/kg dozunda, 15-20 dk'da gidecek şekilde verildi. Spinal blok; oturur ya da yan pozisyonda, 22 gauge spinal iğne ile, L3-L4 veya L4-L5 aralığından, serbest BOS akışı görüldükten sonra 15 mg bupivakain ile yapıldı. Duyusal bloğun seviyesi ilaç enjeksiyonundan 10 dakika sonra Pinprick testi değerlendirildi. Duyusal blok seviyesi T8-10 dermatomu düzeyine ulaştıktan sonra Grup 1 (Grup P, n:20) hastalara propofol 1mg/kg bolus 10 dk'da, Grup 2 (Grup M, n:20) hastalara da midazolam 0.05 mg/kg bolus uygulandı ve cerrahi başlatıldı. İhtiyaç halinde aynı dozlar tekrar yapıldı. Sedasyon başlanmadan önceki ölçülen ortalama kan basıncı değerine göre %20 veya daha fazla oranda düşme hipotansiyon, kalp atım hızınının 50 atım/dk altına düşmesi

bradikardi ve oda havasında periferik oksijen saturasyonunun 10 saniyeden daha uzun süre %90'ın altına düşmesi ise desaturasyon olarak kabul edildi. Hipotansiyon ve bradikardi gelişen olgular, sıvı replasmanı veya 5 mg i.v. bolus efedrin dozlarının verilmesi ile desaturasyonise yüz maskesi ile %6 lt/dk O₂ verilerek tedavi edildi. Propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla, postoperatif 2. saatte tüm hastalardan 5 ml venöz kan alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktararak özel bir kap içerisinde, soğuk ortamda, en kısa sürede Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına ulaştırıldı. TAS ve TOS düzeyleri Erel (7,8) tarafından geliştirilen tam otomatik kalorimetrik bir yöntem ile ölçüldü. TAS değerleri nmol Trolox Equiv/mg protein, TOS değerlerin mol H₂O₂ Equiv/mg protein olarak tanımlandı. OSI değerleri ise OSI (arbitrary unit) = TOS/(TAC*10) formülüne göre hesap edildi.

Spinal anestezi tüm hastalara başarıyla uygulandı. Hastaların hiçbirinde başarısız veya yetersiz blok oluşmadı ve herhangi bir komplikasyon yaşanmadı. Hiçbir olguda genel anestezi gereksinimi olmadı.

Bulgular:

İstatistiksel analiz için Windows için SPSS 13.0 (Statistical Programme for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Gruplar arası ve grup içi niceliksel karşılaştırmalarda OneWay ANOVA testi, kategorik verilerde Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standard deviasyon olarak belirtildi ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Gruplar demografik özellikleri açısından benzerdi. Yaş, cinsiyet, ağırlık ve operasyon

süreleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)(Tablo I).

Gruplar arası postoperatif TAS, TOS ve OSI değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).Gruplar arası postoperatif TAS, TOS ve OSI sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma:

Bu çalışmada spinal anestezi sırasında sedasyon amacıyla kullanılan propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmak için postoperatif TAS, TOS, OSI değerlerini karşılaştırmak amaçlandı. Elde edilen sonuçlara göre; spinal anestezide sedasyon uygulaması hasta uyumu ve konforu için gereklidir. Ayrıca bu çalışmada kullanılan propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine etkileri benzerdir.

Rejyonel anestezi uygulamaları boyunca hasta uyumu ve cerrahi kolaylık açısından sıklıkla sedasyon gerekir. Sedasyon için kullanılan bu ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin birbirinden farklı olması nedeniyle hasta grupları ve cerrahi işlemlerin özelliklerine göre değişik kullanım alanları mevcuttur. Anesteziya da cerrahi uygulamalar değil bazı kronik hastalıklarında vücutta oksidatif stresi etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır (9). Ameliyat ve ameliyathane ortamının oluşturduğu stres ve anksiyete, hasta uyumunun arttırılması çözümlenmesi gereken önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. İntraoperatif sedasyon, minimal morbidite ve mortalite riski ile hastanın en uygun rahatlığını sağlayarak anestezinin kalitesini arttırır. Hastaların beklentilerinin değişkenliği, intraoperatif koşulların farklılığı, kullanılan ajanların değişik farmakokinetik ve farmakodinamik nedeni ile bunu elde etmek oldukça zordur (10). Sedasyon için en uygun ajan

ve en uygun sedasyon seviyesi her hasta için farklıdır. Bunların seçimi operasyon türüne, hastanın genel sağlık durumuna, cerrahın ve anesteziyoloğun deneyimine göre yapılmalıdır. İyi bir sedasyon ajanının yan etkileri az olmalı, operasyon sonrası erken ve kaliteli derlenme sağlamalı, aktif metabolitleri olmamalı ve tekrar sedasyona yol açmamalıdır (11). Bu amaçla en sık kullanılan bu ilaçlar arasında propofol, midazolam, klonidin ve deksmedetomidin yer alır (12). Biz de çalışmamızda spinal anestezi uygulanan hastalarda sedasyon sağlamak amacıyla propofol ve midazolam kullandık. Her iki grupta da operasyon sonuna kadar yeterli sedasyon düzeyi sağlandı ve herhangi bir komplikasyon ya da sorun yaşamadık.

Hem spinal anestezinin hem de sedasyonun kardiyovasküler ve solunumsal yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastaların çok iyi monitörize edilmeleri gerekmektedir. Çalışmaların tamamında noninvasif kan basıncı, kalp atım hızı ve periferik oksijen saturasyonu monitörize edilen ortak parametrelerdir. Bu parametrelerdeki değişikliklerin müdahale sınırında olup olmadığına karar vermek için sınır değerleri belirlenmelidir. Spinal anestezi ve sedasyon uygulanan bir çalışmada sistolik arter basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi hipotansiyon, kalp atım hızının 50/dk'nın altına düşmesi bradikardi ve oda havasında periferik oksijen saturasyonunun %90'ın altına düşmesi solunum depresyonu olarak değerlendirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda; sedasyon başlanmadan önceki ölçülen ortalama kan basıncı değerine göre %20 veya daha fazla oranda düşme hipotansiyon, kalp atım hızının 50 atım/dk altına düşmesi bradikardi ve oda havasında periferik oksijen saturasyonunun 10 saniyeden daha uzun süre

%90'ın altına düşmesi ise desatürasyon olarak kabul edildi. Hipotansiyon ve bradikardi gelişen olgular, sıvı replasmanı veya 5 mg i.v. bolus efedrin dozlarının verilmesi ile tedavi edildi, desatürasyon ise yüz maskesi ile % 6 lt/dk O₂ verilerek düzeltildi.

Spinal anestezinin istenmeyen etkilerinin en önemli nedeni sempatik bloktur(13). Sempatik vazokonstrüktör liflerin paralizi sonucu, blok seviyesi altındaki alanda vazodilatasyon oluşması nedeniyle hipotansiyon gelişmektedir. Spinal anesteziden önce 8 ml/kg Ringer Laktat solüsyonun 20-30 dakika içerisinde uygulandığı bir çalışmada ciddi hipotansiyon gelişiminin önlendiği ifade edilmiştir (13). Biz de çalışmamızda spinal blok uygulamadan önce tüm hastalara İzotonik NaCl 10 ml/kg dozunda, 15-20 dk'da gidecek şekilde infüzyon uyguladık. Hiçbir hastamızda ciddi hipotansiyon gelişmedi. Bunun spinal anestezisi uygulanmadan önce yaptığımız sıvı infüzyonun sonucu olduğunu düşünüyoruz.

Anestezinin derinliğini tanımlamak zordur. Çünkü anestezinin derinliği, değişen anestezi ilaç dozlarına ve cerrahi uyarıların etkisine bağlı olarak değişim gösterir. Anestezinin derinliğini ölçmede kullanılan yöntemin, her uygulayıcı tarafından aynı sonuca varılan, yüzeysel anesteziden derin anesteziyeye kadar her aşamayı yakından yansıtabilen ve objektif olarak anestezinin derinliğini tanımlayabilen bir yöntem olması istenmektedir. Çalışmamızda hastaların ameliyat sonrası derlenmeleri; hastaların sözlü emirlere uyma, spontan göz açma, doğum tarihini söyleme ile yer ve zaman sorarak değerlendirildi.

Spinal anestezinin esnasında sedasyon amacıyla kullanılan ilaçların etki ve yan etkileri açısından farklarını ortaya koymaya çalışan çok sayıda çalışma mevcuttur. Kullanılan bu ilaçların

oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran çalışma sayısı ise oldukça sınırlıdır. Hem propofolün hem de midazolamın antiinflamatuvar ve antioksidan aktivite potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (14,15). Litaretürde spinal anestezisi uygulanan hastalarda sedasyon amacıyla kullanılan propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmak için TAS, TOS, OSİ değerlerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Anestezi ajanlarının oksidatif stres üzerine etkileri en iyi bilineni propofoldür. Propofolün kimyasal yapısında bulunan fenolik hidroksil grubu endojen doğal antioksidan alfa tokoferol (vitamin E) ve hidroksi toluen butilat gibi fenol bazlı radikal tüketicilerle benzerdir. İn vitro ve in vivo çalışmalar propofolün antioksidan aktivitesinin fenolik hidroksil yapısından kaynaklandığını göstermiştir (16,17). Çeşitli deneysel model çalışmalarda propofolün lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği böylece antioksidan kapasiteyi arttırarak hücreleri oksidatif strese karşı koruduğunu gösterilmiştir (18). Midazolamın, antioksidan aktivitesi kanıtlanmıştır. Propofole nazaran midazolamın antioksidan sistem üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısı daha az sayıdadır. Bununla birlikte, propofolün oksidatif stresi azaltmak için midazolamdan daha büyük bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (19). Tsuchiya ve ark. (20) propofol ve midazolamın antioksidan aktivitelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında midazolama kıyasla propofolün oksidatif stresi daha büyük bir oranda azaltma potansiyeli olduğunu göstermişlerdir. Konjenital kalp hastalığı nedeniyle kardiyak cerrahi geçirecek pediatrik hastalarda propofol ve midazolamın inflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da

propofolün midazolama göre inflamasyon ve oksidan sistem üzerine daha olumlu etkilediği bildirilmiştir (21). Midazolam, propofol ve dexmedetomidinin özefagus kanserli radikal prostatektomi geçirecek hastalarda antioksidan sistem üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada propofol ve dexmedetomidini midazolama göre daha etkili bulunmuştur (22). Ciddi travmatik beyin yaralanmalarında propofol ve midazolamın serebral mikrodializis üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da bu iki ilacın birbirlerine üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir (23).

Bu çalışmanın zayıf yönlerini belirtecek olursak; birincisi, olgu sayımızın az ve kontrol grubunun olmamasıdır. Kontrol grubunun olmamasının nedeni, spinal anestezi altındaki

hasta ortamdaki rahatsız olduğunda veya hastanın ağrı yakınması olduğunda bunu tedavi etmemeyi etik bulmadığımızdır. İkincisi olgu sayılarının az ve kullanılan ilaçların erken etkilerinin araştırılmasıdır. İlaçların erken etkilerinin araştırılmasının nedeni operasyonların çoğunun gününbirlik olmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak spinal anestezide sedasyon amacıyla kullanılan propofol ve midazolamın postoperatif TAS, TOS ve OSİ düzeyleri üzerine benzer etkileri olduğu tespit edildi. Bu bulguların daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalarla desteklenerek, spinal anestezide sedatif ilaç olarak kullanılan propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine olumlu etkilerinin ortaya konmasına ihtiyaç vardır.

Tablo 1: Gruplardaki demografik verileri ve operasyon süreleri

	Grup P (n=20)	Grup M (n=20)
Yaş (yıl)	36,8 ± 14,2	40,2 ± 15,1
Cinsiyet (K/E)	8/12	6/14
Ağırlık (kg)	68,6 ± 9,9	69,0 ± 8,7
Boy (cm)	165 ± 7,60	164,48 ± 8,48
Operasyon süreleri (dk)	73,08 ± 22,5	73,12 ± 24,03

Tablo 2: Gruplar arası postoperatif TAS, TOS, OSİ sonuçları

	Grup P (n=20)	Grup M (n=20)	P değeri
TAS	1,05 ± 0,24	1,02 ± 0,23	>0,05
TOS	28,01 ± 6,46	23,40 ± 4,92	>0,05
OSİ	2,81 ± 1,02	2,44 ± 0,95	>0,05

TAS: nmol Trolox Equiv /mg protein

TOS: nmol H₂O₂ Equiv /mg protein

OSI: arbitrary unit

Kaynaklar

- 1)Altay N, Baysal Yıldırım Z. Sıçanlarda, Subhipnotik Doz Kronik Desfluran Maruziyetinde, DNA Hasarının Araştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2015; 12(1): 44-52
- 2)Callesen T. Inguinal hernia repair: anaesthesia, pain and convalescence. Dan MedBull 2003; 50: 203-18.
- 3)Short J. Use of dexmedetomidine for primary sedation in a general intensive care unit. CritCareNurse 2010;30(1):29-38.
- 4)Patki A, Shelgaonkar VC. A comparison of equi sedative infusions of propofol and midazolam for conscious sedation during spinal anesthesia - a prospective randomized study. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011;27(1):47-53.
- 5)Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. Clin Ther 1997; 19(3):405-19.
- 6)JG R. and G. PSA, Clinical Anaesthesia. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics, ed. M. RD. 1994, USA. 247-89.
- 7)Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem 2004; 37: 112-9.
- 8)Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005; 38: 1103-11.
- 9)Altay MA, Ertürk C, Bilge A, Yaptı M, Levent A, Aksoy N. Evaluation of prolidase activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis: relationships with radiographic severity and clinical parameters. RheumatolInt. 2015;35(10):1725-31.
- 10)Beyazoğlu O, Yalçın Ş, Aydoğan H, Karahan MA, Büyükkırat E, Bilgiç T, Mordeniz C, Zeyrek F. Spinal anestezi uygulanan hastalarda propofol ve deksmedetomidinin hemodinamik parametreler ile serum IL-6 düzeylerine etkilerinin karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 8(3): 100-7.
- 11)Arıboğan A, Ünlügenç H, Reyhan E. Lokal Anestezi Sırasında "Bilinçli Sedasyon" Uygulaması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1999;537-44.
- 12)Elcicek K, Tekin M, Katı İ. The effects of intravenous dexmedetomidine on spinal hyperbaric ropivacaine anesthesia. JAnesth 2010; 24: 544-8.
- 13)Çuhadar B. Spinal anestezide, intravenöz midazolam ile deksmedetomidinin sedative ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul. 2009.
- 14)Chen RM, Chen TG, Chen TL, Lin LL, Chang CC, Chang HC, Wu CH. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. Ann NY AcadSci 2005;1042:262-71.Kim
- 15)SN, Son SC, Lee SM, Kim CS, Yoo DG, Lee SK, Hur GM, Park JB, Jeon BH. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. Anesthesiology 2006;105(1):105-10.
- 16)Çiçek A, Yalçın Ş, Aydoğan H, Büyükkırat E, Karahan MA, Bilinç H, Torun MF, Mordeniz C, Aksoy N, Zeyrek F. Vertebra cerrahisinde uygulanan total intravenöz ve inhalasyon anestezisinin oksidatif stres ve inflamasyon markerleri üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012; 9(2): 47-54.
- 17)Abou-Elenain K. Study of the systemic and pulmonary oxidative stress status during exposure to propofol and sevoflurane anaesthesia during thoracic surgery. Eur J Anaesthesiol 2010; 27(6): 566-71.
- 18)Manataki AD, Tselepis AD, Glantzounis GK, Arnaoutoglou HM, Tsimoyiannis EC, Stavropoulos NE. Lipidperoxidation and the use of emulsified propofol in laparoscopic surgery. SurgEndosc 2001; 15(9): 950-3.
- 19)Bartosikova L, Necas J, Bartosik T, Frana P, Pavlik M. Changes in biomechanical parameters during heart perfusion and after midazolam pre-medication--experimental pilot study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2008;152(1):79-82.
- 20)Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, Ueda Y, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. Am J RespirCritCareMed 2001;163(1):26-31.
- 21)Xia WF, Liu Y, Zhou QS, Tang QZ, Zou HD. Comparison of the Effects of Propofol and Midazolam on Inflammation and Oxidase Stress in Children with Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. Yonsei Med J 2011;52(2):326-332.
- 22)Han C, Ding W, Jiang W, Chen YU, Hang D, Gu D, Jiang G, Tan Y, Ge Z, Ma T. Comparison of the effects of midazolam, propofol and dexmedetomidine on the antioxidant system: A randomized trial. ExpTher Med 2015; 9(6): 2293-8.
- 23)Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, Bleichner JP, Morandi X, Malledant Y. Cerebral microdialysis effects of propofol versus midazolam in severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2012;29(6):1105-10.