

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

**Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU  
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**TEKRARLANAN DESFLURAN ANESTEZİ UYGULAMALARININ  
YAŞLI RAT KARACİĞERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DOKU VE  
PLAZMA PON 1(PARAOKSONAZ) DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Neslihan CÜCE**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA**

**KONYA – 2012**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR.....	II
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DESFLURAN .....	3
2.1.a Tarihçe.....	3
2.1.b Fiziksel Özellikler.....	3
2.1.c İndüksiyon.....	4
2.1.d İdame.....	4
2.1.e Eliminasyon.....	5
2.1.f Potens ve Minimum Alveoler Konsantrasyon Değeri .....	5
2.2 DESFLURANIN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ .....	5
2.2.a Solunum Sistemi .....	5
2.2.b Kardiyovasküler Sistem .....	6
2.2.c Nöromusküler Sistem .....	7
2.2.d Toksikite.....	7
2.2.e Hepatik ve Renal Sistem .....	7
2.2.f Santral Sinir Sistemi.....	7
2.3 KARACİĞER .....	8
2.3.a Anatomi ve Fizyoloji .....	8
2.3.b Karaciğer Kan Akımı Regülasyonu .....	9
2.3.b.1 İntrinsik Mekanizma .....	9
2.3.b.2 Ekstrinsik Mekanizma.....	10
2.3.c Karaciğer Histolojisi .....	10
2.3.c.1 Karaciğer Yapısı.....	10
2.3.c.2. Klasik Karaciğer Lobülü.....	10
2.3.c.3. Portal Yol ve Santral Venin Histolojisi.....	11
2.3.c.4. Karaciğer Sinüzoidlerinin Yapısı.....	11
2.4. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ VE KARACİĞER.....	11
2.4.a. Ciddi (immün sistem aracılı) karaciğer hasarı.....	12
2.4.b. Hafif karaciğer hasarı.....	12
2.5 PARAOKSONAZ 1.....	13
2.5.a. Enzimin tanımı , tarihçesi ve yapısı.....	13
2.5.b. Etkileri.....	14
2.5.c. Paraoksonaz ve Karaciğer Hastalıkları.....	15
2.6 MALONDİALDEHİT .....	16
3 MATERYAL METOD .....	18
3.1 Plazma PON 1 Ölçümü .....	20
3.2 Plazma AST, ALT, Ölçümü.....	20
3.3 Doku MDA ve PON 1 Ölçümü.....	20
3.4 Histolojik Prosedür.....	21
3.5 Histopatolojik Değerlendirme.....	21
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	22
4 BULGULAR.....	23
5 TARTIŞMA.....	31
6 SONUÇ.....	39
7 ÖZET.....	40
8 ABSTRACT .....	41
9 KAYNAKLAR.....	42
10 TEŞEKKÜR.....	52

## KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
Ca <sup>++</sup>	: Kalsiyum
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
EEG	: Elektroensefalogram
ESPB	: Ekspiriyum sonu pozitif basınç
F-	: Flor iyonu
Fa	: Alveoler konsantrasyon
Fd	: Anestezik verilen konsantrasyonu
FI	: İnspire edilen anestezi yoğunluğu
HDL	: Yüksek dansiteli lipid
İv	: İntravenöz
İKB	: İntrakranial Basınç
KAH	: Kalp atım hızı
Kc	: Karaciğer
KKA	: Karaciğer kan akımı
KKH	: Koroner kalp hastalığı
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
LDL	: Düşük dansiteli lipid
MAC	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
MDA	: Malondialdehit
MH	: Malign Hipertermi
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-redükte form-
NaOH	: Sodyum hidroksit
NASH	: Non alkolik karaciğer yağlanması
N <sub>2</sub> O	: Nitröz oksit = azot protoksit
O <sub>2</sub>	: Oksijen
OAB	: Ortalama arter basıncı
PaCO <sub>2</sub>	: Parsiyel CO <sub>2</sub> basıncı
PAH	: Para-amino hippurik asit
PIFE	: Penta fluoro isopropyl fluoro methyl ether
PMFE	: Penta fluoro methoxy isopropyl fluoro methyl ether
PON 1	: Paraoksonaz 1
SD	: Standart deviasyon
Sitok.	: Sitokrom P450
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SSS	: Santral sinir sistemi
SKA	: Serebral Kan Akımı
TBARS	: Tiyobarbitürikasitle reaksiyon veren substrat
TFA	: Trifloroasetikasit
TOF	: Train of four
TİVA	: Total intravenöz anestezi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipid

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde, intravenöz anestezi ilaç ve bu ilaçların uygulama tekniklerinde oldukça önemli ilerlemelere rağmen inhalasyon anesteziikleri, halen anestezi uygulamalarında en önemli yapı taşlarından biri olmayı sürdürmektedir. İnhalasyon anesteziikleri günlük anestezi uygulama pratiğimizde sıklıkla sorunsuz olarak kullanılırlar. Ancak bu ajanların değişik organ sistemleri üzerinde az veya çok arzu edilmeyen etkilere neden olabileceğinin unutulmaması gerekir. Karaciğer ise, vücutta birçok görevi üstlendiğinden, bu toksik etkilerden en çok etkilenen organlardan biridir.

1956 yılında halotanın klinik uygulamaya çıkmasından kısa bir süre sonra şiddet derecesi hafif sarılıktan, ölümcül fulminan hepatik nekroza kadar değişen postoperatif hepatit raporları sunulmuştur. Halotanın neden olduğu hepatik nekroz 35000 anesteziide bir olarak düşük olmasına rağmen hepatotoksisite açısından, yeni inhalasyon ajanlarının araştırılmasını teşvik etmiştir.

1990'lu yıllarda klinik kullanıma giren 3. jenerasyon inhalasyon anesteziiklerinden olan desfluran, yapısal olarak izoflurana benzer ve hepatotoksiditeye en az neden olduğu düşünülür. Bununla birlikte son yıllarda hem diğer 3. jenerasyon inhalasyon anesteziği sevofluran hem de desflurana bağlı hepatit vakalarının sayılarında dikkat çekici bir artış görülmektedir. Bu ajanlara bağlı hepatotoksiditede artış yaşa veya farklı fizyolojik durumlara bağlı olabilir. Hepatik fonksiyon üzerine desfluranın etkilerini inceleyen çoğu hayvan çalışması, genç hayvanlarda hepatik enzimlerde herhangi bir artış oluşturmazken çok az histopatolojik değişikliğe neden olduğunu göstermiştir. Bunun yanında yaşlı ratlarda desfluran anesteziisinin, hem genç ratlara hem de sevoflurana göre daha fazla hepatik hasara yol açtığı bildirilmiştir.

İnhalasyon ajanlarının karaciğer üzerine etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Hepatotoksidite hemodinamik değişikliklere bağlı hepatik kan akımında azalma veya inhalasyon anesteziiklerinin toksik metabolitlerine bağlı olabilir. Halotanın metabolitlerinden biri olan trifluoroasetik asit (TFA), halotandan 1000 kat daha az metabolize olmasına rağmen desfluranın neden olduğu hepatik hasardan immünolojik yanıtı uyarak sorumlu olabilir. Özellikle tekrarlanan anestezi uygulamalarının bu immünolojik yanıtın ortaya çıkmasında oldukça önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Oksidatif stres ise organizmadaki birçok patolojik süreçte rol almaktadır. Organizmada serbest oksijen radikalleri, antioksidan sistem tarafından etkisizleştirilerek bir denge oluşturulmaktadır. Bu denge bozulduğunda doku hasarı oluşabilmektedir. İnhalasyon anesteziiklerinin karaciğer üzerine etkisinde son yıllarda oksidatif stresin önemli bir faktör

olduğu üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmaların bir kısmı halotan ve desfluranın değişik dokuların oksidatif sistemi üzerine negatif bir etkiye sahip olduğunu gösterirken değiştirmediğini veya pozitif bir etkiye sahip olduğunu bildirir çalışmalar da mevcuttur.

Oksidatif stresi değerlendirilirken bütün serbest oksijen radikallerini ölçmek mümkün olmadığından lipid peroksidasyonu ve antioksidan durumu değerlendirilmektedir. Son yıllarda antioksidan sisteminin göstergesi olarak, büyük oranda karaciğerde sentez edilen paraoksonaz 1 (PON1) düzeyi giderek yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Daha önceden yapılan hayvan ve insan çalışmalarında desfluranın hepatik ve antioksidan sisteme etkisi incelenmiş, ancak desfluranın tekrarlayan uygulamalarının özellikle yaşlılarda karaciğer üzerine etkisinin plazma ve doku PON1 enzim düzeyiyle değerlendirilmesi yapılmamıştır. Biz bu çalışmamızda yaşlı ratlarda tekrarlanan desfluran anestezi uygulamalarının karaciğere etkisini, bu etkinin mekanizmasını ve bu etkinin serum PON1 düzeyi ile tahmin edilip edilemeyeceğini belirlemeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 DESFLURAN**

#### **2.1.a. Tarihçe**

İnhalasyon anesteziikleri uzun bir tarihçeye sahiptir. Nitrozoksit ve eter 150 yılı aşkın bir süre önce bulunmasına rağmen 1950'lili yılların ortasında halojenli inhalasyon anesteziiklerinin keşfi güvenli ve etkili anestezinin gelişiminde anlamlı bir adım olmuştur.

Halotan; bu güçlü inhalasyon anesteziiklerinin ilkidir. Bu halojenli hidrokarbon C. W. Suckling of Imperial Chemical Industries (ICI) tarafından 1951'de sentezlenmiş ve ilk klinik uygulama 1956 yılında M. Johnstone tarafından Manchester'da yapılmıştır. Halotan, yanıcı olmayan, güçlü genel anesteziik olarak popüler hale gelmiş ve dietiler ve siklopropan gibi diğer yanıcı inhalasyon anesteziiklerinin yerini almıştır.

İkinci nesil halojenli inhalasyon anesteziikleri (metoksifluran, enfluran, izofluran ) ilerleyen dekatlarda ortaya çıkarılmıştır. Her ne kadar metoksifluran, in vivo yıkılımı sonucunda ortaya çıkan serbest floridlerin renal hasara neden olabilme potansiyeli sebebiyle çoğu ülkede yasaklanmış olsa da 3. nesil inhalasyon anesteziikleri ( sevofluran, desfluran ) 1990'larda bulunmuş ve günümüze kadar 2 dekattan daha uzun bir süre boyunca bu 2 anesteziikle oldukça fazla deneyim deneyim elde edilmiştir (1).

#### **2.1.b Fiziksel Özellikler**

Desfluran (I-653), alifatik yapıda, birden fazla flor içeren metilli eter türevidir (2). Kaynama noktası oda sıcaklığına en yakın olan inhalasyon anesteziği olması ve bu özelliğinin yanı sıra buhar basıncının yüksek olması, kullanılması için yeni teknik içeren farklı vaporizatör geliştirilmesine sebep olmuştur (3) .

Yapısında florinin olması ideal inhalasyon anesteziği modeli için istenen kinetik özellikleri sağlar ancak bir takım değişikliklere de neden olur. Florun ağır halojenlerle değiştirilmesi gibi küçük bir moleküler değişiklik; ajanın daha düşük çözünürlüğe sahip olmasını ve daha az potent hale gelmesini sağlar. Bu, en iyi şekilde desfluran ile izofluranın karşılaştırılmasında görülür. Desfluran,  $\alpha$ -etil karbondaki klor atomunun flor atomu ile yer değiştirmesinden dolayı izoflurandan farklıdır. Desfluranın kanda çözünürlüğü izofluranın üçte biri olup azot protoksitten farklı değildir. Özet olarak desfluran florundan daha ağır halojenlere sahip olmadığı için doku / kan partiyon katsayısı halotan, sevofluran ve izoflurandan daha düşüktür, bu yüzden yağsız dokulara daha çabuk girip daha çabuk çıkar yani düşük doku çözünürlüğü ile, indüksiyonda  $F_a$  değerinde ani bir yükseliş, eliminasyon boyunca  $F_a$  değerinde daha ani düşüş, dokular ve kan arasında

daha çabuk bir dengelenme ve anestezi idamesi sırasında  $F_a$  değerinin daha kesin kontrolü sağlanmaktadır (2).

Desfluran molekülü in vivo ortamda incelendiğinde yüksek oranda stabil ve biyotransformasyona dayanıklı olduğu tespit edilmiştir (3). Lastik ve benzeri maddelerde erirliği halotan ve izoflurandan daha düşük olması sebebiyle anestezi devresinde daha az ajan tutunur ve eliminasyon sırasında solunan gazlar içine daha az ajan katılır (2).

### **2.1.c. İndüksiyon**

Etkili bir anesteziğin  $F_a$  değeri, anesteziğin kan içerisindeki çözünürlüğüne ters olarak artar ve kısa sürede  $F_I$  değerine ulaşır. Böylece artış oranının sırası en hızlıdan en yavaşa göre azot protoksit > desfluran > sevofluran > izofluran > halotan şeklindedir. Azot protoksitin kanda çözünürlüğü desfluraninkine eşit olmasına rağmen konsantrasyonu daha çabuk artmaktadır (3) .

Desfluranın  $F_a / F_I$  değeri diğer etkili anesteziplerden daha hızlı arttığından dolayı, özellikle verilen aynı minimum alveolar konsantrasyonunda (MAC), desfluran daha çabuk etki eder. Ancak, % 6'yı geçen konsantrasyonlarda desfluranın kokusunun keskinliği inhalasyonla indüksiyonda kullanımını sınırlamaktadır.

Desfluranın yüksek konsantrasyonları spontan solunumu durdurmasına rağmen, yetişkinlerde salivasyon artışı, öksürük, laringospazm, bronkospazm ve düşük oksihemoglobin saturasyonuna neden olsa da bu yan etkiler izofluran ve propofol-azot protoksit gibi diğer anesteziplere göre daha az oranda görülmektedir. Çocuklarda da, desfluran yukarıda belirtilen respiratuar sonuçları tetikler. Ancak ilave olarak oksihemoglobin desaturasyonu oluşumunu yetişkinlere göre daha çok artırır ve bu sebeplerden dolayı desfluran çocuklarda inhalasyon ile indüksiyonda önerilmemektedir (3).

### **2.1.d. İdame**

Bir inhalasyon anesteziği ile anestezinin sabit bir seviyede idamesi, sabit bir alveolar anestezi konsantrasyonlu idame ile olabilir. Anesteziğin vaporizatör  $F_d$  ve  $F_a$  değeri arasındaki farkı anestezi seviyesinin kontrol derecesini belirler (3) . Bir değerine yaklaşan bir  $F_d/F_a$  değeri (verilen konsantrasyon =alveoler konsantrasyon eşitliği ) kesin bir kontrolü belirtirken, 1 değerinden sapmalar daha düşük kontrol olduğunu gösterir. Anestezi uptake ve yeniden solutma  $F_d/F_a$  'nın 1 değerine yakınlığını belirler; düşük bir uptake (düşük çözünürlük ve doku eşitliği) ve azaltılmış tekrar solutma (örn; yüksek iç akış hızı, daha

yüksek bir taze gaz akışı) 1 değerine daha yakın bir değer sağlar. İçe akış oranındaki bir azalma bu oranı düşürür. Desfluranın düşük çözünürlüğü özellikle desfluran devrenin ilk içine girdikten ve yüksek yoğunlukta dokulara geçmesinden sonra vaporizatör  $F_d$ 'si ve  $F_a$  arasında makul bir uyuşmaya izin verir. Bu sürede  $F_d$ ,  $F_a$ 'ya yaklaşır.

### **2.1.e. Eliminasyonu**

Anestezik gaz uygulaması kesildiğinde desfluran; halotan ve izoflurana göre alveolar basıncı, 2 kat daha fazla düşürür (2). Desfluranın erirliğinin, izofluran ve halotana oranla çok düşük olması, alveolar konsantrasyonunun daha hızlı düşmesine yol açar. Desfluranın kan/beyin partiyon katsayısının da diğer volatil anesteziklerden daha düşük olması, beyinden de diğerlerine göre daha hızlı atılmasını sağlar (1-3) .

Desfluranın daha çabuk eliminasyonu koordinasyon ve muhakemenin daha çabuk geri kazanılmasına olanak sağlar. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda desfluran anestezisinden sonra “gözünü aç, elimi sık ve doğum günün ne zaman?” gibi komutlara verilen tepki hızlarının izofluran ve enflurana göre 2 kat daha hızlı olduğu ve desfluran anestezisi süresinin artmasının uyanma zamanını arttırmadığı belirtilmektedir (3) .

### **2.1.f. Potens ve Minimum Alveolar Konsantrasyon Değeri**

Kan/gaz partiyon katsayısı 0.45, yağ/gaz partiyon katsayısı 18.7'dir. MAC değeri; izoflurandan 5.2 kat (2), sevoflurandan ise 3 kat daha yüksektir.  $O_2$  içindeki MAC değerleri incelendiğinde; çocuklarda %9, 18 - 30 yaş arasında % 7.25, 31 - 65 yaş arasında % 6 olarak bulunmuştur (2). Yani yaşlanma MAC değerini düşürmektedir.

Isı artışı ise MAC'ı artırırken, vücuttaki her 10 derecelik ısı azalması MAC'ı % 50 oranında azaltır (2). Ayrıca santral sinir sisteminde depresyon yapan ilaçlar (  $N_2O$  ve fentanil de dahil ) MAC değerini düşürür (2, 3) .

## **2.2 DESFLURANIN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Desfluran doza bağımlı olarak birçok organ fonksiyonunu etkileyebilmektedir.

### **2.2.a. Solunum Sistemine Etkisi**

Doza bağımlı olarak solunum dakika hacmini, tidal volümü, alveolar ventilasyonu ve  $CO_2$  cevap eğrisinin eğimini azaltır ve solunumu baskılar. Tidal volümün azalması  $PaCO_2$  artışına yol açar, buna bağlı solunum hızını arttır ama bu artış  $PaCO_2$ 'deki artışı kompanse edemez, yani doza bağımlı olarak  $CO_2$ 'ye olan solunumsal yanıt baskılanır (2, 3).



Astım hikayesi olan hastalarda yapılan çalışmada desfluran anestezisi sonrasında hiçbir hastada bronkospazm oluşmamıştır (3) .

Dupont ve ark., tek akciğer ventilasyonu uygulanan 100 hastada izofluran, desfluran ve sevofluran anestezisini karşılaştırdıkları çalışmada; 3 volatil anestezi arasında hemodinami ve arteriyel oksijenizasyonda fark tespit edemezken desfluranın daha erken derlenme sağladığını rapor etmişlerdir (4).

### **2.2.b. Dolaşım Sistemine Etkisi**

Etkisi izofluranıninkine benzer. Kan basıncındaki düşmeyi doz bağımlı olarak periferik damar direncini düşürmesiyle sağlar (3). Bir MAC'ı aşan konsantrasyonlarında; doz ve konsantrasyonundaki değişimin etkisiyle kalp atım hızını artırır (2). Anestezi düzeyi derinleştirildikçe, desfluranın parsiyel basıncının artması ile orantılı olarak kalp atım hızı artar (2). Kardiyak output ise 2 MAC düzeyinde değişmezken, 1 ve 1.5 MAC değerlerinde önemsenmeyecek derecede hafif düşer (3).

İzoflurandan farkı ise indüksiyonda desfluranın daha belirgin olarak geçici de olsa kalp atım hızını ve kan basıncını arttırmasıdır. (2) .

Ayrıca plazma epinefrin düzeyini izoflurana göre daha fazla arttırır. Bu artış da geçicidir. Tüm kısa zamanlı değişiklikler temelde 2 ile 4 dakika arasında son bulur (3). Eter yapısında olan desfluran ventriküler aritmilere eğilimi arttırmaz ve epinefrin enjeksiyonuna sekonder aritmilere karşı kalbi hassaslaştırmaz (3). Desfluran ve sevofluran ile ventriküler ektopi oluşturan doz, izofluran ve enfluran ile ektopi oluşturdandan farklı değildir (3).

Desfluran da dahil tüm anestezipler, doku kan akımını ve akıma karşı olan direnci değiştirirler. Koroner arteriyel kan akımını minimum oranda etkiler. Kan basıncındaki düşüşe tepki olarak koroner vasküler direnci düşürür. Desfluran endokardiyal ve epikardiyal perfüzyon arasındaki ilişkiyi değiştirmez (3). Adenozin ile oluşturulmuş koroner kaçak modelinde de myokardiyal kan akış dağılımının yapısını değiştirmez (3) .

Desfluran konsantrasyonlarındaki ani, hızlı artış kalp hızını ve arteriyel kan basıncını arttırır. Desfluran artışına sekonder gelişen bu yanıt fentanil, esmolol, klonidin kullanımı ile baskılanabilir (1). Böbrek ve dalak kan akımını etkilemez (2). Isı regülasyonunu azaltarak kutanöz vazodilatasyon yapar (2).

### **2.2.c. Nöromusküler Sistem**

Desfluran periferik sinir stimulasyonuna yanıtı doza bağılı olarak azaltır. 1.5 MAC'dan daha yüksek konsantrasyonlarda TOF oranında düşmeye sebep olur. Doz bağımlı olarak tetanik sönme de yapar. Hem depolarizan hem de nondepolarizan ajanlarla oluşan blokajı arttırır (2, 3). PaCO<sub>2</sub>'deki artışlar desfluran ile olan nöromuskuler blokajı da arttırmaktadır (2). Deneysel modellerde malign hipertermiyi tetiklediği saptanmıştır (1-3). Bu yüzden malign hipertermi riski olan hastalarda kullanılmamalıdır.

### **2.2.d. Toksikite**

Minimal degradasyonunun hem invitro hem de in vivo toksik belirtilere yol açmadığı görülmüştür (3). Benzer olarak hayvanlarda yapılan araştırmalarda desfluranın tekrar eden veya uzatılmış anestezi veya anestezi başlangıcı, hipoksi içeren çeşitli streslerle eş zamanlı yönetildiğinde güvenli bulunmuştur. Desfluran mutajenik değişiklik yapmaz (2).

### **2.2.e. Hepatik ve Renal Sistemi**

Desfluranın metabolizması sırasında iki ayrı toksik problem olabileceği yönünde hipotezler geliştirilmiş ve çalışmalar bu yönde yapılmıştır. İlk olarak serbest florid iyonuna biyotransformasyonu sonucu yüksek flor iyon düzeyinin bir süre devam etmesi ile yüksek akımlı böbrek yetmezliğine sebep olabileceği (metoksifluran gibi); ikinci olarak da hepatik doku makromoleküllerine bağlanabilen ve hepatotoksisiteye sebep olabilecek metabolizma ürünlerinin bulunabileceği (halotan gibi) düşünülmüştür (2). Ancak yapılan çalışmalarda yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli desfluran anestezisinden sonra plazma florid düzeyinde ve üriner florid atılımında bir artış bulunamamış ancak plazma trifloroasetikasit düzeyinde 24. saatte bir artış tesbit edilmiş bu da 6. günde başlangıç düzeyine düşmüştür (2). Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olan kişilerde mevcut tabloyu kötüleştirmemiştir (5,6,7,8).

Desfluranın biyotransformasyonu, izofluranın % 0.1'i kadar yani % 0,02'dir (1, 3). Sadece hepatik mikrozomal enzimleri indükler. Karaciğer kan akımında değişiklik yapmaz (2, 9)

### **2.2.f. Santral Sinir Sistemi**

Desfluranın İKB, SKA ve karbondioksit reaktivitesi üzerine etkileri izoflurana benzemektedir (10,11). Doza bağımlı olarak serebral vasküler rezistansı azaltır (12). Desfluran anestezisi altında İKB'nin arttığı; bunu da BOS yapımının arttırarak veya

emilimini azaltarak yaptığı ve 0.5- 1.0 MAC desfluran ile BOS basıncındaki artışın izoflurana benzer olduğu gösterilmiştir (3) .

Beyin cerrahisinde, ideal serebral oksijen dengesi sağlanması için desfluranın 1.0 MAC'da uygulanması kabul edilmiştir (3). Serebral otonöregülasyonun 1.5 MAC desfluranla bozulduğu bildirilmiştir (3). Köpeklerde 0.5-1 ve 1.5 MAC desfluran uygulamasında, SKA'da hiperventilasyonla ( PaCO<sub>2</sub>=24 mmHg'da) azalma saptanmış ve karbondioksit reaktivitesinin korunduğu gösterilmiştir (3). Desfluran, izofluran gibi EEG'de burst supresyona neden olmaktadır (3).

## **2.3 KARACİĞER**

### **2.3.a Anatomi ve Fizyoloji**

Karaciğer yaklaşık 1200-1500 gr ağırlığında, çölyak plexusun sempatik liflerinin innerve ettiği insan vücudunun en büyük parankimal organıdır (13, 14). Yukarıda 5. kostadan, aşağıda kosta yayının sınırına kadar, arkada karın duvarının sağ alt torasik ve lomber bölgelerine yerleşmiştir.

Kanlanmasını çölyak arterden çıkan hepatik arter ve superior mezenterik ile splenik venlerin oluşturduğu portal ven sağlar. Portal venden karaciğer sinüzoidlerine erişkinde dakikada 1500 ml kan akar. Bu da kardiyak outputun yaklaşık % 25-30'unu; yani tüm karaciğer kan akımının %75'ini oluşturur. Portal sistem yoluyla bütün sindirim sistemi, dalak, pankreas ve safra kesesinin kanı karaciğere taşınır. Portal ven ve karaciğer kan akımının %25'ini getiren hepatik arter, biliyer kanallarla birlikte karaciğerin tamamına dağılır (13,14, 15). Venöz kanını vena cava superior alır (13, 14).

Karaciğer; genel metabolik homeostazisi, enerji metabolizması için vücuda alınıp işlenen besinlerin ekstrahepatik dokuda dağılımını, sindirim ve normal vücut fonksiyonu için gerekli protein, enzim ve kofaktör sentezini gerçekleştiren, endojen ve ekzojen bileşiklerin büyük bir kısmının detoksifikasyon ve eliminasyonunda kritik öneme sahip primer düzenleyici organdır.

Glisson kapsülünün portal mesafeden karaciğer parankimine inverte olması ile oluşmuş birimlere karaciğer lobülü denilir ve karaciğerin en küçük anatomik birimini oluştururlar. Toplam lobül sayısı 50-100 bin arasında değişmektedir. Üç adet lobülün birleşmesi ile oluşan yapı asinüs ( üç boyutlu mikrovasküler üniteler ) adını alır. Bunlar karaciğerin en küçük fonksiyonel birimleridir. Karaciğer bu mikrovasküler seviyede fonksiyonlarını yerine getirir. Bunların ortasında ki kapiller bölge sinüzoid adını alır.

Asinüsün içinde kan akışı, merkezdeki terminal portal venül ve hepatik arteriyollerden periferdeki terminal hepatik venüllere doğrudur. Bu mikrosirkülasyon paterni baz alınarak hepatik asinüs 3 bölgeye bölünmüştür:

- Bölge 1: Terminal portal venül etrafına lokalize olan ve büyük miktarda solüt yükü olan kanı almakta olan hepatositleri içerir.
- Bölge 2: Bölge 1 ve bölge 3 arasında kalan hepatositleri içerir.
- Bölge 3: Terminal hepatik venülleri çevreleyen hepatositleri içerir.

Hepatik hücrelerin sekrete ettiği safra ters yönde, asinüsün periferinden merkezine doğru akar (14,15). İnterlobüler septalarda portal venüllerin yanısıra komşu lobüller arasındaki septal dokuların arteriyel kanını sağlayan ve çoğunlukla doğrudan hepatik sinüzoidlere boşaltan hepatik arteriyoller de vardır. Bu yüzden ilk girişte kandaki oksijen vasküler merkez etrafındaki (bölge1) hepatositlerce alınır ve oksijen içeriği giderek azalır ve böylece bölge 3'teki hepatositler hipoksiye daha hassas hale gelir (13-15).

Karaciğerin esansiyel fonksiyonunu yerine getiren hepatositler; artmış metabolizmaya aşırı bir adaptasyon yeteneğine ve oldukça büyük bir rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Venöz sinüzoidler hepatik hücrelerin yanı sıra tipik endotel hücreleri ve büyük Kupffer hücreleri (retiküloendoteliyal hücreler) ile döşelidir. Hepatik sinüs kanındaki bakteri ve diğer maddeleri fagosite eden bu hücreler vücuttaki en büyük sabit makrofaj popülasyonudur. Venöz sinüzoidleri çevreleyen endotel hücrelerinde 1 µ çapında çok geniş porlar bulunur. Bu tabakanın altında endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri arasında çok dar bir doku aralığı vardır ve bu aralığa Disse aralığı denir. İnterlobüler septalarda milyonlarca Disse aralığı lenfatik damarlara bağlanır. Böylece bu aralıktaki sıvının fazlası lenfatiklerce uzaklaştırılır. Endotelin büyük porları yoluyla plazmadaki maddeler serbestçe Disse aralığına geçebilir. Hatta plazma proteinlerinin büyük bölümü de bu aralığa serbestçe diffüze olabilir (14-16).

### **2.3.b Karaciğer Kan Akımı Regülasyonu**

Karaciğer kan akımının regülasyonu intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki mekanizma ile gerçekleştirilir.

**2.3.b.1 İntersik Mekanizma:** Arteriollerdeki tonus değişimi ile hepatik kan akımını sabit tutmaya çalışan basınç-akım otheregülasyon mekanizmasıdır. Portal ven-hepatik arter sistemi birbiri ile denge halinde olup birindeki kan akımı artışı diğerindeki direnç artışı ile karşılanarak hepatik kan akımı sabit tutulmaya çalışılır. Dengedeki bu sistemlerin birindeki herhangi bir oklüzyon, diğerinde % 20'lik bir direnç azalması ile sonuçlanır. Portal ven ve hepatik arter kanında PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> ve Ph değişiklikleri kan akımında da değişikliğe sebep

olur. Arteriyel hipoksi hepatik arter direncini artırırken, hiperkapni ve asidoz doğrudan etki ile arteriyel ve portal ven akımını artırır. Örneğin;  $PaO_2 < 30$  mmHg ise hepatik arteriyel direnç iki kat artar. Sonuçta hepatik kan akımı azalır. Sistemik hiperkapni ve asidozda doğrudan etki ile hepatik arteriyel ve venöz kan akımı artar (14-16).

**2.3.b.2. Ekstrinsik Mekanizma:** Sempatik uyarılar kan akımını ve volümünü dramatik olarak azaltırlar. Bu yolla karaciğer kan akımının % 80'i 20 saniye içinde dolaşıma verilir. Normalde hepatik arteriyel yatakta  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörler, venöz sisteminde ise  $\alpha$  adrenerjik reseptörler mevcuttur (15, 16).

### **2.3.c. Karaciğer Histolojisi**

#### **2.3.c.1. Karaciğer Yapısı**

Karaciğer loblarının etrafı, sıkı bağ dokusu yapısındaki ince bir zar olan Glisson kapsülü ile çevrilidir. Karaciğerin visseral yüzündeki porta hepatis; hepatik kanallar, portal ven, hepatik arter, lenfatik damarlar ve sinirler için giriş kapısıdır. Bu damarlar ve kanallar, klasik karaciğer lobülleri arasında sonlandıkları portal alanlara dek bağ dokusu ile çevrilmiştir (17).

#### **2.3.c.2. Klasik Karaciğer Lobülü**

Karaciğerin temel yapısal elemanı karaciğer hücresi ya da hepatositlerdir. Hepatositler gruplaşarak hepatosit hücre kordonlarını oluşturur. Işık mikroskopunda parafin kesitlerde klasik karaciğer lobülleri görülebilir (18).

Her bir lobül enine kesitte, birbirinden karaciğer sinüzoidleri (pencereli kılcak damarlar) tarafından ayrılan ve küçük santral venden dışa doğru ışınal şekilde seyreden hepatosit hücre yığınlarını ve aralarında sinüzoid kapillerlerini içerir (19).

Bazı hayvanlarda bu lobüller birbirinden bağ dokusu tabakası ile ayırt edilir, fakat insanlarda bu lobüllerin kesin sınırlarını ayırt etmek güçtür. Bazı bölgelerde lobüller safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarları içeren bağ dokusu ile sınırlanmıştır. Bu alanlara portal alanlar denir. Bu bölgeler lobüllerin köşelerinde bulunur ve portal triadlar içerir. Her bir triad daha küçük dallara ayrılan safra kanalının, portal venin ve hepatik arterin dalını içerir (20).

Küçük lenfatik damarlar sıklıkla bunlara eşlik eder. Triadlar aynı zamanda komşu lobüllerin birbirleri ile buluşma noktalarını da belirler. Erginlerdeki klasik karaciğer dokusunun yaklaşık % 80'nini, hepatositlerden meydana gelen parankim oluşturur. Geriye kalan % 20'si ise dıştan organı saran Glisson kapsülünü de oluşturan bağ dokusunun çerçevesini oluşturan stromadır (17).

### **2.3.c.3. Portal Yol ve Santral Venin Histolojisi**

Hepatik arteriyol enine kesitte 2 veya 3 tabakalı düz kas hücrelerine ve göreceli olarak küçük bir lümenine sahiptir. Portal venülün daha geniş bir lümeni ve sıklıkla basık bir lümeni ve daha ince bir duvarı vardır. Safra kanalcıkları tek katlı basit kübik veya basit prizmatik epitel ile döşelidir ve hepatositlerin ekzokrin salgılarını taşır. Safra yolları, hepatositlerin arasındaki ince safra kanalcıkları ile başlar. Kanalcıklar her bir lobülün çevresine ulaştıklarında basit kübik epitel ile döşeli olan ve Hering kanalları olarak da bilinen küçük kanallara açılır. Bu kanallar portal yolda yer alan daha büyük safra kanallarına açılır. Kanallar genişledikçe lümeni döşeyen kübik epitel uzamaya başlar (17). Tipik santral venler zayıf bir endotel tabakasına sahip ince duvarlı venüllerdir. Her bir santral venin lümeni, birkaç karaciğer sinüzoidinin serbestçe açılabilirdiği çok sayıda girişe sahiptir (17).

### **2.3.c.4. Karaciğer Sinüzoidlerinin Yapısı**

Ortalama 9-15 mm arasında olan karaciğer sinüzoidleri, kılcal damarlardan daha geniş ve düzensizdir. Son derece ince olan duvarlarında aralarında Kupfer hücrelerinin yerleştiği yassılaştırmış endotel hücreleri bulunur. Endotel hücrelerinde 100 nm çapında diyamraksız ve geçirgen fenestralar (pencereler) bulunur. Kupfer hücreleri çok sayıda lizozoma sahiptir ve kandaki monositlerden köken alan makrofaj yapısındaki fagositik hücrelerdir (17).

## **2.4. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ VE KARACİĞER**

Günümüz volatil anesteziklerinin çoğu postoperatif karaciğer fonksiyonlarını bozabilmesine rağmen, bu konuda en çok halotan üzerinde araştırma yapılmıştır. Halotan 1958 yılında Birleşik Devletlerde kullanıma girdikten kısa bir süre sonra akut hepatiti bu ajanla ilişkilendiren kaygılar ortaya çıkmıştır. Ulusal Bilimler Akademisinin Anestezi Komitesi, halotan anesteziinden sonra masif hepatik nekroz sıklığını belirleyebilmek için “Ulusal Halotan Çalışması” adlı büyük bir epidemiyolojik çalışma gerçekleştirmiştir (21) Bu çalışmada 1959’dan 1962’e kadar 856.000 anestezi uygulaması retrospektif olarak incelenmiştir. Halotana bağlı ölümle sonuçlanan fulminan hepatik nekroz sıklığı 1/35.000 olarak tespit edilmiş ve bu durum özellikle erişkin hastalarda halotan kullanımında dramatik azalmaya yol açmıştır.

Enfluran, izofluran, sevofluran ve desfluran gibi diğer volatil ajanların da hepatite sebep olabildiği ancak bu oranın çok daha düşük olduğu bildirilmiştir ( 15).

İnhalasyon anesteziklerinin karaciğere etkisinin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte genellikle; karaciğer kan akımını değiştirerek,

karaciğerdeki ilaç metabolizmasından sorumlu enzimleri etkileyerek veya direkt hepatotoksisite ya da immün sistem aktivasyonu yoluyla olabileceği düşünülmekte ve incelemeler bu yönde yapılmaktadır.

Anestezi sonrası karaciğer hasarını Martin JL. 2005'te yaptığı bir çalışma ile ciddi (immün aracılıklı) ve hafif olarak iki ana başlık altında toplamıştır (22).

#### **2.4.a. Ciddi (immün sistem aracılı) karaciğer hasarı:**

Bu hasar halotan, izofluran, sevofluran veya desfluran uygulamasından sonra gelişebilir. Ölüm ve karaciğer transplantasyonuna neden olabilen massif hepatik nekroz oluşur. Temel mekanizması immunolojiktir ve önceden volatil anestezi maruziyeti gerektirir. Sevofluran hariç halotan, izofluran ve desfluran trifloroasetik asit (TFA) oluşturmak üzere sitokrom P450 enzimleri tarafından oksidatif metabolizmaya uğrar. Oluşan TFA hepatositlerin proteinlerine kovalent bağla bağlanır. TFA-hepatosit bileşimini vücut, yabancı cisim (haptan) olarak algılar ve bu bileşiğe karşı antikor üretir. TFA oluşturabilen anesteziye daha sonra ikinci kez maruziyet ciddi hepatik nekrozla sonuçlanan bir immün yanıt oluşmasını tetikleyebilir (23).

Her ne kadar sevofluran TFA ürünlerine metabolize edilmese de, karbondioksit absorbanları ile temas ettiğinde degradasyona uğrar ve TFA 'ya benzer şekilde immunolojik yanıt oluşturabilen Compound A bileşimini oluşturur (14). Anestezi esnasında alınan halotanın %20-46 kadarı, enfluranın %2.5-8.5'i, sevofluranın %2-5'i, izofluranın %0.2-2'si ve desfluranın %0.02'si metabolize olur (24-26) .

#### **2.4.b. Hafif karaciğer hasarı:**

Hafif hasar halotan anestezisini takiben gelişebilir. Serum transaminaz düzeylerinin artması daha yaygın olarak karşılaşılan bu hasarın temel özelliğidir. Halotanın redüktif metabolizması aracılığı ile oluştuğu ve özellikle de hepatik kan akımında ve buna bağlı olarak karaciğer oksijen sunumunda gelişen eş zamanlı bir azalma bulunduğu daha sık meydana geldiği görülmüştür (27). Bu duruma daha sık rastlanılmasına karşın morbiditesi düşüktür, hafif şiddettedir ve gelişimi için daha önce ajana maruz kalmak gerekmez.

Karaciğer; birincisi hepatik arterden gelen iyi oksijenlenmiş kan, diğeryse portal venden gelen az oksijenlenmiş kan olmak üzere iki ayrı damardan beslenir. Hepatosit hipoksisinin postoperatif karaciğer hasarına önemli katkısı vardır. İzofluran, desfluran, sevofluran gibi eter yapısındaki anesteziye, halotanın aksine portal venin kan akımını azaltırken (ya da sabit tutarken), hepatik arter kan akımını artırır ya da değiştirmezler.

Halotan ise selektif hepatik arter vazokonstriksiyonu yapar. Yapılan hayvan deneylerinde oksijen kullanılabilirlik oranları kıyaslanmış ve halotanın bu oranı %65 azaltırken, izofluranın sadece %35 azalttığı saptanmıştır (28). Desfluran hem deneysel hem de klinik koşullarda karaciğer kan akımını azaltır. Cilt kesinden önce hastalara 1 MAC desfluran verilmesinin karaciğer kan akımını 1 MAC halotan ve izofluran ile oluşan azalmaya benzer şekilde %30 oranında azalttığı bildirilmiştir (28).

İnhalasyon anesteziye geçtikten sonra açıklanamamış hepatik disfonksiyon semptomlarının bulunduğu hastalarda yapılması gereken; tekrar volatil anesteziye uygulamaktan kaçınmaktır. Karaciğerinde daha öncesinden anestezi ile ilişkisiz hastalık bulunan hastalarda inhalasyon anesteziye geçtikten sonra zararlı olduğunu gösteren bir çalışma veya olgu sunumu yoktur.

## **2.5. PARAOKSANAZ ( PON 1)**

### **2.5.a. Enzimin tanımı, tarihçesi ve yapısı**

Arilesteraz (E.C. 3.1.1.2) ve paraoksonaz (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında, kararlılığının ve aktivitesinin ölçümü için  $Ca^{+2}$  iyonu gerekli olan bir serum esterazdır (29,30).

İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur tarafından bulunmuştur (31). Paraoksonaz (PON1) olarak adlandırılmasının nedeni, bir tarım ilacı olan organofosfat bileşiği parationun toksik metaboliti paraoksonu (organofosfat substratı) hidroliz edebilme yeteneğine sahip olduğunun anlaşılmasına bağlıdır (32).

Memeli türleri arasında geniş bir dağılıma sahip olan PON proteinleri, balıklarda, kuşlarda ve eklem bacaklılar gibi omurgasızlarda yoktur (30).

İnsanlarda ve ratlarda, aynı kromozom üzerinde birbirine komşu HUMPONA denen üç ayrı PON geni (PON 1, 2, 3) bulunmaktadır. Ratlarda 6. kromozom üzerinde yerleşen PON genleri, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda, q 21.3 ile q 21.1 bölgesinde lokalizedir (33).

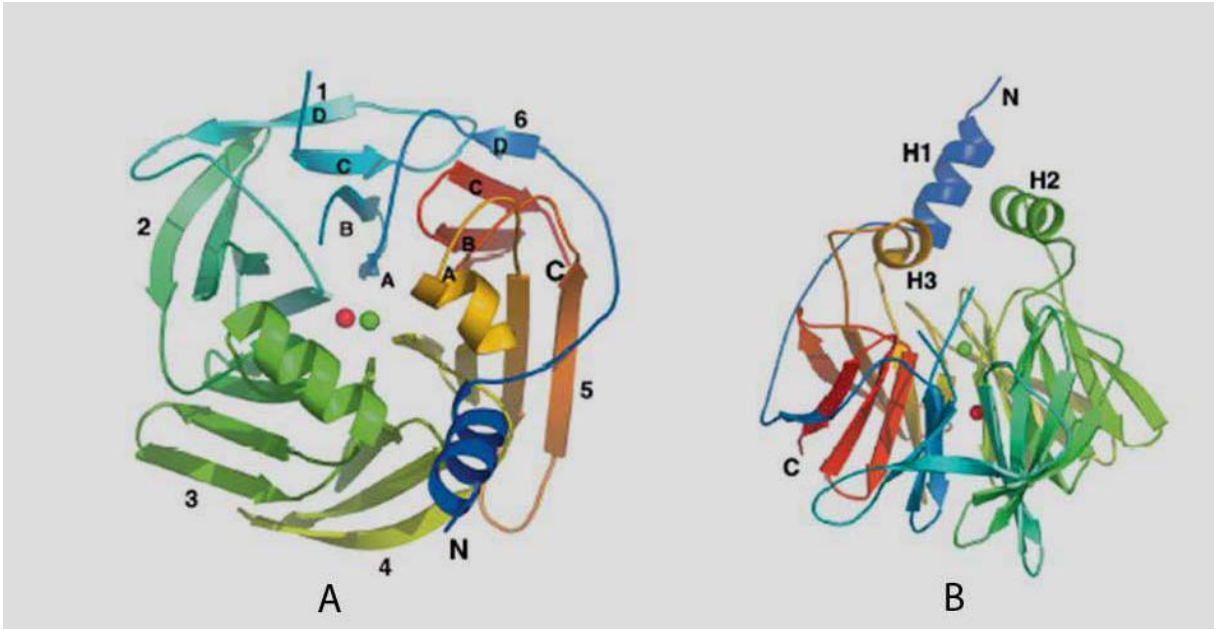
İnsanda karaciğerde sentezlenip kana salınan PON 1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein olup, serumda genellikle HDL üzerine lokalizedir (30,34,35). PON 1'e ait mRNA'nın karaciğerin yanı sıra böbrek, kalp, beyin, ince bağırsak ve akciğer dokularında endotelial tabakada lokalize olduğu, immunohistokimyasal yöntemlerle tayin edilmiştir.

PON1 gibi çoğunlukla karaciğerde sentezlenen PON 3, en çok plazmada bulunurken düşük miktarda böbreklerde de bulunur ve HDL ile ilişkilidir (32,36,37).



Karaciğer, beyin, böbrek ve testis gibi birçok dokuda sentezlenen PON 2, serumda tespit edilememiştir ve çok fazla mRNA formu vardır (38,39).

PON 1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür (29). Ama yapısındaki 3 sistein aminoasitinden 284. sıradaki serbest iken 42. ve 353. sıradaki sistein rezidülerinin tek disülfid bağı yaparak, PON 1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (34).



**Şekil 1.** Paraoksonaz enziminin üç boyutlu yapısının görünümü. A :  $\beta$ -kırmalı tabakalar ve B: H1, H2, H3 ile gösterilen hidrofobik bölgelerin  $\beta$ -kırmalı tabakalara göre durumu (40).

Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON 1'in hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir (41,42).

PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1 (Apo A1) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (43).

PON 1, 2 tipte genetik polimorfizm gösterir:192-polimorfizmi ve 55-polimorfizmi (34,35).

### **2.5.b. Etkileri**

PON 1'in başlıca substratları arasında, organofosfat ve organofosfimat bileşikleri, somon, sarin gibi sinir gazları, aromatik karboksilik asit esterler, doymamış alifatik esterleri ve laktonlar sayılabilir (34, 44,45).

PON 1, hidrolize ettiği organofosfat substratlarına geri dönüşümlü olarak bağlanır. PON 1, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksisitesinden sinir sistemini koruyucu bir ajandır (46).

*In vitro* çalışmalar, PON 1 ve PON 3'ün LDL'nin lipid oksidasyonunu inhibe ettiğini, böylece ateroskleroza başlatan ve ilerleten okside lipid seviyelerini azalttığını göstermiştir (47).

Platelet-aktive edici faktör hidrolizi (48), lipid oksidasyonu (49), aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen homosistein tiyolakton hidroliz ve inaktivasyonu (50), PON'ların fizyolojik özelliklerindedir.

PON 1, makrofaj kolesterol biyosentezini inhibe eder ve makrofajlara kolesterol akışını uyarır (51,52). PON 1 aynı zamanda kolesterol esterlerinin peroksitlerini metabolize eder (45).

PON'ların anti-aterosklerotik aktivitesi, HDL partikülleri üzerindeki lokalizasyonları ile yakından ilişkili olup kolesterol (aterosklerotik lezyonlarda köpük hücrelerinden) akışına aracılık eder ve LDL'nin lipid oksidasyonunda sınırlama rolüne sahiptir. PON 1, HDL'nin glikasyon ve homosisteinilasyon yatkinlığında modülatör etkiye sahiptir (53). PON 1'in LDL oksidasyonunun engellemesinde, Lesitin Kolesterol Açıltransferaz (LCAT) ve Apo A1 üzerinden etkili olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır (29).

### **2.5.c. Paraoksonaz ve Karaciğer Hastalıkları**

Kronik hepatit B enfeksiyonu; karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri gelişim riski nedeniyle yüksek morbidite ve mortaliteye sahip önemli bir hastalıktır (54). Süleyman ve ark., sağlıklı kontrol grubuna göre kronik hepatitli hastalarda PON 1 aktivitesinin düşük olduğunu gözlemlemişler ve kronik hepatitte PON düşüklüğüne sebep olarak; hepatositlerin hasara bağlı PON ekspresyonunu kaybetmeleri ve HDL dinamiklerinin değişimi şeklinde iki olası hipotez ileri sürmüşlerdir (55).

Non-alkolik steatohepatitis (nonalkolik karaciğer yağlanması-NASH) önemli miktarda alkol almayan kişilerde alkolik karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren kronik hepatit formudur (56). NASH patogenezi tam olarak açık olmamakla birlikte, iki mekanizmaya işaret edilmektedir: Birincisi artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun karaciğerde artmış yağ birikimi ile ilişkisi olması, diğeri ise tümör nekrozis faktör aracılı hasardır (57). Bafikol ve ark. (58) NASH hastalarında PON 1 seviyesini düşük bulmuşlar; serum PON 1 aktivitesindeki azalmanın inflamasyon süreciyle ilişkili olabileceğini ve HDL'nin anti-inflamatuar/antioksidan kompleksten

proinflamatuvar/prooksidan komplekse dönüşmesinin yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kronik karaciğer hastalığında, HDL'nin yapısı ve seviyesindeki değişimler hepatik LCAT aktivitesi ile ilişkilidir (59).

49 hepatosteatozlu ve 25 sağlıklı kişide PON 1 aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada; hepatosteatozlu hastaların PON 1 aktivitesi ve NO seviyeleri anlamlı derecede düşük, MDA seviyeleri ise yüksek bulunmuş ve hepatosteatozlu hastalarda oksidatif stresin PON 1'i anlamlı derecede baskıladığı sonucuna varılmıştır (60).

Sirozlu hastalarda PON 1 aktivitesinin diğer hepatitlere göre daha düşük olduğu; albumin ve bilirubin düzeyleriyle korele olduğu gösterilmiştir (61).

PON1 aktivitesinin alkolik karaciğer hastalığının şiddetiyle ilişkili olduğu da rapor edilmiştir (62).

PON 1 aktivitesindeki düşme hepatik disfonksiyonun derecesi ve standart karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerle uyumludur (63-65).

## **2.6. MALONDİALDEHİT (MDA)**

Malondialdehit (MDA), non-enzimatik oksidatif lipid peroksidlerinin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerden birisidir. MDA'nın asıl kaynağı; ikiden fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda veya eikozanoid sentezinde serbestleşen siklik endoperoksidlerdir (66,67).

Lipid peroksidasyonu, membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin oksijen ile reaksiyona girerek lipid-hidroperoksidlerini (LOOH) oluşturmaları şeklindeki olaylar zincirinden oluşmaktadır. Bir dizi reaksiyon sonucunda MDA, diğer bazı aldehytler, konjuge dienler, uçucu hidrokarbonlar gibi ürünler açığa çıkmaktadır (68-70). Açığa çıkan bu ara ürünlerden birinin tayin edilmesiyle lipid peroksidasyonu ve dolaylı olarak da serbest radikal ölçümü yapılabilmektedir.

Lipid peroksidasyonu esnasında MDA dışında alkan aldehytler, alken aldehytler ve hidroksialken aldehytler de açığa çıkmaktadır. Ancak ölçümleri için uygulanan metodlar pahalı, uzun süre gerektiren ve pratik olmayan yöntemlerdir (71).

Lipid peroksidazların yıkılması esnasında etan ve pentan hidrokarbonları açığa çıkmaktadır. Bu hidrokarbonlar solunumda ekspirasyon esnasında standart gaz toplama yöntemleri kullanılarak elde edilebilirler. Metod hassastır ve tekrar tekrar ölçüm yapabilme avantajına sahiptir. Ancak sigara kullanımı veya fotokimyasal hava kirlenmesi gibi eksojen kaynaklı hidrokarbonlar ile kontaminasyon riski vardır. Ayrıca ölçüm "flame iyonizasyon

dedektörlü gaz kromatografisi” ile yapıldığından her labaratuarda kullanılmamaktadır (72,73).

Tiyobarbiturik asitle reaksiyon veren maddelerin (TBARS) ölçümü, genellikle lipid peroksidasyonunun göstergesi kabul edilen MDA ölçümünü ifade etmede kullanılır (69,74). MDA lipid peroksidasyonu esnasında oluşmakta ve tiyobarbiturik asitle reaksiyona girmesi nedeni ile ölçümlerde yaygın olarak kullanılmaktadır ( 73,75 ).

### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleti Etik Komitesinden izin alınarak Selçuk Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

250-300 gr ağırlığında Winstar tipi 28 adet 12 aylık erkek rat çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için seçilen ratların daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış ve herhangi bir ilaca maruz kalmamış ve tam sağlıklı olmalarına dikkat edildi. 12 saat gece, 12 saat gündüz ritmine sahip 20-24 °C derece bir odada tutulan ratlar, standart rat yiyecekleri ile oral beslenme ve sebest suya erişimine anestezi verilmeden 2 saat öncesine kadar izin verildi.

Çalışmaya başlamadan önce anestezi gaz vapoizatörleri kalibre edildi. Anestezi gaz olarak desfluran; Eger and Johnson (1987) (76) ile Haelewyn ve ark. (2004) (77) tarafından tavsiye edilen (1 MAC) Minimum Alveolar Konsantrasyonda (%6 volüm) ayarlandı ve uygulandı. Anestezi prosedürü uygulanması için her rat grubunun girebileceği ve rahatça gözlemlenebileceği 40x40x70cm boyutlarında şeffaf plastik bir konteyner hazırlandı. Konteyner yarı açık solutma sistemli anestezi makinesine (AMS,425,Senior) statik hortumlarla bağlandı (Resim1).



Resim 1 A, B: AMS-425 Senior Anestezi Cihazı ve konteyner içinde bulunan ratlar.

**Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı.**

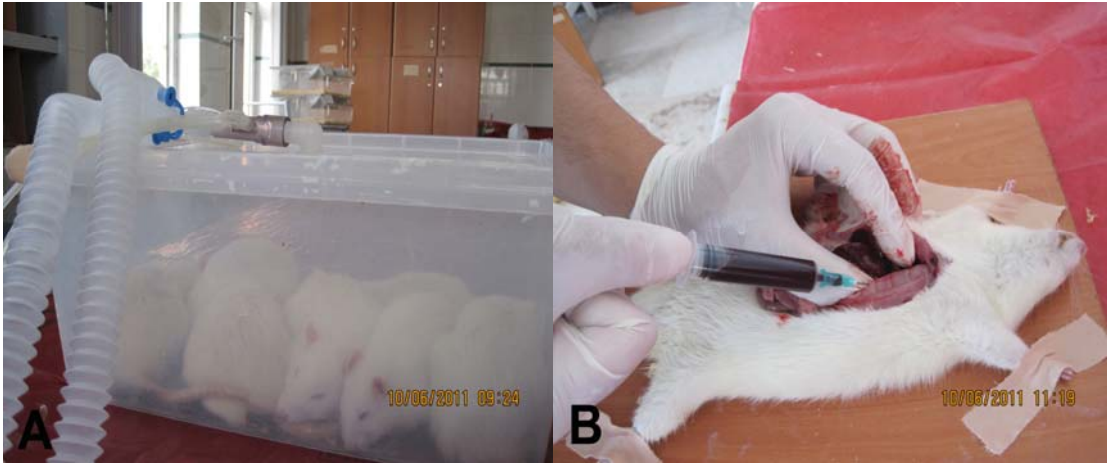
**BİRİNCİ GRUP:** Kontrol grup (n=7) herhangi bir işleme tabi tutulmadı.

**İKİNCİ GRUP:** (n=7); sadece bir kez desfluran anestezisi uygulandı.

**ÜÇÜNCÜ GRUP:**(n=7); İki kez desfluran anestezisi uygulandı.

**DÖRDÜNCÜ GRUP:**(n=7): Üç kez desfluran anestezisi uygulandı.

Randomize olarak planlanan çalışmamızda ratlardan rastgele seçilen 7 tanesi çalışmamızın ilk gününde kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubundaki bu ratlara herhangi bir işlem uygulanmaksızın servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Ratlara laparotomi yapıldı ve abdominal aortlarından PON1, AST, ALT ve MDA ölçümleri için kan örnekleri ile karaciğer alındı (Resim 2 a.b).



**Resim 2A:** Konteyner içinde anestezi halinde ratlar, **2B:** Bir ratın abdominal aortasından kan alınması.

Geriye kalan 21 rata konteyner içinde 2 saat süre ile 6L/dk volümde %100 oksijen içerisinde %6 inspiratuar konsantrasyonda Desfluran (Suprane®, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Anestezi işleminden sonra 7 tanesi rastgele seçilerek ikinci grup oluşturuldu. Geriye kalan 14 rata 3. ve 5. günlerde aynı işlem uygulandı. Böylece hiç anestezi uygulanmayan kontrol grubu; bir kez desfluran anestezi alan II. Grup; iki gün ara ile iki kez anestezi alan III. Grup ve yine 2 gün ara ile 3 kez desfluran anestezi alan IV. Grup oluşturuldu.

Desfluran anestezisinden hemen sonra II., III. ve IV. gruptaki ratlar servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Laparotomi yapıldı ve abdominal aortlarından PON 1, AST, ALT ölçümleri için kan örnekleri alındı. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek, ayrılan serumlar PON 1, AST, ALT düzeylerinin ölçümü için -20°C'de saklandı.

Doku bütünlüğü korunarak, travmatize etmemeye özen göstererek karaciğer biyopsi örnekleri alınıp kan kontaminasyonuna engel olmak amacıyla soğuk deiyonize su ile yıkandı bir kısmı dokuda PON 1 ve MDA düzeylerinin ölçümü için -20°C'de saklanırken bir kısmı rutin takibi yapılmak ve ışık mikroskopunda histopatolojik değişiklikler olup

olmadığı araştırılmak üzere karaciğerin kapsülü çıkarılarak nötral formalin içinde tespit edildi.

### **3.1. Plazma PON 1 Ölçümü:**

PON 1 aktivitesi ticari kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak Jery Beltwoski yöntemine göre ölçüldü. 2 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, 1 mol/l NaCl ve 2 mmol/l paraokson (O,Odietyl-O-p-nitrofenilfosfat) içeren 0.1 mol/l pH: 8 Tris-HCl buffer çözeltisi kullanılarak; 3,5 ml bu reaktif karışıma 100 µl serum örneğinin ilave edilmesiyle oluşan 4-nitrofenol'ün artış düzeyinin 37 °C'de 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlendi (63).

PON 1 aktivitesi için 1 Ünite, 1 nmol 4 nitrofenol/ml serum/dk. olarak tanımlanmıştır.

### **3.2. Plazma AST, ALT Ölçümü:**

AST, ALT düzeyleri Olympus AU 600 (Olympus Optical Co Ltd, Japan) marka klinik kimya otoanalizöründe Olympus firmasının ticari kitleri kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi.

### **3.3. Doku MDA ve PON 1 Ölçümü:**

- 20 °C derecedeki dokular oda sıcaklığına getirildi. Yumuşak doku numunesi 0,001 hassasiyetindeki terazi ile tartıldı. Numune miktarının 9 katı kadar working solution eklendi.

Mekanik homojenizatör ile homojenize edildi. 3000 rpm' de 5 dk. santrifüj edildi.

Doku PON 1 düzeyi için süpernatant alınıp "Rel Assay E" otoanalizöründe kolorimetrik olarak çalışıldı. Çalışmalarda "Rel Assay" Markalı kitler kullanıldı.

Doku MDA düzeyi 90-100°C'de tiyobarbitirik asit (TBA) ile reaksiyonuna dayanan bir yöntemle ölçüldü. TBA reaksiyon testinde, MDA ve MDA benzeri maddeler TBA ile reaksiyona girdi ve maximum 532 nm'de absorbe olabilen pembe pigmentli ürün oluştu. Bu reaksiyon pH = 2-3 iken 90°C'de 15 dakika yapıldı. Örnek 2 kat yoğun soğuk %10 (w/v)'luk TBA ile protein çökmesi için karıştırıldı. Çökelti santrifüj edilerek topaklandı ve kalansız ayrılan supernatant kısmı eşit volyumdaki %0.67(w/v)'luk TBA ile kaynar su banyosunda 10 dakika reaksiyona sokuldu. Soğuduktan sonra, 532 nm'de absorbansı okundu.

Sonuçlar nmol/g yaş doku olarak ifade edildi.

### **3.4.Histolojik Prosedür:**

Karaciğer dokuları ratların sakrifiye edilmesinden hemen sonra % 10'luk nötral formaldehit içinde tespit edildi. 2 günlük tespit işleminden sonra dokular sırasıyla 30'ar dakika olmak üzere % 50-60-70-80-90-96 ve absöü alkollerde tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokular kurutma kağında bekletilerek alkol solüsyonunun uçması sağlandı. Daha sonra dokuların şeffaflanması için ksilende 3 saate yakın bekletildi. Ksilen işlemi bittikten sonra dokular 3 ayrı sıcak parafinde toplam 6 saat bekletildi. Bu işlemden sonra parafin blok makinesinde dokular bloklandı. Parafin bloklardan 4'er mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin boyası ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

### **3.5.Histopatolojik Değerlendirme:**

Karaciğerin histopatolojik değişikliklerinin değerlendirilmesinde hidropik dejenerasyon (HD), nükleer polimorfizm (NP), portal nötrofil infiltrasyonu (PNİ), portal lenfosit infiltrasyonu (PLİ), fokal nekrozis (FN), santral ven etrafında nötrofil (SVN) ve santral ven etrafında lenfosit (SVL) birikmesi değerlendirilmiştir (78).

*HD, NP için skor parametreleri;*

- 0: Değişiklik yok
- +1: % 10- 20 hücrede görülmeyi ifade etmiştir.
- +2: % 20-50 hücrede görülmeyi ifade etmiştir.
- +3: % 50'den fazla hücrede görülmeyi ifade etmiştir.

*PNİ, PLİ ve FN için skor parametreleri;*

- 0: Değişiklik yok
- +1: 1-2 portal alanda görülmeyi ifade etmiştir.
- +2: 3-5 portal alanda görülmeyi ifade etmiştir.
- +3: 6'dan fazla portal alanda görülmeyi ifade etmiştir.

*SVN ve SVL için skor parametreleri;*

- 0: Değişiklik yok
- +1: 1-2 santral ven etrafında görülmeyi ifade etmiştir.
- +2: 3-5 santral ven etrafında görülmeyi ifade etmiştir.
- +3: 6'dan fazla santral ven etrafında görülmeyi ifade etmiştir.



### **3.6.İstatistiksel Değerlendirme:**

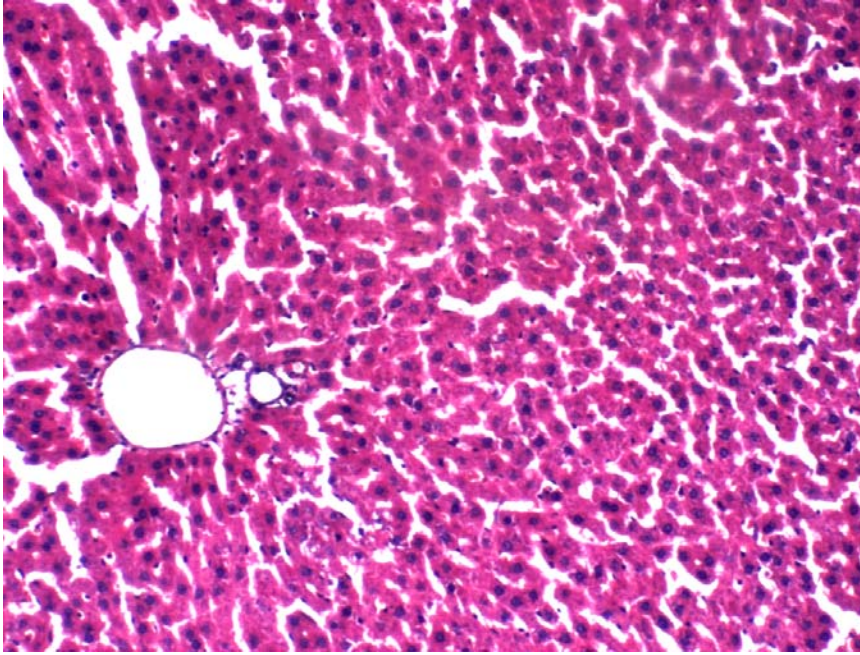
İstatistiksel analiz için SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı.  $P<0.05$ , değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler  $\text{ort} \pm \text{SD}$  (standart deviasyon) olarak gösterildi. Doku MDA, doku PON1, serum PON1, AST ve ALT değerleri Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirildi. Hangi gruplar arasında anlamlı fark bulunduğunun anlaşılması için ise Mann Whitney-U testi uygulandı.

Karaciğer histopatoloji değerleri katogorik olduğu için istatistiksel değerlendirilmede Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunduğu durumlarda ise gruplar çıkarılarak Ki-Kare testi (ileri analizler) tekrarlandı.

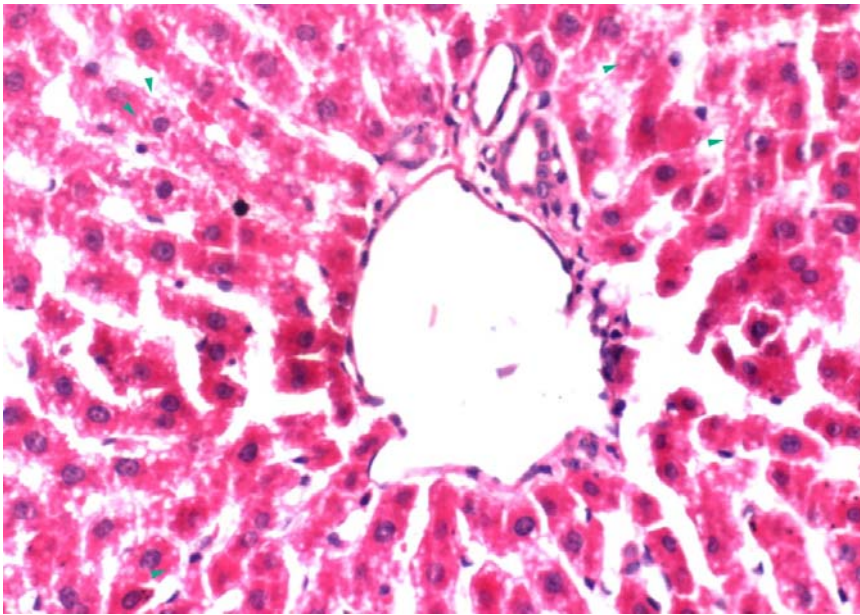
## 5. BULGULAR:

### Karaciğer Dokusunun Histopatolojik Değerlendirilmesi:

Karaciğerlerin yapılan histopatolojik değerlendirmesinde *hidropik dejenerasyon* (HD) açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu ( $p < 0.05$ ) bulunmuştur. Bu fark kontrol grubu ile diğer desfluran anestezisi alan gruplar arasında oluşmuştur (Resim 3,4). Ayrıca II. III. ve IV. gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmasada 3 kez anestezisi alan grupta HD daha ağır ve fazla olarak görülmüştür (Tablo 1).



**Resim 3.** Kontrol grubu karaciğer parankim dokusu, portal alan görülmektedir.

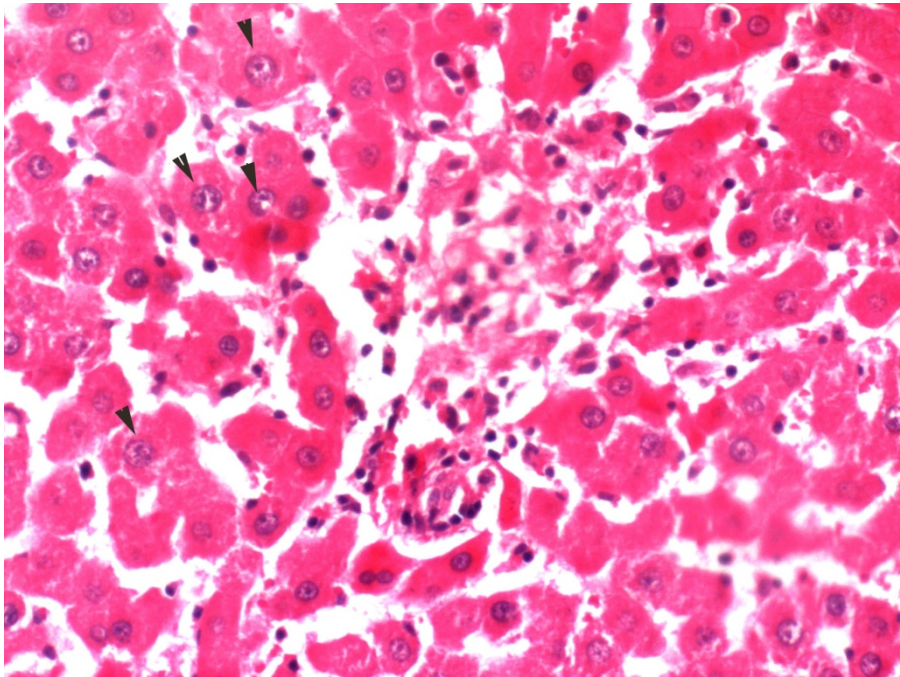


**Resim 4.** Hidropik dejenerasyon ve inflamasyonun birlikte görüldüğü alan. Oklar hidropik dejenerasyonu göstermektedir.

**Tablo 1:** Hidropik dejenerasyon (HD) için grup skorları ve yüzde dağılımları.

Skor	GRUPLAR				Toplam	
	Tek anestezi Grup II	Çift anestezi Grup III	Üç Anestezi Grup IV	Kontrol Grup I		
HD 0	Sayı	0	0	0	7	7
	Grup içi	0%	0%	0%	100,0%	25,0%
1	Sayı	5	5	1	0	11
	Grup içi	71,4%	71,4%	14,3%	0%	39,3%
2	Sayı	2	2	3	0	7
	Grup içi	28,6%	28,6%	42,9%	0%	25,0%
3	Sayı	0	0	3	0	3
	Grup içi	0%	0%	42,9%	0%	10,7%

*Nükleer polimorfizm (NP)* için yapılan istatistiksel değerlendirmede de gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). İleri analizde de fark olduğu gösterilmiştir ( $p<0,05$ ). İstatistiksel farkın kontrol grubu ile diğer gruplar arasında olduğu görülmüştür (Resim 5 ve Tablo 2).



**Resim 5:** Fokal nekrozla birlikte oklar nükleer polimorfizmi (NP) göstermektedir.

**Tablo 2:** Nükleer polimorfizm (NP) için grup skorları ve yüzde dağılımları.

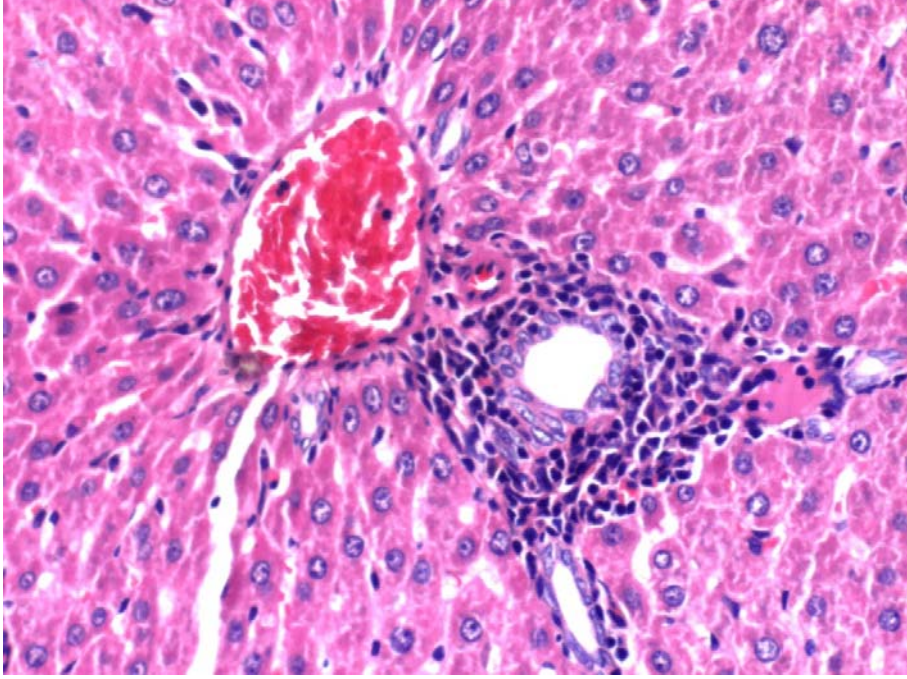
Skor	GRUPLAR				Toplam	
	Tek anestezi <i>Grup II</i>	Çift anestezi <i>GrupIII</i>	Üç anestezi <i>GrupIV</i>	Kontrol <i>Grup I</i>		
NP 0	Sayı	2	0	0	7	9
	Grup içi	28,6%	0%	0%	100,0%	32,1%
1	Sayı	5	5	5	0	15
	Grup içi	71,4%	71,4%	71,4%	0%	53,6%
2	Sayı	0	2	2	0	4
	Grup içi	0%	28,6%	28,6%	0%	14,3%
3	Sayı	0	0	0	0	0
	Grup içi	0%	0%	0%	0%	0%

Karaciğerin histopatolojik incelemesinde *portal nötrofil infiltrasyonu (PNİ)* açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede yine gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiş ( $p=0.001$ ), bu anlamlı farkın ise kontrol grubu ile diğer inhalasyon anestezisi alan gruplar arasında olduğu ve anestezisi alan gruplar arasında da PNİ açısından fark olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Portal nötrofil infiltrasyonu (PNİ) için grup skorları ve yüzde dağılımları.

Skor	GRUPLAR				Toplam	
	Tek anestezi <i>Grup II</i>	Çift anestezi <i>GrupIII</i>	Üç anestezi <i>GrupIV</i>	Kontrol <i>Grup I</i>		
PNİ 0	Sayı	2	0	0	7	9
	Grup içi	28,6%	0%	0%	100%	32,1%
1	Sayı	3	6	2	0	11
	Grup içi	42,9%	85,7%	28,6%	0%	39,3%
2	Sayı	2	1	4	0	7
	Grup içi	28,6%	14,3%	57,1%	0%	25,0%
3	Sayı	0	0	1	0	3.6
	Grup içi	0%	0%	14,3%	0%	0%

**Portal lenfosit infiltrasyonu (PLİ)** ile karaciğerin histopatolojik değerlendirmesi yapıldığında ise yine benzer olarak kontrol grubu ile diğer desfluran anestezi uygulan gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,000$ ). Kontrol grubu çıkarılarak yapılan ileri analizde anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4, Resim 6).



**Resim 6:** Karaciğer dokusunda portal alandaki inflamasyon görülmektedir.

**Tablo 4:** Portal lenfosit infiltrasyonu (PLİ) için grup skorları ve yüzde dağılımları.

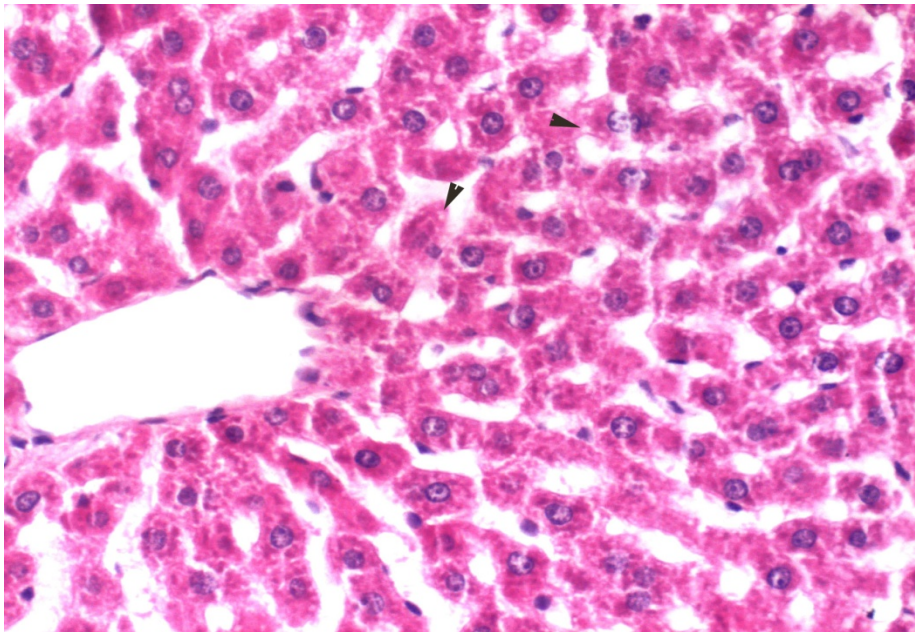
Skor	GRUPLAR				Toplam	
	Tek anestezi Grup II	Çift anestezi GrupIII	Üç anestezi GrupIV	Kontrol Grup I		
<b>PLİ</b>						
0	Sayı	2	0	0	7	<b>9</b>
	Grup içi	28,6%	0%	0%	100,0%	<b>32,1%</b>
1	Sayı	4	3	0	0	<b>7</b>
	Grup içi	57,1%	42,9%	0%	0%	<b>25,0%</b>
2	Sayı	1	4	3	0	<b>8</b>
	Grup içi	14,3%	57,1%	42,9%	0%	<b>28,6%</b>
3	Sayı	0	0	4	0	<b>4</b>
	Grup içi	0%	0%	57,1%	,0%	<b>14,3%</b>

**Fokal nekroz (FN)** için yapılan istatistiksel değerlendirmede de kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,004$ ). Kontrol grubu çıkarılarak yapılan ileri analizde ise üç kez anestezi uygulanan grupla diğer gruplar arasında anlamlı fark ( $p=0,01$ ) gösterilmiştir (Tablo 5).

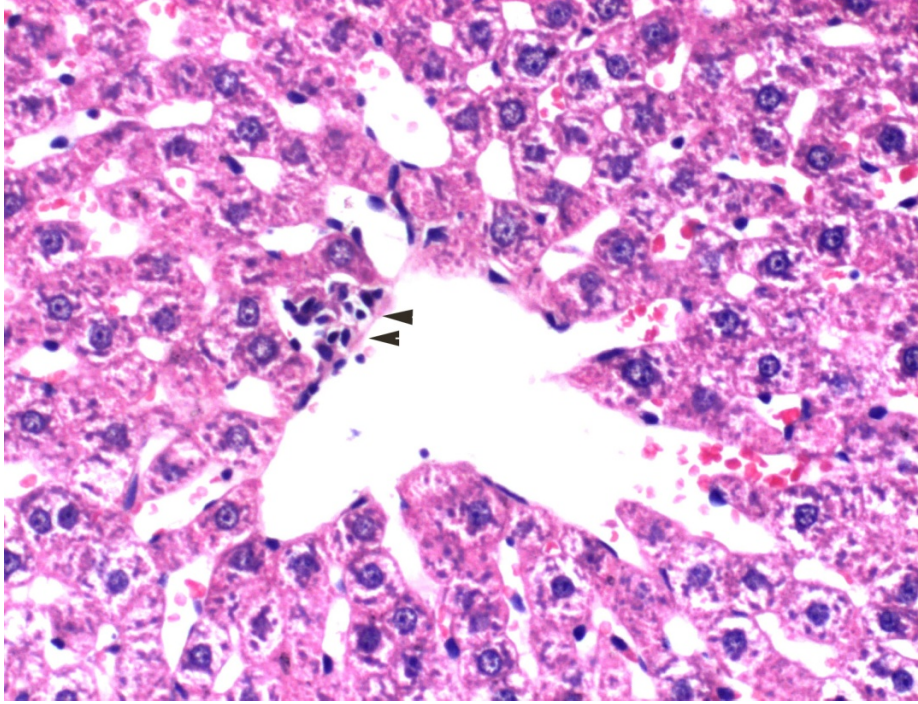
**Tablo 5:** Fokal nekroz (FN) için grup skorları ve yüzde dağılımları.

Skor	GRUPLAR				Toplam	
	Tek anestezi Grup II	Çift anestezi Grup III	Üç anestezi Grup IV	Kontrol Grup I		
FN 0	Sayı	6	4	0	7	17
	Grup içi	85,7%	57,1%	0%	100,0%	60,7%
1	Sayı	1	3	5	0	9
	Grup içi	14,3%	42,9%	71,4%	0%	32,1%
2	Sayı	0	0	2	0	2
	Grup içi	0%	0%	28,6%	0%	7,2%
3	Sayı	0	0	0	0	0
	Grup içi	0%	0%	0%	0%	0%

**Santral ven etrafında nötrofil birikmesi (SVN)** ile karaciğerin histopatolojik değerlendirmesi yapıldığında (Resim 7,8), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,07$ ) (Tablo 6).



**Resim 7:** İnflamasyon olmayan santral ven. Oklar hidropik dejenerasyonu göstermektedir.



**Resim 8:** Santral ven etrafında inflamasyon. Oklar inflamasyonu göstermektedir.

**Tablo 6:** Santral ven etrafında nötrofil birikmesi (SVN) için grup skorları ve yüzde dağılımları.

Skor	GRUPLAR				Toplam	
	Tek anestezi <i>Grup II</i>	Çift anestezi <i>Grup III</i>	Üç anestezi <i>Grup IV</i>	Kontrol <i>Grup I</i>		
SVN 0	Sayı	6	4	3	7	<b>20</b>
	Grup içi	85,7%	57,1%	42,9%	100,0%	<b>71,4%</b>
1	Sayı	1	3	4	0	<b>8</b>
	Grup içi	14,3%	42,9%	57,1%	0%	<b>28,6%</b>
2	Sayı	0	0	0	0	<b>0</b>
	Grup içi	0%	0%	0%	0%	<b>0%</b>
3	Sayı	0	0	0	0	<b>0</b>
	Grup içi	0%	0%	0%	0%	<b>0%</b>

**Santral ven etrafında lenfosit birikmesi (SVL)** için yapılan istatistiksel değerlendirmede ise kontrol grubu ile anestezi alan diğer gruplar arasında ( $p=0,00$ ) ve 3 kez anestezi alan IV grup ile diğer bir ve iki kez anestezi alan gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0,01$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7:** Santral ven etrafında lenfosit birikmesi (SVL) için grup skorları ve yüzde dağılımları.

Skor	GRUPLAR				Toplam	
	Tek anestezi Grup II	Çift anestezi Grup III	Üç anestezi Grup IV	Kontrol Grup I		
SVL 0	Sayı	3	0	0	7	<b>10</b>
	Grup içi	42,9%	0%	0%	100,0%	<b>35,7%</b>
1	Sayı	4	6	3	0	<b>13</b>
	Grup içi	57,1%	85,7%	42,9%	0%	<b>46,4%</b>
2	Sayı	0	1	4	0	<b>5</b>
	Grup içi	0%	14,3%	57,1%	0%	<b>17,9%</b>
3	Sayı	0	0	0	0	<b>0</b>
	Grup içi	0%	0%	0%	0%	<b>0%</b>

Karaciğer dokusundan çalışılan **MDA değerleri** kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diğer gruplarda daha yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik III. ve IV. gruplarda istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Ancak II, III ve IV gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Karaciğer dokusundan çalışılan **doku PONI değeri** de kontrol grubunda diğer desfluran anestezi alan gruplara göre daha yüksek olarak tespit edilmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.226$ ) (Tablo 8).

**Serum PON 1 düzeyi** açısından gruplar karşılaştırıldığında; kontrol ile anestezi alan diğer gruplar ve anestezi alan II, III, IV. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 8).

**Serum AST ve ALT değerleri** açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile  $p=0.850$ ,  $p=0.151$ ) (Tablo 8).



**Tablo 8.** Tüm grupların doku MDA, doku PON1, serum PON1, AST ve ALT değerleri (Ort  $\pm$  SD).

	<b>Kontrol</b> (n=7)	<b>Grup II</b> (n=7)	<b>Grup III</b> (n=7)	<b>Grup IV</b> (n=7)
<b>Doku MDA</b> (nmol/gww)	0,077 $\pm$ 0,005	0,083 $\pm$ 0,006	0,086 $\pm$ 0,005*	0,088 $\pm$ 0,006*
<b>Doku PON1</b> (nmol/gww)	42,86 $\pm$ 9,82	35,14 $\pm$ 6,26	34,14 $\pm$ 4,259	34,57 $\pm$ 7,807
<b>Serum PON1</b> (U/L)	153,0 $\pm$ 136,9	196,4 $\pm$ 155,4	140,0 $\pm$ 107,9	162,0 $\pm$ 102,4
<b>AST</b> (mg/dL)	150,14 $\pm$ 13,3	153,14 $\pm$ 47,5	135,00 $\pm$ 15,2	142,43 $\pm$ 20,7
<b>ALT</b> (mg/dL)	67,00 $\pm$ 10,8	74,57 $\pm$ 28,6	53,00 $\pm$ 8,6	59,86 $\pm$ 8,7

\* p<0,05, Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

## 6.TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda, tekrarlanan desfluran anestezisinin yaşlı ratlarda karaciğer üzerine etkilerini; hispatolojik inceleme, karaciğer fonksiyon tesleri, antioksidan sisteminin göstergesi olarak büyük oranda karaciğerde sentez edilen PON1'in doku ve plazma düzeyi ve lipid peroksidasyonun göstergesi olarak doku MDA düzeyini belirleyerek değerlendirdik.

İnhalasyon anesteziklerinin klinikte kullanılmaya başlandığı 1956 yılından günümüze kadar ki zaman içersinde, karaciğerde değişik oranlarda toksisiteye neden oldukları tespit edilmiştir (79-83). Hepatotositite ile halotanı eşleştiren vaka bildirimlerinin çokluğuna bağlı olarak halojenli anestezik ajan hepatotoksitesisi ile ilgili çalışmalar daha çok halotan üzerinde yapılmıştır. 1990'lı yıllarda klinik kullanıma giren sevofluran ve desfluran gibi 3. nesil inhalasyon anesteziklerinin başlangıçta hiçbir hepatotoksitesinin olmadığı (84-87) belirtilirken, zaman ilerledikçe 3. nesil inhalasyon anesteziklerin anlamlı olmayan hepatik disfonksiyon insidanslarından söz edilmeye başlanmıştır ( 88-90 ). Son yıllarda ise desfluran ile ilişkili hepatotoksitesite vakaları giderek artmaktadır ( 91- 97 ).

Desflurana bağlı hepatotoksitede vaka bildirimlerindeki bu artış; yaşa, anestezi tekrarına (ki bu daha önce farklı inhalasyon anestezisi ile duyarlılaşma da olabilir) veya obesite, cinsiyet ve değişik fizyolojik durumlar gibi risk faktörlerine bağlı olabilir. İleri yaş desflurana bağlı hepatik hasarı tetikleyen önemli faktörlerden biri gibi gözükmektedir. Desfluran anestezisi ile ilişkilendirilen hepatotoksitede vaka bildirimlerini incelediğimizde; Tung ve arkadaşlarının (95) bildirdiğı vaka 81 yaşında bayan bir hasta, Martin ve arkadaşlarının (92) bildirdiğı vaka 65 yaşında bayan bir hasta, Berghaus ve arkadaşlarının (93) bildirdiğı vaka ise 37 yaşında obez yine bayan bir hasta idi. Hepatik fonksiyon üzerine desfluranın etkilerini inceleyen çoğu hayvan çalışması da, geç hayvanlarda desfluranın hepatik enzimlerde herhangi bir artış oluşturmazken çok az histopatolojik değişikliğe neden olduğunu göstermiştir (98, 78 ). Bunun yanında yaşlı ratlarda desfluran anestezisinin, hem geç ratlara hem de sevoflurana göre daha fazla hepatik hasara yol açtığı bildirilmiştir.

Biz de çalışmamızda desfluran anestezisinin karaciğer üzerine etkisini incelerken 12 aylık ratları kullandık. Desfluran ve sevofluranın karaciğer üzerine toksik etkisininin geç ve yaşlı ratlarda karşılaştıran iki çalışmada da (99, 78) geç ratlar olarak 5 aylık olanlar kullanılırken yaşlı ratlar olarak bizim çalışmamıza benzer olarak 12 aylık ratlar kullanılmıştır.

Geriatrik hastalarda hem farmakokinetik hem de farmakodinamik değişiklikler olmaktadır. İlaçların metabolizması ve klirensi normal erişkine göre oldukça farklıdır. Yaşlılar sadece erişkinlerin yaşlıları değil pediatrik olgular gibi farklı fizyoloji ve farmakoloji paternine sahip olgulardır. Bu değişiklikler volatil anesteziğin, kas gevşeticilerin, indüksiyon ajanlarının hem başlama hem de etki sürelerini uzatmaktadır (100). Böylece intraoperatif ve postoperatif komplikasyon riski ve komplikasyonun derecesi daha çok artmaktadır.

Desfluran ile ilişkişli hepatotoksisite vakalarını ortaya koyan literatürlerde eş zamanlı yaş-cinsiyet parametrelerine bakılmış ama eş zamanlı tekrarlanan anestezi parametresi fazla araştırılmamıştır. Hughes ve ark. (101) tarafından yapılan bir çalışmada, dişi Guinea domuzlarında yaş ayrımı yapılmadan tekrarlanan halotan anestezisinin diffüz fokal hepatite yol açtığı tespit edilmiştir. Lind ve ark. (98) yönettiği çalışmada ise Guinea domuzlarında ard arda uygulanan halotan anestezisi sonrasında yaş ve cinsiyet değerlendirilmiş; yaşlı domuzlarda gençlere göre ve yaşlı dişi domuzlarda ise genç ve yaşlı erkek domuzlara göre daha çok hepatik hasar bulmuşlardır.

Biz bu çalışmamızda, tekrarlanan desfluran anestezisinin karaciğerdeki etkilerini daha iyi gösterebilmek için Guinea domuzları ile aynı genetik eğilimi olduğu gösterilmiş olan yaşlı erkek ratları kullandık (13). Desfluran anaestezisini ise spontan solunum altında Eger ve Johnson (76) ile Haelewyn ve ark. (77) önerdiği % 6 volümde (yaklaşık olarak 1 MAC ) desfluranı 2 saat süre ile uyguladık. İki saat süreyle uygulamamızın nedeni ise Hirai ve ark.'da (102) belirttiği gibi sabit anesteziye ulaşabilmek için ajanın 1,5 saatten daha uzun süre uygulamak gerektiği idi.

Çalışmamızda, 2 saat süre ile 1 MAC olarak uygulanan desfluran anestezisinin, rat karaciğerinde hasar oluşturup oluşturmadığını ve oluşan hasarın derecesinin tahmini için rat serum aminotransferaz enzimlerinin düzeylerini ölçtük. Ancak serum AST ve ALT değerleri açısından kontrol grubu ile diğer gruplar veya desfluran anestezisi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik.

Serum aminotransferaz düzey ölçümü, birkaç farklı eş değer veya daha spesifik serum enzimi varken hepatik hasarın değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan biogöstergelerdir. AST ve ALT düzeyi; hepatik hasarın delili olarak veya hasarın zamanla değişimi takip etmek ya da hasarın derecesini değerlendirmek için kullanılabilir (103) . Ancak bu iki transaminazın ölçümünden fayda elde etmek için hasarın doğası ve çalışılan tür oldukça önemlidir. Bütün memeli türlerinde AST akut hepatik nekrozun oldukça duyarlı bir parametresidir. Ratlarda ALT de hemen hemen AST kadar duyarlıdır. Atlarda görülen

hepatik nekrozda ALT düzeyi çok az artar. Bu nedenle atlarda hepatik hasarın belirlenmesinde kullanılmaz.

Kimyasal bir ajan tarafından oluşturulan karaciğer hasarının tipi, hasara karşı enzimatik yanıtın temel özelliklerini belirler. Örnek olarak karbon tetraklorür (CCL<sub>4</sub>) tarafından oluşturulan akut hepatik nekroz sitoplazmik enzimlerin serum seviyelerinde hızlı bir artıştan sonra mitokondriyal enzimlerde artışa (gecikmiş ALT yükselmesi) neden olur. Steatoza bağlı karaciğer hasarında da serum transaminazların ölçümü, steatoza nekroz eşlik etmediğinden dolayı belirleyici değildir. AST ve ALT bu durumda çok hafif yükselebilir (103) .

Çalışmamızda AST ve ALT değerlerinde kontrol grubuna göre desfluran anestezisi uygulanan gruplarda fark görülmemesinin sebebi ya desfluranın karaciğerde herhangi bir hasar oluşturmaması ya da hepatik nekroza neden olmadığından dolayıdır. Yaptığımız histopatolojik değerlendirmede desfluran uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek patolojik skorlar elde edilmesi desfluran anestezisinin karaciğerde herhangi bir hasar oluşturmadığı tezini dışlamaktadır. Ancak tekrarlanan desfluran anestezisi ile yaşlı ratların karaciğerinde oluşan hasar, hepatik nekroza daha hafif olup serum aminotransferaz enzimlerini yükseltecek şiddette oluşmamıştır.

Birçok araştırmacı toksidite için serum enzim düzeylerinin ölçümünün toksidite için en duyarlı yöntem olduğunu düşünür. Bununla birlikte elektron mikroskopla tespit edilen histolojik değişikliklerin CCL<sub>4</sub> toksiditesinde enzim düzeyindeki yükselmeden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir( 104, 105). Aynı zamanda karaciğerden başka organların da aminotransferazlara sahip olması, bu enzim ölçümlerinin duyarlılığını düşürmekte ve katkılarını sınırlamaktadır ( 84, 106, 107 ). Bu gerçekleri göz önünde bulundurarak çalışmamızda, hepatotoksisiteyi tespit edebilmek için histopatolojik değerlendirmeden de faydalandık.

Karaciğer hasarına bağlı histopatolojik değişikliklerinin tespitinde hidropik dejenerasyon (HD), nükleer polimorfizm (NP), portal nötrofil infiltrasyonu (PNİ), portal lenfosit infiltrasyonu (PLİ), fokal nekrozis (FN), santral ven etrafında nötrofil (SVN) ve santral ven etrafında lenfosit (SVL) birikmesi değerlendirdik ve Demirel ve arkadaşlarının (108) kullandığı skorlama sistemini kullandık. HD, NP, PNİ, PLİ, FN, ve SVL'i desfluran uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek skor ve yüzde de tespit ettik. Yine HD, PLİ, FN ve SVL'nin tekrarlanan desfluran anestezisi ile daha yüksek skorlara ve yüzdelere ulaştığını gördük. Yani çalışmamız, 1 MAC konsantrasyonda 2 saat süre ile uygulanan desfluran anestezisinin, karaciğerde ışık mikroskopisi ile yapılan histopatolojik

değerlendirme ile ortaya çıkarılan bir hasara neden olduğunu ve bu hasarın 72 saat ara ile tekrarlan desfluran anestezileri ile daha da arttığını göstermiştir.

Biz çalışmamızda patolojik değişikliklerin yorumlanmasında portal veya santral ven alan sayısını vermek yerine bu patolojik değişikliklerin % olarak değişiminin verilmesini daha uygun bulduk. Çünkü her bir preparat sahasında bakılan portal veya santral ven alan sayısı değişebilmektedir. Arslan ve ark (78) patolojik değişiklikler için +1 skoru; 1 ve 2 portal veya santral ven alanında görülmesine, +2'yi; 3-5 portal veya santral ven alanında görülmesine, +3 skoru ise; 6'dan fazla portal veya santral ven alanında görülmesi üzerine vermişlerdir. Ancak toplam 11 portal veya santral ven alanı görülen bir preparat sahasında toplam 6 adet patoloji ile 6 portal veya santral ven alanı görülen preparatta 6 adet patolojinin her ikisinde +3 skoru verilmektedir. Bu yüzden yaygınlık yüzdesinin verilmesi uygun olmaktadır.

Arslan ve ark. cinsiyet ve yaş gruplarına ayırdıkları ratlar ile yaptıkları deneysel çalışmada, desfluran ve sevofluran anestezisi uygulamışlardır (78). Yaşlı ratlarda bizim çalışmamızla benzer şekilde hem sevofluran hem de desfluran anestezisi ile genç ratlara göre karaciğerde daha fazla hasar tespit etmişlerdir (78). Özellikle yaşlı dişi ratlarda desfluran anestezisi ile karaciğerde daha fazla hasar oluşmuştur.

Kati ve ark. desfluranın karaciğere histopatolojik etkilerini inceledikleri bir araştırmada; desfluranın dozunu ve süresini değiştirdikleri deney grupları oluşturmuşlar ve kontrol grubuyla diğer tüm gruplar arasında önemli derecede histopatolojik değişiklikler gözlemlemişlerdir (109). Bununla beraber dozun en yüksek olduğu 2 MAC desfluran + N<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub>'nin 6 saat uygulandığı gruptaki ışık mikroskopik histopatolojik değişikliklerin diğer tüm gruplardan daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda bu histopatolojik değişikliklere rağmen ratlarda klinik olarak herhangi bir değişikliğin görülmediğini de belirtmişlerdir.

İnhalasyon anestezikleri hepatotoksik etkilerini hem direkt etkiyle hücresel, hem de indirekt etkiyle yani karaciğer kan akımını bozarak gösterebilirler (13, 14, 110). Bu ajanların toksik metabolitleri, hipersensitivite reaksiyonları, çok yoğun maruz kalma, hipoksi ve anestezi süresi inhalasyon anesteziklerine bağlı gelişen hepatotoksisite için bilinen risk faktörleridir (79). Önceki yıllardan beri inhalasyon anesteziklerinin hepatotoksisite mekanizması olarak en çok üzerinde durulan; biyotransformasyonları sonucu oluşan metabolizma ürünlerinin hepatik doku makromoleküllerine bağlanıp hasar vermesidir. Halotan, enfluran, izofluran, desfluran gibi çoğu anestezik ajanın hepatik sitokrom P450E1 tarafından oksidatif biyotransformasyonu sonucu oluşan TFA

metaboliti inhalasyon anesteziplerinin uygulanmasından sonra gelişen hepatik hasardan sorumlu tutulmaktadır. TFA hücrel proteinlere bağlanarak karaciğerde sentrilobüler nekroza yol açar (23).

Desfluranın oldukça düşük olan biyotransformasyon oranı yaklaşık olarak % 0.02 ' dir ( 23, 111 ). Desfluran düşük oranda biyotransformasyona uğrayıp düşük miktarda TFA oluşturmuş olsa bile özellikle hasta daha önceden TFA proteini (Endoplazmin, Sit.-P450, ERP-72, GRP- 78, Kalretikülin, Karboksilesteraz) ile duyarlı hale gelmişse, masif hepatotoksisite gelişebilir ( 23,3).

Son yıllarda ise serbest radikallerin de hepatotoksisiteye yol açabileceği göz önünde bulundurulmaktadır. Anestezi esnasında; hipoksinin, antioksidan vitamin seviyesinin azalmasının ya da antioksidan enzim azalmasının hücrel seviyede oksidan/antioksidan dengesinin bozulmasına yol açabileceği düşünülmektedir (112). Halotan hepatotoksisitesi hakkında bulunan önemli şeylerden biri de oksidatif metabolik yol üzerinden CF<sub>3</sub>CHCl<sup>-</sup> radikalinin oluşmasıdır. Bu oksidatif metabolik yol; elektronu enerjiye dönüştüren en önemli metabolik yoldur (113). Desfluran hepatotoksisitesi için spesifik bir radikal bulunmamasına rağmen, antioksidan vitamin ya da enzim seviyelerinde değişiklik yaparak indirekt etkileriyle hepatotoksisite yapabilirler (112,114).

Biz de çalışmamızda oksidatif stresi değerlendirilirken antioksidan sisteminin göstergesi olarak, büyük oranda karaciğerde sentez edilip salgılanan paraoksonaz 1 (PON1) düzeyini baz aldık (44,115-118 ). Primer olarak organofosfat detoksifikasyonunda rol alan PON1, doğal antioksidan bir enzim olarak kabul edilmektedir. HDL'nin yapısında bulunarak LDL'e bağlı olan lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu ve dolayısı ile sitotoksisiteyi önleyebilmektedir (115,119-122 ).

Kılıç ve ark (55) sağlıklı kontrol grubuna göre kronik hepatitli hastalarda PON1 aktivitesinin düşük olduğunu gözlemlediler ve kronik hepatitte PON1 düşüklüğüne sebep olarak; hepatositlerin hasara bağlı PON1 ekspresyonunu kaybetmelerinin ve/veya HDL dinamiklerinin değişiminin yol açabileceğini öne sürdüler.

Non alkolik karaciğer yağlanması (NASH) önemli miktarda alkol almayan kişilerde, alkolik karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren kronik hepatit formudur (56). NASH patogenezi tam olarak açık olmamakla birlikte, iki mekanizma ön plana çıkmaktadır. Birincisi artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun karaciğerde artmış yağ birikimi ile ilişkisi olması, diğeri ise tümör nekrozis faktör aracılı hasardır (57). Bafikol ve ark. (58) NASH hastalarında PON1 seviyesini düşük bulmuşlar; serum PON1 aktivitesindeki azalmanın inflamasyon süreciyle ilişkili olabileceğini ve HDL'nin anti-

inflamatuar / antioksidan kompleksten proinflamatuvar / prooksidan komplekse dönüşmesinin yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kronik karaciğer hastalığında, HDL'nin yapısı ve seviyesindeki değişimler hepatik LCAT (Lesitin kolesterol açıl transferaz) aktivitesi ile ilişkilidir (59). Atamer ve ark (60) 49 hepatosteatozlu ve 25 sağlıklı kişide PON1 aktivitesini değerlendirmiş, hastaların PON1 aktivitesi ve NO seviyelerini anlamlı derecede düşük, MDA seviyelerini ise yüksek bulmuş ve hepatosteatozlu hastalarda oksidatif stresin PON1'i anlamlı derecede baskıladığı sonucuna varmışlardır.

Sirozlu hastalarda da PON1 aktivitesinin diğer hepatitlere göre daha düşük olduğu, sirozlu hastalarda albumin ve bilirubin düzeyleriyle korele olduğu (61) ve PON1 aktivitesinin alkolik karaciğer hastalığının şiddetiyle ilişkili olduğu (62) gösterilmiştir.

Ferre ve ark. (123) hepatik antioksidan PON 1 aktivitesi ile karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla ratlarda CCl<sub>4</sub> ile siroz oluşturmuşlar; kontrol grubuna göre çalışma grubunda PON 1 düzeyini daha düşük bulmuşlardır. Ferre ve ark. (61) yaptıkları diğer bir çalışmada ise; kronik karaciğer hastalığında PON 1 aktivitesini düşük ve hasar düzeyi ile kolere bularak, serum PON1 aktivitesinin karaciğer hasarının belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğunu sonucuna varmışlardır.

Biz de tekrarlanan desfluran anestezi uygulamalarının yaşlı rat karaciğeri üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızda; doku PON1 seviyesini kontrol grubuna ( $42,86 \pm 9,82 \text{ nmol/gww}$ ) göre desfluran anestezisi uygulanan gruplarda daha düşük (sırası ile  $35,14 \pm 6,26$ ,  $34,14 \pm 4,25$ ,  $34,57 \pm 7,81 \text{ nmol/gww}$ ) tespit ettik. Ancak kontrol grubu ile desfluran uygulanan gruplar arasındaki bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulamadık. Bunun nedeni olarak muhtemelen kullandığımız rat sayısının düşük olması idi. Çalışmamızda doku PON1 düzeyine benzer olarak serum PON1 düzeyinin de kontrol grubuna göre anestezi alan diğer gruplarda düşük olmasını beklerken herhangi bir fark saptayamadık. Biz çalışmamızda 2 saatlik anestezi uygulamalarından hemen sonra ratları sakrifiye ederek kan ve doku örneklerini aldık. Karaciğer dokusunda sentez edilen PON1'in karaciğer dokusu içerisindeki değişikliklerinin serum düzeyine yansımaları muhtemelen bu kısa süre içerisinde mümkün olmadı. Bu yüzden serum PON1 düzeyi açısından gruplar arasında fark bulamadığımızı düşünüyoruz.

Yaşar ve ark. (108) ASA I ve II grubundan en az 2 saatlik jinekolojik operasyon geçiren hastalarda sevofluran ile intravenöz propofol anestezisini karşılaştırdıkları çalışmalarında; sevofluran anestezisine maruz kalan hastalarda PON1 seviyesini postoperatif 24. saatte

preoperatif değerlere göre anlamlı olarak düşük bulurken, postoperatif 30. dakikadaki değerlerde anlamlı bir değişiklik tespit edememişlerdir.

Çalışmamız desfluran anestezisi ile karaciğer doku PON1 ve serum PON1 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Erhan ve ark. (65) tekrarlanan halotan anestezisi sonrasında rat karaciğerinde histopatolojik değerlendirme ile birlikte serum PON1 düzeyini inceledikleri çalışmada, doku hasarında artışla ters orantılı olarak PON1 seviyesinde azalma tespit etmişlerdir. Bu çalışma da, halotan hepatotoksiditesi ve serum PON1 düzeyi ilişkisini inceleyen ilk çalışma olup, araştırmacılar halotanla oluşan akut akciğer hasarının belirlenmesinde ucuz, basit, hızlı ve önemli bir gösterge olarak serum PON1 düzeyi ölçümünün faydalı olabileceğini savunmuşlardır.

Lipid peroksidasyonu, membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin oksijen ile reaksiyona girerek lipid-hidroperoksitlerini (LOOH) oluşturmaları şeklindeki olaylar zincirinden oluşmaktadır. Bir dizi reaksiyon sonucunda MDA, diğer bazı aldehitler, konjuge dienler, uçucu hidrokarbonlar gibi ürünler açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan bu ara ürünlerden birinin tayin edilmesiyle lipid peroksidasyonu ve dolaylı olarak da serbest radikal ölçümü yapılabilmektedir. Bu yüzden doku MDA düzeyi dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisidir MDA dışındaki ara ürünlerin ölçümleri için uygulanan metodlar pahalı, uzun süre gerektiren ve pratik olmayan yöntemlerdir ( 124 ).

MDA; tiyobarbitürik asitle reaksiyon veren maddelerin (TBARS) ölçümü ile hesaplanmaktadır. TBARS, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan serbest radikallerin yaptığı hücre zarı hasarının bir göstergesi olarak volatil anestezik ajanların etkilerini ölçen çalışmalarda kabul edilmiştir ( 125,126 ). Bu nedenle çalışmamızda PON 1' in yanı sıra rat karaciğeri dokusunda TBARS seviyelerini de araştırdık. Karaciğer dokusundan çalışılan MDA değerlerini kontrol grubuna göre desfluran anestezisi alan gruplarda daha yüksek tespit ettik. En yüksek MDA değerlerini ise desfluran anestezisini 3 kez tekrarladığımız grupta elde ettik. Yani çalışmamız tekrarlanan desfluran anestezisinde doku PON1 düzeyi ile MDA oluşumu arasında ters korelasyon göstermektedir.

Ratlarda tekrarlanan sevofluran ve desfluran anestezi uygulamalarının serbest radikal metabolizması, hepatoselüler enzimler ve histopatolojik değişiklikler üzerine etkilerini inceleyen Dikmen ve ark. (127) desfluran ve sevofluran anestezisi uyguladıkları ratlarda TBARS seviyelerinin kontrol grubuna göre bizim sonuçlarımıza benzer şekilde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.



Türkan ve ark. (128) desfluran ve sevofluran anestezisinin ratlarda oluşturduğu oksidatif stres düzeyini inceledikleri çalışmalarında; ışık refleksi kaybolana kadar 3L/dk devamlı oksijenle % 3.5 – 4 volümde sevofluran, %7-8 volümde desfluran uygulamışlar, daha sonra dozu düşürülerek spontan solunumda kalacak şekilde 4 saat kadar anestezi vermişlerdir. Anestezi uyguladıkları gruplarda akciğerler haricinde karaciğer, beyin ve böbrek doku örneklerinde TBARS seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar, desfluran uygulanan grupta sevofluran ile kıyaslandığında TBARS düzeyinin hafifçe yüksek olduğunu ama farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Özetleyecek olursak yaşlı ratlarda, tekrarlanan desfluran anestezi uygulamalarının, ratların karaciğeri üzerine etkilerini inceleyen çalışmamız, aşağıda maddeler halinde verilen sonuçları ortaya çıkarmıştır:

- 1) Tekrarlanan desfluran anestezi uygulamalarının karaciğerde ışık mikroskopik histopatolojik değerlendirme ile ortaya çıkarılan bir hasara neden olduğunu ve bu hasarın 72 saat ara ile tekrarlan desfluran anestezileri ile daha da arttığını göstermiştir.
- 2) Desfluran anestezisine bağlı karaciğer toksiditesinde muhtemelen serum transaminaz düzeylerinin ölçümü (AST, ALT) hafif hasarın ortaya konmasında ışık mikroskopik olarak tespit edilen histolojik değişikliklerden daha duyarlı değildir.
- 3) Çalışmamız tekrarlanan desfluran anestezisi ile karaciğer doku PON1 ve serum PON1 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olup, erken dönemde serum PON1 düzeyine göre doku PON1 düzeyinin desfluran anestezisi ile azaldığı ortaya konulmuştur.
- 4) Karaciğer dokusundan çalışılan MDA değerlerinin desfluran anestezisi uygulanan gruplarda artmış olması ve en yüksek MDA değerinin 3 kez anestezi uygulanan grupta görülmesi, muhtemelen histopatolojik olarak tespit edilen desfluranın neden olduğu karaciğer hasarının lipid peroksidasyonuna bağlı olduğunu çalışmamız göstermektedir.
- 5) Çalışmamız sonucunda elde verilerin ışığında; desfluran anestezisinin antioksidan enzim azalmasına bağlı olarak hücresel seviyede oksidan/antioksidan dengesini bozup indirekt etkiyle karaciğer hasarı yapabileceği teorisi öne sürülebilir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız; yaşlı ratlarda tekrarlanan desfluran anestezisinin, antioksidan sisteminin göstergesi olan, büyük oranda karaciğerde sentez edilip salgılanan PON1 düzeyini düşürüp hücresel düzeyde oksidan/antioksidan dengesini bozarak lipid peroksidasyonu yoluyla hispatolojik olarak tespit edilen karaciğer hasarına neden olabileceğini göstermiştir. Serum PON1 düzeyinin desflurana bağlı karaciğer hasarının duyarlı bir göstergesi olup olmadığının tespiti ve desfluran uygulamasından sonra PON1 düzeyinin zamanla değişiminin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

## 7. ÖZET

### **Amaç:**

Biz bu çalışmamızda yaşlı ratlarda tekrarlanan desfluran anestezi uygulamalarının karaciğere etkisini, bu etkinin mekanizmasını ve bu etkinin serum PON1 düzeyi ile tahmin edilip edilemeyeceğini belirlemeyi amaçladık.

### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışmada 250-300 gr ağırlığında Winstar tipi 28 adet 12 aylık erkek rat kullanıldı. Randomize olarak 4 gruba ayrılan ratlardan I. grup kontrol grubunu (n=7) oluşturdu ve bu gruba herhangi bir işlem uygulanmazken II. gruba (n=7) 1 kez, III. gruba (n=7) 2 kez ve IV. gruba (n=7) ise 3 kez 72 saat ara ile %6 volümde desfluran anestezisi 2 saat süre ile uygulandı. Anesteziden hemen sonra karaciğer doku ve kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden serum PON1, AST ve ALT düzeyleri, doku örneklerinden ise doku PON 1 ve MDA düzeyleri ölçüldü. Karaciğer doku örneklerinden bir kısmı ise ışık mikroskopisi ile histopatolojik olarak incelendi.

### **Bulgular ve Sonuç:**

Histopatolojik değerlendirmede; HD, NP, PNİ, PLİ, FN, ve SVL'i desfluran uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek skor ve yüzde de tespit ettik ( $p<0.05$ ). FN ve SVL'i 3 kez anestezi uygulanan IV. grupta II ve III. gruplara göre daha yüksek skorda bulduk ( $p<0.05$ ). Serum PON1, AST ve ALT değerleri açısından kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulamadık ( $p>0.05$ ). Doku PON1 seviyesi tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gösterdi ( $p>0.05$ ). Doku MDA düzeyi ise kontrol grubuna göre II., III., ve IV. grupta daha yüksek olup, bu yükseklik III. ve IV. grupta istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Ancak kontrol grubu haricinde diğer gruplar arasında doku MDA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak çalışmamız; yaşlı ratlarda tekrarlanan desfluran anestezisinin, karaciğer PON1 düzeyini düşürüp hücresel düzeyde oksidan/antioksidan dengesini bozarak lipid peroksidasyonu yoluyla hispatolojik olarak tespit edilen karaciğer hasarına neden olabileceğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Anestezi, desfluran, hepatotoksisite, paraoksonaz 1, malonil dialdehit

## 8. ABSTRACT

The Relationship Between The Effect Of Repeated Desflurane Anesthesia On Old Rat Liver And The Level Of PON1 In Old Rat's Liver Tissue And Plasma

### **Aim:**

We aimed to show the effect of repeated applications of Desflurane anesthesia on old rat liver and to determine whether this effect can be predicted with the level of serum PON 1.

### **Materials and Methods:**

In this study, 28 rats which ranged between 250-300 gr. and aged 12 months are used. The rats are randomly divided into 4 groups. And one of the groups is named control group, any operation is not implemented. % 6 desflurane applied for 2 hours once to second group, twice to third group and three times to fourth group with an interval of 72 hours. On first day the second group and control group, on fifth day the third group and on ninth day the fourth group were sacrificed after for each application than blood and liver sampling performed. Paraoxonase 1, AST, ALT levels measured in this blood and PON 1 and MDA levels measured in this tissue samples. This tissue samples are also examined as histopathologically.

### **Results and Conclusions :**

The histopathological findings; There was a statistically significant higher increase in HD, NP, PNI, PLI, FN, SVL levels of applied desflurane groups than control group ( $p < 0.05$ ). We found FN and SVL level of group fourth higher than second and third group ( $p < 0.05$ ). There was no difference in terms of the levels of PON 1, AST, ALT in serum among each groups ( $p > 0.05$ ). The tissue levels of PON 1 in second, third, fourth were lower than the control group, but it was insignificant statistically ( $p > 0.05$ ). The tissue MDA level in second, third and fourth groups were higher than in control group, this increase in third and fourth group were statistically significant ( $p < 0.05$ ). And also the difference in levels of MDA between the groups was insignificant statistically except control group ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study; showed that the repeated desflurane anesthesia on old rats, damaged oxidant/anti-oxidant balance at the cellular level by decreasing the level of PON 1 in liver and this damage occurred histopathological liver injury through lipid peroxidation.

**Key Words :** Anesthesia, Desflurane, Hepatotoxicity, Paraoxonase (PON 1 ), MDA.

## 9. KAYNAKLAR

1. Jakobsson J. Desflurane: A clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand*:10.1111/j.1399-6576.2011.02600.x.
2. Yıldırım GB. Yeni İnhalasyon Anesteziklerinden Desfluran. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 13:3:213-215, 2002.
3. Eger II EI. New Inhaled Anesthetics. *Anesthesiology*: 61-76, 1994.
4. Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y. Recovery After Anesthesia For Pulmonary Surgery: Desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br. J. Anesthesia* 82 (3):355-9, 1999.
5. Zaleski L, Abello D, Gold MI.: Desflurane Versus Isoflurane in Patients with Chronic Hepatic and Renal Disease. *Anesthesia Analgesia* 76:353-356, 1993.
6. Mandell MS, Durham J, Kumpe D, Trotter JJ, Everson GT, Niemann CU. The Effects of Desflurane and Propofol on Portosystemic Pressure in Patients with Portal Hypertension. *Anesthesia Analgesia* 97:1573-7, 2003.
7. Sang Ko J, Gwak MS, Choi SJ, Kim GS, Kim JA, Yang M, Sang Lee SM, Cho HS, Chung IS, Kim MH. The Effects of Desflurane and Propofol-Remifentanil on Postoperative Hepatic and Renal Functions After Right Hepatectomy in Liver Donors. *Liver Transplantation* 14:1150-1158, 2008.
8. Sang Ko J, Gwak MS, Choi SJ, Yang M, Kim JM, Lee JY, Kim SG, Kwon CHD, Joh JW. The effects of desflurane and sevoflurane on hepatic and renal functions after right hepatectomy in living donors. *European Society for Organ Transplantation* 23:736-744, 2010.
9. Meierhenrich R, Gauss A, Mühling B, Bracht H, Radermacher P, Georgieff M. and Wagner F. The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. *Anaesthesia* 65:1085-1093, 2010.
10. Bazin JE. Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. *Ann Fr Anesth Reanim* 16:445-452, 1997.
11. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapkovich N. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 79:498-502, 1993.
12. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 73:125-31, 1990.
13. Esener ZK. *Klinik Anestezi*. Genişletilmiş 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 2004; 2-3, 75-94, 375-380, 388-392.
14. Miller RD. *Anesthesia*. Second Edition, Churchill Livingstone. 1986; 3-8, 581-745, 1199-1249.
15. Barash GP, Bruce FC, Stoelting RK. Çeviri: Elar Z. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 1989; 129-134.
16. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. *Anesthesiology* 80:556-565, 1994.
17. Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter Temel Histoloji*, In: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P, eds. 1. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2009; 311-321.
18. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji*, In: Aytekin A, Solakoğlu S, Ahıskalı B, eds. 7. Baskı, İstanbul: Barış Kitabevi, 1998; 307-315.
19. Eşrefoğlu M. *Özel Histoloji*. 1. Baskı, Malatya: Medipress Matbaacılık Yayıncılık, 2009; 106-120.
20. Kierszenbaum AL. *Hücre ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş*, In: Demir R, ed. 1. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006; 459-463.

21. Anonymous: Summary of the National Halothane Study: Possible association between halothane anaesthesia and postoperative hepatic necrosis. *JAMA* 197; 775, 1966.
22. Martin JL. Volatile anesthetics and liver injury: A clinical update or what every anesthesiologist should know. *Can J. Anesth* 52:125-129, 2005.
23. Dolores N, Michael JL, Diane HG, Edmond IEII, George FR, Jackie LM. Biotransformation of Halothane, Enflurane, Isoflurane, and Desflurane to Trifluoroacetylated liver Proteins: Association Between Protein Acylation and Hepatic Injury. *Anesth Analg* 84:173-8, 1997.
24. Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH, et al. The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology* 65:201, 1986.
25. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anaesth Analg* 81:S27, 1995.
26. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, et al. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteer and patients to desflurane. *Anaesth Analg* 73:180, 1991.
27. Miller RD, Stoelting RK. Temel Anestezi, In: Akkaya T, Ateş Y, Batiislam Y, eds. Beşinci baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 94-95.
28. Schindler E, Muller M, Zickmann B, et al. Blood supply to the liver after 1 MAC desflurane in comparison with isoflurane and halothane. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31:344, 1996.
29. Gan N, Smolen A, Eckerson W, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase / aryylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 19: 100-106, 1991.
30. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(4):473-80, 2001.
31. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing thephosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 164:271-89, 1946.
32. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, LaDu BN. The human serum paraoxonase / aryylesterase gene (PON 1) is one member of a multigene family. *Genomics* 33:498-507, 1996.
33. Hegele RA. Paraoxonase genes and disease. *Ann Med* 31: 217-224, 1999.
34. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Parmo S, Sorenson RC, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 119-120;379-88, 1999.
35. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 3(1):73-6, 1993.
36. Reddy ST, Wadleigh DJ, Ng CJ, Grijalva V, Hama S, Gangopadhyay A, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(4):542-7, 2001.
37. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 275(43):33435-42, 2000.
38. Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Biol Chem* 276(48):44444-9, 2001.
39. Mochizuki H, Scherer SW, Xi T, Nickle DC, Majer M, Huizenga JJ, et al. Human PON2 gene at 7q21.3: cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence. *Gene* 213(1-2): 149-57, 1998.

40. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Meged R, Dvir H, Ravelli RBG, McCarthy A, Toker L, Silman I, Sussman JL, Tawfik DS. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nature Struct. Mol. Biol.* 11(12):1253, 2004.
41. Mackness MI, Halton SD, Pend T, Warner S, Walken CN. The separation of sheep and human serum A-esterase activity with the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Biochem Physiol* 82: 675-677, 1985.
42. Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, Adkins S, Lockridge O, La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase / arylesterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 7187-7191, 1995.
43. Blatter MC, James RW, Messmer J, Barja F, Pometta D. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein. K-85: Identify of K-85 with paraoxonase. *Eur J Biochem* 211:871-879, 1993.
44. Rodrigo L, Hernandez F, Caballero L, Gil F, Pla A. Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role. *Chem Biol Interact* 137:123-137, 2001.
45. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 101:1581-1590, 1998.
46. La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase. In: Kalow W. ed. *Genetic Factors Influencing the Metabolism of Foreign Compounds: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. New York: Pergamon Press, 1992; 51-91.
47. Harel M, Brumshtein B, Meged R, Dvir H, Ravelli RBG, McCarthy A, et al. 3-D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability. *Arh Hig Rada Toksikol* 58(3):347-53, 2007.
48. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 354(1):1-7, 2001.
49. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al. Apolipoprotein A-I promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolyzed by paraoxonase (PON-1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxy nitrite donor. *J Biol Chem* 276 (27):24473-81, 2001.
50. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein Nhomocysteinylation. *J Biol Chem* 275(6):3957-62, 2000.
51. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-like activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(3):461-7, 2003.
52. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis* 179(1):69-77, 2005.
53. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metabol* 90(3):1728, 2005.
54. Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 9(4):641-4, 2003.

55. Kılıc SS, Aydın S, Kılıc N, Erman F, Aydın S, Çelik I. Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol* 11(4&):7351-4, 2005.
56. Alba LM, Lindor K. Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 17(8):977-86, 2003.
57. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346(16):1221-31, 2002.
58. Bafikol M, Bafikol G, Deniz K, Ozbakir O, Yucesoy M. A new marker for lipid peroxidation: serum paraoxonase activity in non-alcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 16(3):119-23, 2005.
59. Sabesin SM, Hawkins HL, Kuiken L, Ragland JB. Abnormal plasma lipoproteins and lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 72(3):510-8, 1977.
60. Atamer A, Bilici A, Yenice N, Selek S, Ilhan N, Atamer Y. The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *J Int Med Res* 36(4):771-6, 2008.
61. Ferre N, Camps J, Prats E, Vilella E, Paul A, Figuera L, et al. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clin Chem* 48(2):261-8, 2002.
62. Marsillach J, Ferré N, Vila MC, Lligoña A, Mackness B, Mackness M, et al. Serum paraoxonase-1 in chronic alcoholics: relationship with liver disease. *Clin Biochem* 40(91-10):645-50, 2007.
63. Gülcü F, Gürsu MF. Paraoksonaz ve aril esteraz aktivite ölçümlerinin standardizasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi* 28:45-49, 2003.
64. Senti M, Tomas M, Fito M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masia R, Marrugat J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 5422-5426, 2003.
65. Erhan ÖL, Özer AB, Gürsu F, Yılmaz F, Timurkaan N, Gülcü F, Gülbayrak K. Halotan ile oluşan karaciğer toksisitesinin belirlenmesinde paraoksonazın (PON1) yeri. *Fırat Tıp Dergisi* 9:103-107, 2004.
66. Yagi K: Lipid Peroxides and Human Diseases. *Chem. and Phy of Lipids* 45:337-351, 1987.
67. Slater TF. Overview of Methods Used for Detecting Lipid Peroxidation Methods in *Enzymology* 105:283-293, 1984.
68. Halliwell B. and Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Pres, 1999.
69. Clarkson PM. Antioxidants and Physical Performance. *Critical Reviews İn Food Science and Nutrition* 35 (1-2):131-141, 1995.
70. Valenzuela A. The biological significance of MDA determination in the assesment of tissue oxidative stres. *Life Scien* 48:301-309, 1990.
71. Slater TF. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 105:294-305, 1984.
72. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Konya: Mimoza Yayınları 1995.
73. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 186:421-430, 1990.
74. Thomas M.J. The Role of Free Radicals and Antioxidants: How Do We Know That They Are Working? *Critical Rew. Food. Sci. and Nutrit* 35 (1-2):21-39, 1995.



75. Holley AE, Cheeseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. *Br Med Bull* 49 (3):506-522, 1993.
76. Eger II EI, Johnson BH. MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesth Analg* 66:974-6, 1987.
77. 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* 92:552-7, 2004.
78. Arslan M, Ozkose Z, Akyol G, Barit G. The age-and gender-dependent Effects of Desflurane and sevoflurane on rat liver. *Experimental and Toxicologic Pathology* 62:35-43, 2010.
79. Elliot RH, Strunin L. Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 70:339-348, 1993.
80. Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 81:51-56, 1995.
81. Ray DC, Drumond GB. Halothane hepatitis. *Br J Anaesth* 67:84-89, 1991.
82. Ghantus HN, Fernando J, Gandolfi AJ, Brendel K. Toxicity of halotan in guinea pig liver slices. *Toxicology* 62:59-69, 1990.
83. Sui B, Zhang GM, Yu WF, et al. Experimental research on phospholipids variation of halotane on liver mitochondria. *World J Gastroenterol* 5:28-30, 1999.
84. Holmes MA, Weiskopf RB, Eger EI, Johnson BH, Rampil IJ. Hepatocellular integrity in swine after prolonged desflurane (I-653) and isoflurane anesthesia: evaluation of plasma alanine aminotransferase activity. *Anesth Analg* 71: 249-53, 1990.
85. Weiskopf RB, Eger IIE, Ionescu P, Yasuda N, Cahalan MK, Freire B, Peterson N, Lockhart, Rampil IJ, and Laster M, Desflurane Does Not Produce Hepatic or Renal Injury in Human Volunteers *Anesth Analg* 74:570-4, 1992.
86. Kharash ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anesthesiol Belg* 47:7-14, 1996.
87. Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 79:795-807, 1993.
88. Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 81:51-66, 1995.
89. Kharasch ED, Frink EJ, Zager R, Zager R, Bowdlw TA, Artru A, et al. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane: effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology* 86:1238-53, 1997.
90. O'Keefe NJ, Healy TE. The role of new anesthetic agents. *Pharmacol Ther* 84:233-7, 1999.
91. Katz J, Magee J, Baker B, Eger EII. Hepatic Necrosis Associated with Herpesvirus After Anesthesia with Desflurane and Nitrous Oxide. *Anesth Analg* 78:1173-6, 1994.
92. Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ. Hepatotoxicity after Desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 83:1125-1129, 1995.
93. Berghaus TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G. Hepatotoxicity Following Desflurane Anesthesia. *Hepatology* 29:613-614, 1999.
94. Chung PC, Chioul S, Lien JM, Li A, Wong CH. Reproducible Hepatic Dysfunction Following Separate Anesthesia with Sevoflurane and Desflurane. *Chang Gung Med J* 26:357-62, 2003.
95. Tung D, Yoshida EM, Wang CSK, Steinbrecher P. Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. *Canadian Journal Of Anesthesia* 52:2:133-136, 2005.
96. Genevie`ve C, Bouchard S. Hepatotoxicity after Desflurane Anesthesia in a 15-month-old Child with Mobius Syndrome after Previous Exposure to Isoflurane. *Anesthesiology* 107:843-5, 2007.

97. Chin MW, Njoku DB, Mac Quillan G. Desflurane induced acute liver failure. *Med. J. Australia* 189:293-294, 2008.
98. Lind RC, Gandolfi AJ, Hall PD. Age and gender influence halothane-associated hepatotoxicity in strain 13 guinea pigs. *Anesthesiology* 71:878–84, 1989.
99. Arslan M, Işık B, Kavutçu M, Kurtipek Ö. Effects of Desflurane on Oxidant/Antioxidant Status Of Female Young Versus Old Rat Liver Tissue. *Journal of Animal and Vet. Advances* 9(19):2502-2507, 2010.
100. Türkmen A, Turgut N. Geriatrik Anestezi. *Turkish Journal of Geriatrics* 10 (1): 49-56, 2007.
101. Hughes HC, Lang CM. Hepatic Necrosis Produced by Repeated Administration of Halothane to Guinea pigs. *Anesthesiology* 36(5), 1972.
102. Hirai Y. Effect of isoflurane anesthesia on systemic and hepatic circulation in the dog. *JAMA* 99:1377–90, 1987.
103. Zimmerman HJ. Experimental Hepatotoxicity. In: Hyman J. Zimmerman, ed. *Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*, 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 1999 p 201-228.
104. Feinman L, Rubin E, Lieber CS. Adaptation of the liver to drugs. In: Orlandi F, Jezequel AM, eds. *Liver and drugs*. New York: Academic Press, 1972; 41-83.
105. Grice HC, Barth ML, Cornish HH, et al. Correlation between serum enzymes, isoenzyme patterns and histologically detectable organ damage. *Food Cosmet Toxicol* 9:847, 1971.
106. Pihlainen K, Ojanpera I. Analytical toxicology of fluorinated inhalation anaesthetics. *Forensic Sci Int* 97:117–33, 1998.
107. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Ingo H, Bernhard K, Swen PN. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 91:206–12, 2000.
108. Yaşar D, Yaşar M, Erhan Ö, Özer B, Demirel İ, Toprak G. Sevofluranın Böbrek ve Karaciğer Toksisitesinin Belirlenmesinde, Paraoksanaz ve  $\beta$ 2-Mikroglobulinin Yeri. *Fırat Tıp Dergisi* 11(2): 126-129, 2006.
109. Kati I, Tekin M, Taş A, Rağbetli Ç, Uğraş S. Histopathological Effects of Desflurane on the Liver and the Kidney Using Light Microscopy. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 9:14:1940-1942, 2010.
110. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. Jackson: University of Mississippi, 1996; 883-886.
111. Arslan M, Kurtipek O, Doğan AT, Ünal Y, Kızıllı Y, Nurlu N, Kamacı S, Kavutçu M. Comparison of effects of anaesthesia with desflurane and enflurane on liver function. *Singapore Med Journal* 50(1):73-77, 2009.
112. Naziroglu M, Gunay C. The levels of some antioxidant vitamins, glutathione peroxidase and lipoperoxidase during the anesthesia of dogs. *Cell Biochem Function* 17: 207–212, 1999.
113. Durak I, Kurtipek O, Ozturk HS, Birey M, Guven T, Kavutçu M, Kaçmaz M, Dikmen B, Yel M, Canbolat O. Impaired antioxidant defence in guinea pig heart tissues treated with halothane. *Can J Anaesth* 44:1014–1020, 1997.
114. Morris DM, Smith HO, Liu W, Genesen MC, Vander DH, Glew RH, Fry DE: Are antioxidant levels measured immediately postoperatively an indicator of magnitude of injury. *Am J Surg* 180: 212–216, 2000.
115. Aviram M. Does Paraooxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease ? *Molecular Medicine Today* 5: 381-386, 1999.

116. Hong SH, Song J, Min WK, Kim JQ. Genetic variations of the paraoxonase gene in patients with coronary artery disease. *Clin Biochemistry* 34:475-481, 2001.
117. Costa LG, Li WF, Richter RJ, et al. The role of paraoxonase (PON1) in the detoxication of organophosphates and its human polymorphism. *Chem-Biol Interac* 119-120:429-438, 1999.
118. Sogorb MA, Vilanova E. Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicol Lett* 128:215-228, 2002.
119. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1812-1818, 1995.
120. Sutherland WW, Walker RJ, De Jong SA, et al. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1340-1347, 1999.
121. Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, et al. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1329-1333, 2002.
122. Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, et al. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 160:425-432, 2002.
123. Ferre N, Camps J, Cabre M, Paul A, Joven J. Hepatic paraoxonase activity alterations and free radical production in rats with experimental cirrhosis. *Metabolism* 50:997-1000, 2001.
124. Gulbayzar S. Yenidoğan Bebeklerde Kord Kanında (Oksidatif Stres Göstergesi Olarak) MDA. *Uzmanlık tezi*; 2006: 1-53.
125. Bezerra F, Rezende A, Rodrigues SJ, Almedia MG. Thiobarbituric acid reactive substances as an index of lipid peroxidation in sevoflurane-treated rats. *Rev. Bras. Anesthesiol* 54:640-649, 2004.
126. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Esterase and Peroxidase-Like Activities Peroxides in Human Coronary and Carotid Atherosclerotic Lesions: PON1 Human Serum Paraoxonases (PON1) Q and R Selectively Decrease Lipid. *Circulation*. 101:2510-2517, 2000.
127. Dikmen B, Unal Y, Pampal HK, Nurlu N, Kurtipek Ö, Canbolat O, Özoğul C, Kavutcu M. Effects of repeated desflurane and sevoflurane anesthesia on enzymatic free radical scavenger system. *Molecular and Cellular Biochemistry* 294: 31–36, 2007.
128. Turkan H, Aydın A, Sayal A, Eken A, Akay C, Karahalil B. Oxidative and Antioxidative Effects Of Desflurane and Sevoflurane On Rat Tissue in Vivo. *Arh Hig Rada Toksikol* 62:113-119, 2011.

## 10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkılarından dolayı hocalarım. Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU. Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ. Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra SARITAŞ Yrd.Doç.Dr.Alper KILIÇASLAN ve Yrd.Doç.Dr.Funda GÖK'e; bilimsel birikimi ve öngörüsü ile yol gösterici olan tez danışmanım hocam Prof.Dr. Alper YOSUNKAYA'ya,, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tüm ameliyathane çalışanlarına, tezimin her aşamasında yanımda ve yardımcı olan öğretim görevlisi kardeşim Dr.Gökhan CÜCE'ye, Patoloji Anabilimdalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Hasan Esen'e, dualarını esirgemeyen anneme, babam Prof. Dr. Hasan Cüce'ye ve abim Hakan CÜCE'ye, bu çalışmanın yürütülmesi sırasındaki sabır ve içtenlikleri için Fatma SİYAHGÜL'e teşekkürü borç bilirim.

Dr.Neslihan CÜCE