

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

**TEK AKCİĞER VENTİLASYONU YAPILAN TORASİK CERRAHİLERDE
PROPOFOL İLE YAPILAN TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ VE
SEVOFLURAN İNHALASYON ANESTEZİSİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**THE COMPARISON OF THE EFFECTS ON OXIDATIVE STRESS OF
SEVOFLURANE INHALATION ANESTHESIA AND TOTAL INTRAVENOUS
ANESTHESIA DONE WITH PROPOFOL IN THORACIC SURGERIES IN
WHICH SINGLE LUNG VENTILATION IS DONE**

Uzmanlık Tezi

Dr. Selma FİŞ TOPALOĞLU

TRABZON - 2011

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

**TEK AKCİĞER VENTİLASYONU YAPILAN TORASİK CERRAHİLERDE
PROPOFOL İLE YAPILAN TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ VE
SEVOFLURAN İNHALASYON ANESTEZİSİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**THE COMPARISON OF THE EFFECTS ON OXIDATIVE STRESS OF
SEVOFLURANE INHALATION ANESTHESIA AND TOTAL INTRAVENOUS
ANESTHESIA DONE WITH PROPOFOL IN THORACIC SURGERIES IN
WHICH SINGLE LUNG VENTILATION IS DONE**

Uzmanlık Tezi

Dr. Selma FİŞ TOPALOĞLU

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Davut DOHMAN**

TRABZON - 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım KTÜ Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç. Dr. Davut DOHMAN'a ve desteği ile yol gösteren Doç. Dr. Engin ERTÜRK'e teşekkür ederim.

Tezimdeki verileri toplama aşamasında yardımları olan asistan arkadaşlarıma ve anestezi teknisyenimiz Meryem MUŞ' a teşekkür ederim.

Tez vakalarımın takibindeki yardım ve desteklerinden dolayı Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar aşamasında bana her türlü kolaylığı sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. S. Caner KARAHAN, Dr. Selçuk YAMAN, Ahmet MENTEŞE'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen aileme, eşime, kardeşimize ve bebekliklerini onlara yaşatamadığım ama minik birer bebek gibi kucağımdan çıkmayan kızlarım İpek ve Işıl'a sabırlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Selma FİŞ TOPALOĞLU
Trabzon, 2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tek Akciğer Ventilasyonu (TAV).....	3
2.1.1. Tek Akciğer Ventilasyonu İçin Endikasyonlar.....	3
2.1.2. Tek Akciğer Ventilasyonu Uygulama Yöntemleri	4
2.1.3. Tek Akciğer Ventilasyonu Fizyolojisi.....	4
2.1.4. Tek Akciğer Ventilasyonunda Anestezi Yöntemleri.....	6
2.1.4.1. İnhaler Genel Anestezi	6
2.1.4.2. Total İntravenöz Anestezi (TİVA).....	7
2.1.5. Tek Akciğer Ventilasyonunda Oksidatif Hasar	8
2.2. İskemi-Reperfüzyon Mekanizmaları.....	8
2.2.1. Reversibl İskemik Hasar	8
2.1.2. İrreversibl İskemik Hasar	9
2.2.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarı	9
2.3. Malonildialdehid	10
2.4. İskemi Modifiye Albumin.....	11
2.5. Propofol.....	13
2.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	13
2.5.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	13
2.5.3. Farmakodinamik Etkileri	13
2.5.4. Sistemler Üzerine Etkileri.....	14
2.5.5. İRH Üzerine Olan Etkileri	14
2.6. Sevofluran	15
2.6.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	15
2.6.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	15
2.6.3. Sistemler Üzerine Etkileri.....	16

2.6.4. İRH Üzerine Olan Etkileri	16
3. MATERYAL VE METOD	17
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇLAR.....	31
7. ÖZET	32
8. SUMMARY	33
9. KAYNAKLAR.....	34

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri, TAV Süreleri	20
Tablo 2. pH Değerleri	20
Tablo 3. pO ₂ Değerleri (mmHg)	21
Tablo 4. pCO ₂ Değerleri (mmHg).....	21
Tablo 5. OAB Değerleri (mmHg).....	21
Tablo 6. KAH Değerleri (vuru/dakika).....	22
Tablo 7. SpO ₂ Değerleri (%).....	22
Tablo 8. MDA Değerleri (mcmol/l).....	22
Tablo 9. İMA Değerleri (ABSU-absorbance unit).....	23

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca	: Kalsiyum
CO₂	: Karbondioksit
Cu	: Bakır
Fe	: Demir
GABA	: Gaba amino butirik asit
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HPV	: Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon
HFIP	: Hexafluoroisopropanol
İMA	: İskemi modifiye albümin
İRH	: İskemi reperfüzyon hasarı
İV	: İntravenöz
K	: Potasyum
KAH	: Kalp atım hızı
MDA	: Malonildialdehid asit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
Na	: Sodyum
NOS	: Reaktif nitrojen türleri
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
OH•	: Hidroksil radikali
O₂-	: Super oksit anyonu
PaCO₂	: Arteriyel karbondioksit basıncı
PEEP	: Pozitif end ekspiratuar pressure
ROÜ	: Reaktif oksijen ürünleri
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SVR	: Sistemik vasküler rezistans
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
TAV	: Tek akciğer ventilasyonu
TAK	: Total antioksidan kapasite

TİVA : Total intravenöz anestezi
V/Q : Ventilasyon perfüzyon oranı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Torasik cerrahilerde sağlam akciğerin enfekte ya da kanayan hasta akciğerden gelecek kan veya enfekte materyalden korunması tek akciğer ventilasyonu için kesin endikasyondur. Tek akciğer ventilasyonuyla ayrıca st akciğerin havaya açılıp söndürülmesi ile hareketsiz ve rahat bir cerrahi saha sağlanır. Masif atelektazi, sepsis ve pnömoni gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar bilateral kontaminasyondan kaynaklanabilir. Bronkoplevral ve bronkoktanz fistüller, düşük rezistanslı havayolu oluşturacağından pozitif basıncılı ventilasyon sırasında tidal volümün akciğergelere ulaşmasını ve yeterli alveolar ventilasyonu önler. Dev kistler veya unilateral büller de pozitif basıncılı ventilasyon sırasında patlayabilir. Bu tip tehlikelerden selektif akciğer ventilasyonu ile korunulabilir. Bronkopulmoner lavaj sırasında da lavaj sıvısının nondependan akciğere kaçmasını önlemek için tek akciğer ventilasyonu zorunludur. Video eşlikli torakoskopik cerrahide de akciğerlerin birbirinden ayrılması gerekir ve bu uygulama tek akciğer ventilasyonu için artık daha sık görülen endikasyonlardan biri haline gelmektedir (1).

Tek akciğer ventilasyonu sırasında sistemik hipoksemi, hiperkarbiden daha büyük bir sorundur (2). Bu, CO₂'in oksijenden 20 kat daha fazla difüze olabirliği ve PaCO₂'in daha çok ventilasyona, PaO₂'nin ise daha çok perfüzyona bağımlı olmasından kaynaklanmaktadır. Tek akciğer ventilasyonunda, ventile edilmeyen akciğerde, ventilasyon perfüzyon oranı (V/Q) sıfır olduğundan zorunlu olarak sağdan sola bir şant oluşur. Tek akciğer ventilasyonu sonlandırılıp iki akciğer de ventile edilmeye başlanınca dokulara giren oksijen miktarında hızlı bir artış olur. Masif oksijen girişiyle birlikte H₂O₂, O₂ ve OH iyonları gibi hücresel hasara yol açabilen serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur (3). Bunu nötrofil infiltrasyonu ve endotelial disfonksiyon izler ve bu da oksidatif hasarı başlatır (4). Hücre membranlarında lipid peroksidasyonu başlar (5,6). Birbirini izleyen bir

takım reaksiyonlar sonucu iskemik reperfüzyon hasarı (İRH) olarak bilinen durum meydana gelir.

Malonildialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun ortalama bir ürünüdür ve serbest radikal formasyonu için belirleyici olarak kullanılır (7). İskemi modifiye albümin (İMA) başta iskelet kası olmak üzere bazı dokuların iskemisinde seviyesi artan ve biyolojik belirteç olarak kullanılan bir maddedir (8,9).

Oksidatif stres sonucu aşırı miktarda oluşan SOR bazı pulmoner ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir (5,10). Bu nedenle oksidatif hasarı azaltmak için antioksidan ilaçlarla in vitro ve in vivo çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Propofol insanlarda anestezi özellikleri ilk kez 1977'de gösterilen bir alkil fenol derivativesidir. Propofol adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi cerrahiye yanıt olarak artan stress hormonlarını azaltan ve lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan özelliği bilinen bir ilaçtır (11,12). Bu özelliklerinden dolayı propofol İRH'nı önlemek amacıyla çeşitli çalışma protokollerinde sıklıkla kullanılmıştır.

Öte yandan halojenli inhalasyon anestetiklerinin de İRH'nı önlediğine ilişkin bazı çalışmalar yapılmış olup, özellikle son zamanlarda sevofluran bu konuda en çok çalışılan inhalasyon anestetiği olmuştur.

Bu çalışmanın amacı antioksidan özelliği bilinen propofolün ile iskemi sonrası hasara karşı koruyucu özellikleri öne çıkan sevofluranın tek akciğer ventilasyonu sonrasında oluşan oksidatif hasarı önlemedeki etkilerini kan gazı, MDA ve İMA gibi biyokimyasal parametreleri inceleyerek karşılaştırmak ve çalışma sonucuna göre klinikte rutin kullanıma geçirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tek Akciğer Ventilasyonu (TAV)

Akciğer ameliyatlarında cerrahi görüşü ve manüplasyonu kolaylaştırmak; kan sekresyon ve enfekte materyalin diğer akciğere geçişini önlemek amacıyla TAV uygulanmaktadır. TAV' da ameliyat süresi kısaltmakta ve tek akciğer söndürüldüğü için retraksiyona ve manüplasyona bağlı akciğer hasarı önlenmektedir.

2.1.1. Tek Akciğer Ventilasyonu İçin Endikasyonlar

A-Kesin Endikasyonlar

1. Sağlıklı akciğerin kontaminasyonunu önlemek için diğer akciğerin izolasyonu
 - a. Enfeksiyon (abse, enfekte kist)
 - b. Masif hemoraji
2. Ventilasyonun tek bir akciğere yönlenmesinin kontrolü
 - a. Bronkoplevral fistül
 - b. Bronkoplevral kutanöz fistül
 - c. Unilateral kist veya bül
 - d. Majör bronşial yırtılma veya travma

B- Rölatif Endikasyonlar

1. Cerrahi nedenler – yüksek öncelikli:
 - a. Thorasik aort anevrizması
 - b. Pnömonektomi
 - c. Üst lobektomi
2. Cerrahi nedenler – düşük öncelikli:
 - a. Özofagus cerrahisi

- b. Orta ve alt lobektomi
- c. Genel anestezi altında torakoskopi (13).

2.1.2. Tek Akciğer Ventilasyonu Uygulama Yöntemleri

Akciğerin tümünün veya bir kısmının diğerinden ayrılması için pek çok yöntem uygulanmaktadır. Yöntem seçimi, uygulanacak girişim, daha önce mevcut bulunan akciğer hastalığı, anatomik yapı ve kullanıcının deneyimine dayanmalıdır. TAV üç yöntemle sağlanmaktadır:

- a. Bronş blokerleri (14)
- b. Tek lümenli endobronşiyal tüp

c. Çift lümenli endobronşiyal tüp: Günümüzde, toraks ameliyatlarında akciğerlerin ayrılması için en yaygın kullanılan yöntemdir. Pek çok tipi olmakla beraber genellikle çizimleri aynı olup iki tüpün birleştirilmesinden ibarettir. Bir lümeni ana bronşa ulaşacak kadar uzun iken, ikinci lümeni ise distal trakeada sonlanır. Akciğerlerin ayrılması iki kafın da şişirilmesi ile sağlanır. Proksimal kaf trakeada, distal kaf ise bronş içinde şişer. Sağa giren tüplerde endobronşiyal kaf yarık olup sağ üst lobun ventilasyonunu sağlamak üzere bu lobun bronşunun ağzına oturur (1).

İki akciğerin ayrılması için çift lümenli endobronşiyal tüplerin tercih edilmesinin nedeni; daha kullanışlı olmaları, birbirinden bağımsız olarak her iki akciğerin aspire edilmesine olanak sağlamaları, iki akciğer ventilasyonundan TAV' a geçişin ve TAV' dan iki akciğer ventilasyonuna geçişin daha kolay olması, her iki akciğere farklı ventilasyon modlarının uygulanmasına olanak sağlamalarıdır (15).

2.1.3. Tek Akciğer Ventilasyonu Fizyolojisi

Ameliyat edilen taraftaki akciğerin kollabe olması pek çok torasik girişimi kolaylaştırır fakat anestezi uygulamasını çok büyük ölçüde komplike hale getirir. Üstte kalan akciğerde solunum bir süre durdurulduğunda, ventile edilmeyen akciğerden karbondioksit atılımı durur. Ancak ventilasyon volümü çift akciğer ventilasyonundaki kadar tutulursa fazla ventile olan alveolden bol miktarda karbondioksit atılır ve PCO₂ yükselmez. Kollabe olan akciğer perfüze olmaya devam ettiği ve artık ventile olmadığı için

hastada sağdan sola büyük bir intrapulmoner şant (%20 – 30) gelişir. Tek akciğer ventilasyonu sırasında, kollabe olan üstteki akciğerden gelen oksijensiz kan ile ventilasyonu devam eden dependan akciğerden gelen oksijenize kanın karışması P_{A-a} (alveo-arteriyel) O_2 gradientini artırır ve çoğunlukla hipoksemi ile sonuçlanır. Neyseki, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) ve muhtemelen üstteki akciğerin cerrahi basısı ile ventile olmayan akciğere olan kan akımı azalır, böylece şant ve hipoksemi azaltılmaktadır (16).

HPV yi inhibe eden ve sağdan sola şantı kötüleştiren faktörler;

1. Çok yüksek veya çok düşük pulmoner arter basınçları
2. Hipokapni
3. Yüksek veya çok düşük miks venöz PO_2
4. Nitrogliserin, nitroprussit gibi vazodilatörler, B-adrenerjik agonistler (dobutamin ve salbutamol dahil) ve kalsiyum kanal blokerleri
5. Pulmoner enfeksiyonlar
6. İnhalasyon anesteziğini içerir (16).

Ventile olan akciğere kan akımını azaltan faktörler de aynı oranda zararlıdır; kollabe olan akciğere olan kan akımını indirekt olarak arttırarak HPV un etkisini azaltırlar. Bu faktörler;

1. Yüksek pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP), hiperventilasyon veya yüksek peak inspiratuar basınçlar nedeni ile ventile olan akciğerde oluşan yüksek havayolu ortalama basınçları,
2. Ventile olan akciğerde hipoksik pulmoner vazaokonstriksiyon oluşturan düşük bir FI_{O_2} ,
3. Normoksik damarlarda hipoksik damarlardan daha fazla etkili olan vazokonstriktörler,
4. Yetersiz ekspirasyon zamanları nedeniyle gelişen intrinsik PEEP i içerir.

Dakika ventilasyonu değişmediği sürece ve her iki akciğerin ventile edildiği dönemde daha önceden CO_2 birikimi bulunmaması koşuluyla, tek akciğer ventilasyonu CO_2 eliminasyonunu genellikle etkilemez; arteriyel CO_2 genellikle fazla değişmez (16).

2.1.4. Tek Akciğer Ventilasyonunda Anestezi Yöntemleri

Toraks cerrahisi için anestezi seçimi, hastanın kardiyovasküler ve respiratuar durumu, anesteziğin bu sistemlere ve diğer organlara etkisini dikkate alarak yapılmalıdır. Ajan seçiminde volatil anestetik ve intravenöz anestetikler kullanılabilir. HPV ilaçlarla değişik şekillerde etkilenebilmektedir.

Pek çok hastada anestezi induksiyonu tiyopental veya propofol ile güvenle sağlanabilir. Reaktif havayolu olan hastalarda bronkodilatör özelliği nedeniyle ketamin anestezi induksiyonunda başarı ile kullanılabilir. Astmatik hastalarda tiyopentalin bronkospazm oluşturabildiği bilinmektedir. Bu nedenle reaktif hastalarda yeterli anestezi derinliği oluşmadan havayolu enstrümantasyonundan kaçınılmalıdır (1).

2.1.4.1. İnhaler Genel Anestezi

Genel anestezi maddelerinin hastaya, sıklıkla gaz ve buhar halinde inhale ettirilerek verilmesi işlemidir. Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar alveollere, oradan da kana diffüze olur. Beyne ulaşan anestezi miktarı, belirli seviyeye vardığında da genel anestezi meydana gelir.

İnhalasyon anesteziği, oksijen, azotprotoksit veya hava karışımının inspire edilmesi ile anestezi maddeler alveollere ulaşmış olur. Anestezi maddenin alveolden kana transferi (uptake), alveolo-kapiller membranın, anestezi gazlarının parsiyel basınçlarına göre, her iki yöne geçişine olanak sağlaması sayesinde olur. İnhalasyon ajanları, arteriyel kan tarafından dokulara taşındığında, giderek bu dokular tarafından tutulur ve dokulardaki anestezi parsiyel basıncı artar. Damardan zengin olan beyin, kalp, karaciğer, böbrek ve endokrin organlar ilk etapta anestezi maddenin alan organlardır. Kandaki anestezi dengesinin olduğu vital organlardan, kan akımı daha az olan organlara doğru, bu organlarda da denge oluşuncaya kadar bir redistribüsyon olur. Anestezi maddenin verilmesi kesildikten sonra, anestezi gaz dokulardan venöz kana, oradan da alveollere ve dışarı atılır. İnhalasyon ajanlarının büyük bir kısmı bu şekilde akciğerlerden atılırken, az bir kısmı da metabolize olur veya ciltten atılır.

Pek çok invitro çalışmada inhalasyon anestetiklerinin HPV yi inhibe ettiği gösterilmiştir (17). Toraks cerrahisi hastalarının havayolu reaktivitesi diğer hastalara

kıyasla daha fazladır ve bronkokonstriksiyon gelişimine eğilimlidirler. Bu özellik, çoğunun sigara içicisi olmasından ve kronik bronşit ya da KOAH hastası olmasından kaynaklanır. Ayrıca havayollarının cerrahi manüplasyonu ya da enstrümentasyonu, çift lümenli endotrakeal tüp veya cerrahın kendisi de bronkokonstriksiyon nedeni olabilir. Tüm potent inhalasyon anesteziklerinin havayolu reaktivitesini, hipokapni veya inhale ya da iritan aerosollerin tetiklediği bronkokonstriksiyonu azalttığı bilinmektedir. Mekanizma muhtemelen havayolu musküler yapısı üzerindeki doğrudan etkileri şeklindedir. Bu özelliklere rağmen bir çok çalışma volatil ajanların HPV' u baskıladığını göstermiştir ki bu gruba sevofluran (18) ve desfluran gibi ajanlarda dahildir (19).

2.1.4.2. Total İntravenöz Anestezi (TİVA)

Birçok ilaç tek başına veya kombine olarak, bilinç kaybı ve geçici anestezi sağlamak üzere intravenöz olarak kullanılmaktadır. Total intravenöz anestezi, anestezi ajanlarının intravenöz yoldan tek başlarına veya kombine edilerek uygulandığı bir anestezi yöntemidir. Bu yöntem az toksik ve kısa etkili iv hipnotik ve analjeziklerin kullanılmasıyla popülerite kazanmıştır. İnhalasyon anesteziklerinin toksik etkileri, tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi sakıncaları dikkate alınarak, büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde de ağırlıklı olarak intravenöz anestezi kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Kümülatif etki, üzerinde durulması gereken en önemli konudur. İlacın plazma düzeyi indüksiyon dozundan sonra hızla yükselir daha sonra dağılım atılım ve metabolizma sonucu giderek azalır. TİVA de hedef, infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek, belirli bir plazma düzeyi sağlamaktır.

İntravenöz anestetikler ayrıca inhalasyon anestetiklerine göre daha iyi oksijenizasyon sağlamak, HPV 'u inhibe etmemek, psikomotor bozukluklar oluşturmamak ve postoperatif hızlı derlenme gibi avantajlara sahiptir. Propofol HPV'yi inhibe etmemesi açısından iyi bir örnektir (18). Tek akciğer ventilasyonunda anestezi seçiminde oksijenasyon ve HPV üzerine etkileri de dikkate alınmalıdır. Normalde ventile olmayan nondependan akciğerin kollapsı bu akciğerde HPV refleksin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu durum, pulmoner vasküler rezistansta lokal artışlara ve kan akımının diğer, daha iyi oksijenize olan

pulmoner vasküler yatağa (dependan, oksijenize, ventile olan akciğer) yönleneşine neden olur.

2.1.5. Tek Akciğer Ventilasyonunda Oksidatif Hasar

Tek akciğer ventilasyonu sonrası kollabe olan akciğerin yeniden ekspansiyonu ve havayoluna oksijenin yeniden geçmesiyle pulmoner vasküler vasodilatasyon meydana gelir. Uzamış iskemi dönemlerinden sonra doku reperfüzyonu ve oksijenin iskemik alana hızlı girişı, hücrelerde serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin üretimine neden olur. SOR, MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına neden olabilir. Hücrelerin normal fonksiyonları sırasında açığa çıkan ve doğal antioksidan sistemleriyle yok edilen SOR, vücutta oksidatif bir denge halindedir. İskemik olaylar sonucunda albüminin yapısı değişir ve ağır metalleri bağlama kapasitesi azalır ve İMA seviyesinde değişiklikler olur. Bu mekanizmaya dayanan ölçüm tekniği ile İMA belirlenebilmektedir (20).

2.2. İskemi-Reperfüzyon Mekanizmaları

Bir dokuya giden kan akımı azaldığında ya da kesildiğinde, o dokuya ait hücrelerin fonksiyon bozukluğu ile başlayan ve hücre ölümüne kadar ilerleyebilen bir dizi patolojik olay olarak iskemik hasar gerçekleşir. Hücresel fonksiyonların gerçekleşebilmesi için gerekli temel yakıt oksijendir; bunun nedeni, normal hücre fonksiyonları için gerekli olan yüksek enerjili fosfat bağlarının aerobik metabolizma ile sağlanmasıdır (21, 22, 23).

2.2.1. Reversibl İskemik Hasar

Dokuda iskeminin doğal bir sonucu olarak hipoksi gelişir; buna bağlı olarak hücrenin aerobik solunumu (mitokondrial oksidatif fosforilasyon) durur, hücrenin temel enerji kaynağı olan Adenozin Trifosfat (ATP) miktarı azalır ve hücrede ATP'ye bağımlı birçok fonksiyonda azalma ve bunlarla paralel çeşitli yapısal bozukluklar meydana gelir:

1) ATP azalınca ilk olarak hücre membranında lokalize olan Na^+/K^+ -ATPaz pompası yavaşlar; neticede hücre içinde Na^+ ve Ca^{++} konsantrasyonu artarken K^+ konsantrasyonu azalır; bu iyonlar hücre ve endoplazmik retikulumun su alarak şişmelerine neden olurlar,

2) Hücrede oksijen azalınca anaerobik metabolizmanın merkezindeki glikoliz devreye girer ve sonuçta hücre içinde pH düşer; bu düşme, nükleustaki kromatinde kümeleşmeye, lizozomların salıverilmesine ve buna bağlı olarak membran hasarına neden olur,

3) Ribozomlar endoplazmik retikulum'dan ayrılırlar ve böylelikle protein sentezi azalır (24). Bahsi geçen biyokimyasal ve patolojik bozukluklar iskemi ortadan kalkarsa geriye dönebilir. Eğer bu sağlanamazsa ATP'deki azalma daha da şiddetlenir ve dokudaki hasar irreversibl sınıra doğru yaklaşır (24).

2.1.2. İrreversibl İskemik Hasar

İskemik hasarın reversibl dönemden irreversibl döneme geçişinin biyokimyasal göstergeleri tam olarak bilinmese de bunun habercisi olan bazı morfolojik değişiklikler saptanmıştır (24). Bununla ilişkili en önemli morfolojik değişiklik sitoplazma membranı hasarıdır ve bunun oluşumuyla ilgili oldukları ileri sürülen bazı mekanizmalar vardır (24):

1) ATP tükenmesi sitoplazma membranının temel yapıtaşı olan fosfolipid kaybına neden olur; bu, fosfolipid biyosentezinin azalmasına ve yükselen intrasellüler Ca^{++} 'un fosfolipazı aktive edip fosfolipid yıkımını arttırmasına bağlıdır,

2) Ca^{++} 'un artması proteazı aktive eder ve membranla ilişkili hücre iskeletinin yıkılmasına neden olur.

3) SOR lipid peroksidasyonu yaparak membran hasarı meydana getirir. Sitoplazma membranı bütünlüğünü kaybedince hücre içerisine masif Ca^{++} akışı meydana gelir; içeri giren Ca^{++} 'un önemli bir kısmı mitokondrilere transfer edilir ve mitokondrilerin şişmesine ve fonksiyon kaybına neden olur (24). Daha sonra lizozomal membran hasarı oluşur; bunların yapılarından açığa çıkan enzimler hücre sindirimine yol açar ve sonuçta oluşan bir seri olayın ardından hücre ölümü gerçekleşir (24).

2.2.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon, iskemiye neden olan etkenin ortadan kaldırılarak dokuya kan akımının yeniden sağlanmasıdır. Reperfüzyonun, iskemik dokuda enerji ihtiyacının sağlanması ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması gibi iki olumlu etkisi vardır. Bundan dolayı

reperfüzyon iskemik hasarın düzeltilebilmesi için gerekli bir süreçtir. Ancak bazen doku iskemiye maruz kaldıktan sonra reperfüzyona uğrarsa, iskemiye bağlı olarak ortaya çıkabilecek hasarın azalması beklenirken bunun tersi oluşabilir. Bunun mekanizmasını açıklamaya yönelik bir takım fikirler ortaya atılmıştır. Bunlardan bir tanesi iskemi vasıtasıyla hücrelerin hasara karşı duyarlılığının artabileceği ve reperfüzyon sırasında ortaya çıkan belirli bazı zararlı etkenlerin hücelere zarar verebilecekleri görüşüdür (24). Duyarlılığı artmış bu hücelere zarar verebilen en olası etkenin SOR olduğu ileri sürülmüş ve bunların endotel, parankimal ve nötrofil hücrelerinden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (24). SOR en başta lipid peroksidasyonu ile membranlara zarar verebilir; ayrıca protein, DNA ve mitokondrilere de etki edebilirler (24).

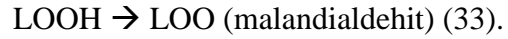
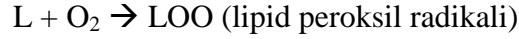
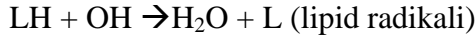
Alternatif olarak reperfüzyonla birlikte hücre içine Ca^{++} girişinin çok fazla arttığı ve bunun sonucu Ca^{++} 'un özellikle mitokondrilere birikmesinin reperfüzyon hasarının temelini oluşturduğu yönünde kanıtlar mevcuttur (24).

2.3. Malonildialdehid

Biyolojik sistemlerde, aerobik metabolizmanın normal ürünü olarak serbest radikaller ve diğer güçlü oksidanlar açığa çıkar. Antioksidan savunma sistemleri ise reaktif oksijen türlerini engeller, nötralize eder, ortadan kaldırılmasını veya bunların oluşturacağı hasarı önlemek için çalışmaktadır (25). Normalde organizmalarda, oksidan etki ile antioksidan sistem arasında bir denge vardır. Dengenin bozulması serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Ortaklanmamış elektron taşıyan ve diğer biyolojik materyallerle reaksiyona girme eğilimi taşıyan atom veya moleküllere serbest radikal adı verilmektedir. Serbest radikaller hücelere kolayca girerler. Radikal olmaya çok uygun olduğundan serbest radikal denilince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir ifadeyle reaktif oksijen türleri (ROS) akla gelmektedir (26).

Serbest radikaller çözeltide veya bir lipid ortamda bağımsız olarak bulunan radikallerdir (27). Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (NOS) serbest radikallerin başlıca iki çeşitidir. Serbest radikal türleri, aktif ve kararsızdır. Karbohidratlar, proteinler, lipidler, nükleik asitler veya benzeri moleküllerden elektron alarak kararlı hale gelirler (28). Serbest oksijen radikalleri lipidler başta olmak üzere, proteinler, DNA ve karbonhidratlar üzerine toksik etkiye sahiptirler. Bu yolla hücelerde yapısal ve

fonksiyonel bozukluklara sebep olabilirler (25, 29, 30). Serbest radikallerin lipidlere etkisi ile lipid peroksidasyonu meydana gelir (31). Lipid peroksidasyonu, membran ve lipoproteinlerin yapısında yer alan yağ asitlerine oksitleyici ajanların etkisi sonucu meydana gelir (32).



Lipid peroksidasyonu malondealdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE) gibi oldukça toksik ürünler oluşmasına neden olur. Malondialdehit, oldukça reaktif bir aldehit türevidir, proteinlerin serbest amino grupları, fosfolipidler veya nükleik asitlerle reaksiyona girerek biyolojik moleküllerde yapısal modifikasyonlara neden olur. Membranların yapıları bozulur, geçirgenlikleri değişir, iyon transportu ve enzimatik aktiviteler gibi fonksiyonlar etkilenir (34).

MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir fakat lipid peroksidasyonunun derecesi ile iyi korelasyon gösterir. Plazma ya da idrardaki miktarı oksidan stresin iyi birer göstergesidirler. MDA ayrıca inflamasyonda yer alan tromboksan sentaz enziminin aktivasyonu sonrasında oluşan son üründür. Tromboksan sentaz enzimi prostoglandin H₂'i tromboksan A₂ ve MDA'ya dönüştürür (35,36).

2.4. İskemi Modifiye Albumin

İnsan serum albumini karaciğerde sentezlenir. Plazma proteinlerinin %60'nı oluşturan albumin kanda en fazla bulunan proteindir ve serum konsatrasyonu 3.5-5.3 g/dl arasındadır. Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında en önemli molekül olan albümin aynı zamanda kan pH'sının tamponlanmasından da sorumludur. Albüminin diğer önemli bir fonksiyonu da karaciğerde aminoasit sentezi için depo görevi görmesidir. Kanda bazı ilaçlar, bazı hormonlar ve serbest yağ asitleri gibi birçok organik ya da inorganik molekülün taşınması da albümin sayesinde olmaktadır (37, 38, 39).

Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albumin, seruloplasmin gibi taşıyıcılara bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Herhangi bir durumda iskeminin başlamasından kısa bir

süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınırlar ve serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (40, 41).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkisi sonucunda reaktif oksijen ürünleri meydana gelir. Dolaşımdaki askorbik asit gibi indirgeyici maddelerle Cu^{+2} bir elektron alarak Cu^+ ya indirgenir. İndirgenmiş bakır iyonları ortamdaki oksijenin süperoksit radikallerine (O_2^*) dönüşmesine neden olur.

Superoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit H_2O_2 ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel zarar veren serbest OH^* radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (42). Serbest OH^* radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları bölge spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Oluşan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan IMA oluşturmaya devam eder (43, 44). Yapılmış bir çok çalışmada albuminin N-terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidin olarak tesbit edilmiştir. David Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ise 4. aminoasidin Lizin olduğunu belirlemişlerdir. Özellikle histidin bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit olduğu gösterilmiştir (45, 46). Albuminin başka kısımlarında da zayıf bağlanma bölgeleri bulunmuş, fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir (47, 48).

2.5. Propofol

2.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Propofol, 1970'lerin ilk yarısında fenol deriveleri ve hipnotik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuştur. İlk kez 1977 yılında Kay ve Rolly (49) tarafından anestezi indüsiyonunda kullanılmıştır. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılmakla beraber kısa veya uzun süreli uygulamalarda sedasyon sağlama amacıyla da kullanılan bir intravenöz ajandır.

Propofol, 2, 6 diisopropilfenol (MW 178), iki izopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur ve alkilfenol grubunda yer alan bir moleküldür. Alkilfenoller oda ısısında yağ konumunda iken aköz solüsyonlarda çözünmemektedirler, ancak lipid solüsyonlarda yüksek çözünürlükleri vardır. Çözücüdeki değişiklikler propofolde bozulmaya, farmakokinetik etkilerinde değişikliğe yol açtığından dilüe solüsyonlarının hazırlanması gerektiği durumlarda, uyumluluk açısından sadece %5 dekstroz ile seyreltilmelidir (50).

2.5.2. Farmakokinetik Özellikleri

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

2.5.3. Farmakodinamik Etkileri

Propofolün yağdaki yüksek çözünürlüğü, etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içerisinde göstermesini sağlar. Çok kısa başlangıç dağılım yarı ömrüne (2-8 dk) bağlı olarak tek bir bolus dozu takiben uyanma çok hızlıdır.

Propofol hipnotik bir ajandır. Etkisini GABA_A reseptörünün β subunitine bağlanarak klor kanallarını aktive ederek ve böylece sinaptik geçişe engel olarak göstermektedir. Hipokampusta bulunan GABA_A reseptöleri üzerindeki bu etkisi sayesinde hipokampus ve prefrontal korteksteki asetilkolin salınımını inhibe ederek sedatif etkiye neden olur. Propofolün glutamat reseptörlerinin bir subtipi olan NMDA reseptörleri üzerinde olan yaygın inhibisyonu, ilacın santral sinir sistemi üzerine olan etkilerine katkıda bulunmaktadır (51).

2.5.4. Sistemler Üzerine Etkileri

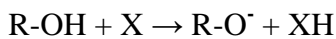
Propofolün solunum sistemine etkisi, indüksiyon dozundan sonra apne ortaya çıkmasıdır ve apnenin insidansı ve süresi kullanılan ilacın dozuna, indüksiyon hızına ve beraberinde premedikasyon amacıyla kullanılan ajana bağlıdır (52).

Propofolün kardiyovasküler sisteme en belirgin etkisi anestezi indüksiyonu esnasında arteryel kan basıncında yaptığı düşmedir. Arteryel kan basıncındaki düşme kardiyak output/kardiyak indeks oranında, stroke volüm indeksinde ve sistemik vasküler rezistans (SVR)'da düşme ile birlikte dir. Sağ ventrikül fonksiyonlarına spesifik olarak bakıldığı zaman propofol sağ ventrikül end-diyastolik basıncı ile volümü arasındaki eğrinin belirgin olarak azalmasına neden olur (53).

Propofol santral sinir sistemi fonksiyonlarında doza bağlı depresyon oluşturur (54). Anestezik dozlarda serebral vasküler rezistansda artmaya, serebral kan akımında ise azalmaya yol açar.

2.5.5. İRH Üzerine Olan Etkileri

Propofol, doz bağımlı olarak radikalleri temizleyici etkiye sahiptir. Lipid peroksidasyonunu önleyen bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen ve endojen antioksidan olan α -tokoferole benzeyen antioksidan bir etkiye sahiptir ve bu etkinin anestezik konsantrasyonlarda görüldüğü bildirilmiştir (55). Yapısındaki fenol hidroksil gurubu (R-OH) sayesinde ortamdaki serbest radikallerle(X[•]) reaksiyona girer ve fenoksil radikali (R[•]O) oluşturarak antioksidan etki gösterir (56).



Propofol lipid peroksidlerinin oluşumunu inhibe eder ve MDA üretimini azaltır (57, 58). Propofolün antioksidan etkinliğini gösteren birçok çalışmada oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun bir ara ürünü olarak ortaya çıkan MDA seviyesi, tiyobarbitürik asit reaksiyonları üzerinden değerlendirilmiş ve MDA seviyesindeki azalma, serbest oksijen radikallerinin azalmasının indirekt göstergesi olarak yorumlanmıştır (59).

2.6. Sevofluran

2.6.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sentezlenmesi ilk kez 1970 yılında olmasına rağmen florür açığa çıkarması, soda lime ile reaksiyona girmesi ve pahalı olması nedeniyle kullanımına bir süre ara verilmiş, 1987 de Japonya da kullanımına tekrar başlanmıştır (60,61).

Sevofluran florometil polifloroisopropil eter kimyasal yapısında olan bir inhalasyon anesteziğidir.

Sevofluran kimyasal olarak stabildir. CO₂ absorbanları (soda-lyme, baralyme) ile direkt teması, bileşen-A (pentafloro isopropenil florometil eter) ve çok az miktarlarda da bileşen-B (pentaflorometoksi isopropil florometil eter) meydana getirebilir.

Renksiz, berrak, hoş kokulu, yanıcı olmayan, koruyucu maddesi olmayan bir inhalasyon ajanıdır. Işıktan etkilenmez ve metallerle reaksiyona girmez (62).

2.6.2. Farmakokinetik Özellikleri

Kan/gaz partiyon sayısının 0.63 - 0.69 gibi düşük bir değer olması, induksiyon sırasında alveol havasında konsantrasyonun hızla yükselmesine, anestezinin verilmesinin kesilmesinden sonrada bu oranın hızla azalmasına neden olur (62,63).

Sevofluran doza bağlı olarak sitokrom P450(CYP)2E1 ile hepatik transformasyona uğrar. Absorbe edilen sevofluran bu yolla %1-%5 oranında metabolize olur. Sevofluran bu sınırlı biyotransplantasyonu sonucunda inorganik florür ve karbondioksit salınımı ile HFIP (hexafluoroisopropanol) üretir. HFIP hızlı bir şekilde glukokronide edilerek idrarla atılır (62).

2.6.3. Sistemler Üzerine Etkileri

Sevofluran hos kokuludur ve iritan olmayısı nedeniyle indüksiyonu iyi tolere edilir.

Sevofluran diğer inhalasyon ajanları gibi solunumu deprese eder. Sevofluran hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe eder, trakeal düz kas kontraksiyonunu engeller (62,64).

Kardiyovasküler sistemde sevofluran, normal anestezi konsantrasyonlarda myokard kontraktilitesini orta derecede deprese eder. (54, 65).

Santral sinir sisteminde normokarbide intrakraniyal basınç ve serebral kan akımında çok hafif artmaya neden olur (66).

Sevofluran çocuklarda inhalasyon indüksiyonundan sonra yeterli kas gevsemesi sağlar.

2.6.4. İRH Üzerine Olan Etkileri

Halojenli inhalasyon anestetiklerinin myokardiyal İRH üzerine olan faydalı etkileri eski zamanlardan beri bilinmektedir (67,68,69). K_{ATP} kanalları üzerinden etki ederek lökosit ve trombositlerin vasküler endotel ile olan ilişkilerini düzenler ve reperfüzyon sonrasında koruma sağlar. Sevofluran bu amaçla en çok kullanılan ve son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan inhalasyon anestetikidir. Özellikle koroner by-pass ameliyatlarından sonraki reperfüzyon üzerine etkileri oldukça fazla araştırılmış ve faydalı etkilerinden dolayı bu ameliyatlarda kullanımı tavsiye edilmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi ameliyathanesi Göğüs Cerrahisi ameliyat odasında gerçekleştirildi. Postoperatif takipler Göğüs Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı.

Çalışma Etik kurul (tarih: 30.06.2009, toplantı no:2009/17, karar no:28) onayı alındıktan sonra, torasik cerrahi geçirecek, ASA I-II risk indeksinde, 18-65 yaş arası toplam 40 hastada yapıldı. Çalışma inhalasyon anestezisi ve TİVA altında randomize, prospektif ve tek aşamalı olarak gerçekleştirildi. Randomizasyon kura yöntemi kullanılarak yapıldı.

Anestezi risk grubu ASA III ve üstü olarak değerlendirilen, metabolik, renal, hepatik hastalığı olanlar, sigara kullananlar ve antioksidan ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar anestezi öncesi muayeneleri yapılarak değerlendirildi ve kendilerinden veya sorumlu vasilerinden işlemlerle ilgili yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tek akciğer ventilasyonu yapılarak operasyonu planlanan tüm hastalar için operasyon öncesi arteriyel kan gazı ve solunum fonksiyon testi yapılarak rutin olarak değerlendirildi.

Hastalara premedikasyon olarak operasyondan 30 dakika önce 3 mg midazolam i.m. olarak yapıldı.

Çalışmanın birinci etabında toplam 40 hasta, 20 'şerli 2 gruba ayrıldı.

Grup S: Sevofluran ile inhalasyon anestezisi yapılan grup

Grup P: Propofol ile total intravenöz anestezi yapılan grup olarak adlandırıldı.

Bilgilendirilerek ve değerlendirilerek ön hazırlığı tamamlanmış olan hastalar premedikasyonu yapıldıktan sonra uygulamanın yapılacağı, monitörizasyon ve resüsitasyon olanaklarının hazır bulunduğu operasyon odasına alındı. Operasyon odasında kalp hızı, invaziv kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu standart olarak monitorize edildi. Kan örneklemeleri, TİVA infüzyonunun yapılmadığı koldan ve bu tür operasyonlarda rutin olarak uygulanan invaziv monitarizasyon için radyal artere

yerleştirilen 22G kanülden alındı. Anestezi induksiyonu öncesi ilk takibi yapmak amacıyla vital parametreler (kalp hızı, kan basınçları, periferik oksijen saturasyonu) kayıt edildi ve kan gazı ile ilk kan örneği alındı. Bu değerler ameliyat öncesi bazal (I) değerleri olarak kabul edildi.

Anestezi induksiyonunda hipnotik olarak Grup P' de 1.5-2 mg/kg propofol, Grup S'de ise 6 mg/kg tiopental kullanıldı. Her iki gruptaki hastalara 2 µg/kg fentanil ve 0.6 mg/kg rokuronyum verilerek çift lümenli entübasyon tüpü ile entübe edildi ve fiberoptik bronkoskop ile tüpün yeri doğrulandı. Anestezi idamesi Grup P'de propofol (125-250 µg/kg/dk) ve remifentanil (0,1-0,25 µg/kg/dk) kullanılarak total intravenöz anestezi (TİVA) ile, Grup S'de ise %40/60 O₂/N₂O karışımı içinde %1-2,5 sevofluran ile sağlandı. Operasyon başladıktan ve tek akciğer ventilasyonu uygulandıktan sonra vital parametre ve kan gazı takiplerine devam edildi. Tek akciğer ventilasyonu sonlandırılmadan bir dakika önce (II), çift akciğere geçildikten otuz dakika sonra (III) olan değerler kaydedildi, kan gazı ve kan örnekleri alındı. Çalışmamızdaki tüm hastaların kalp hızı, kan basınçları, periferik oksijen saturasyonu kaydedildi, kan gazı, MDA ve İMA değerleri için kan örnekleri alındı. Cerrahi bittikten sonra hastalar ekstübe edilerek Göğüs Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesine nakledildi.. Postoperatif yoğun bakım takibinde kalp hızı, kan basınçları, periferik oksijen saturasyonu ve kan gazı takibine devam edildi. Postoperatif altıncı saatteki (IV) değerler kaydedildi, İMA ve MDA için kan örnekleri alındı. Alınan kanlar santrifüj edilerek endorflarla -80 derecede depolandı. Vaka sayısı tamamlandıktan sonra Biyokimya Anabilim Dalı ile görüşülerek İMA ve MDA çalışılması için kan örnekleri teslim edildi.

Takip Dönemleri

I- Anestezi öncesi

II- Tek akciğer ventilasyonunu sonlandırmadan 1 dk önce

III-İki akciğer ventilasyonuna geçtikten 30 dk sonra

IV- Postoperatif 6. saatte

Takip Parametreleri:

Sistolik arter basıncı (SAB)

Diastolik arter basıncı (DAB)

Ortalama arter basıncı (OAB)

Kalp atım hızı(KAH)

Periferik oksijen saturasyonu (SpO₂)

ph

pO₂

pCO₂

Malonildialdehit (MDA)

İskemi modifiye albümin (İMA)

Çalışmanın İstatistiksel Analizi

Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildi. Her iki grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Student t testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney U testi yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler (%) olarak gösterildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Demografik Veriler

Hastaların demografik verileri Tablo 1’de gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, tek akciğer ventilasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri, TAV Süreleri

	Grup P	Grup S	p
Yaş (yıl)	52.45 ± 11.80	52.31 ± 13.22	0.97
Cinsiyet (K/E)	8/14	4/18	
TAV süresi(dakika)	135,68 ± 45,021	111,59 ± 44.891	0,083

Kan Gazı Verileri

a) **ph:** Gruplar arası karşılaştırmada phI, ph II, ph III, ph IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$, Tablo 2).

Tablo 2. pH Değerleri

	Grup P	Grup S	p
ph I	7,37 ± 0,04	7,37 ± 0,06	0,888
ph II	7,32 ± 0,06	7,31 ± 0,04	0,868
ph III	7,33 ± 0,06	7,31 ± 0,03	0,331
ph IV	7,38 ± 0,03	7,36 ± 0,04	0,330

b) **pO₂**: Gruplar arası karşılaştırmada Grup S deki pO₂ değerleri II. ve III. takip dönemlerinde Grup P den düşük bulundu ($p < 0,05$, Tablo 3).

Tablo 3. pO₂ Değerleri (mmHg)

	Grup P	Grup S	p
pO₂ I	184,66 ± 83,30	154,95 ± 92,03	0,268
pO₂ II	240,17 ± 117,43	151,45 ± 71,85	0,004
pO₂ III	259,51 ± 102,98	186,55 ± 67,62	0,008
pO₂ IV	163,22 ± 64,43	147,43 ± 71,41	0,446

c) **pCO₂**: İki grup arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$, Tablo 4).

Tablo 4. pCO₂ Değerleri (mmHg)

	Grup P	Grup S	p
pCO₂ I	42,84 ± 6,09	44,35 ± 6,75	0,440
pCO₂ II	44,38 ± 8,78	45,01 ± 8,09	0,080
pCO₂ III	42,11 ± 8,09	45,15 ± 7,6	0,208
pCO₂ IV	39,47 ± 4,98	39,88 ± 5,99	0,807

Hemodinamik Veriler

a) Ortalama Arter Basıncı (OAB)

Gruplararası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($p > 0,05$, Tablo 5)

Tablo 5. OAB Değerleri (mmHg)

	Grup P	Grup S	p
OAB I	93,05 ± 10,98	90,41 ± 15,00	0,510
OAB II	81,59 ± 17,37	76,05 ± 9,44	0,196
OAB III	77,23 ± 16,09	80,64 ± 14,31	0,462
OAB IV	88,32 ± 13,98	84,91 ± 17,84	0,484

b) Kalp Atım Hızı (KAH) Değişimleri

Gruplar arası karşılaştırmada KAH II ve KAH III değerleri Grup P’de Grup S den anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$ Tablo 6).

Tablo 6. KAH Değerleri (vuru/dakika)

	Grup P	Grup S	p
KAH I	78,41 ± 18,42	81,77 ± 12,78	0,486
KAH II	65,05 ± 11,32	73,95 ± 13,00	0,020
KAH III	62,91 ± 12,21	72,05 ± 15,57	0,036
KAH IV	79,45 ± 17,19	79,27 ± 13,93	0,969

c) Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO₂) Değişimleri

Gruplar arası karşılaştırmada SpO₂ II ve SpO₂ III değerleri Grup P’ de Grup S’ ye göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$ Tablo7).

Tablo 7. SpO₂ Değerleri (%)

	Grup P	Grup S	p
SpO₂ I	97,59 ± 1,70	96,95 ± 2,60	0,344
SpO₂ II	97,86 ± 2,71	95,50 ± 4,13	0,031
SpO₂ III	99,36 ± 0,72	98,09 ± 2,38	0,025
SpO₂ IV	98,64 ± 1,56	98,09 ± 1,30	0,215

Biyokimyasal ölçümler

a)MDA: Gruplar arası karşılaştırmada her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$, Tablo 8).

Tablo 8. MDA Değerleri (mcmol/l)

	Grup P	Grup S	p
MDA I	0,42 ± 0,30	0,42 ± 0,17	0,286
MDA II	0,41 ± 0,26	0,33 ± 0,12	0,239
MDA III	0,35 ± 0,18	0,33 ± 0,16	0,611
MDA IV	0,38 ± 0,14	0,42 ± 0,18	0,351

b) **İMA:** Gruplar arası karşılaştırmada Grup P'de postoperatif 6. saatteki İMA değerleri Grup S'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$, Tablo 9).

Tablo 9. İMA Değerleri (ABSU-absorbance unit)

	Grup P	Grup S	p
İMA I	0,66 ± 0,10	0,67 ± 0,11	0,825
İMA II	0,79 ± 0,09	0,76 ± 0,10	0,233
İMA III	0,80 ± 0,12	0,77 ± 0,11	0,376
İMA IV	0,83 ± 0,09	0,76 ± 0,09	0,021

5. TARTIŞMA

Tek akciğer ventilasyonu rutin takip dışında yol açtığı bazı fizyopatolojik olaylar nedeniyle anestezi pratiğinde özel bir önem taşır. Bunların en önemlilerinden birisi, son zamanlarda üzerinde çok fazla sayıda araştırmalar yapılan iskemi reperfüzyon hasarı (İRH)dır. Uzun süre iskemik kalan dokulara yeniden yüksek miktarda oksijen içeren kanın girmesi hücresel düzeyde bazı değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler bazen yaşamı tehdit eden boyutlara kadar ulaşabilmektedir.

Tek akciğer ventilasyonu (TAV) sırasında havalanmanın olmadığı akciğerde alveolokapiller membranda yeterli gaz değişimine uğramadan geçen kan şant oluşumuna yol açmaktadır. Şant oluşumuyla gaz değişimine uğramadan dolaşıma katılan kan miktarını azaltmak için o akciğerde hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon (HPV) olarak adlandırılan olay meydana gelmektedir. Yani TAV sırasında o akciğerde sadece atelettazi değil, aynı zamanda hipoperfüzyon olmaktadır. Cerrahi işlem bitirilip çift akciğer ventilasyonuna geçince ilgili akciğerdeki HPV sona ererek vasküler dilatasyon oluşmakta oksijen ve kan hacmi artmaktadır. Hastalar genelde TAV'dan çift akciğer ventilasyonuna geçişi iyi tolere ederler. Fakat bazı vakalarda reekspansiyon esnasında hidrostatik basınç ve alveolokapiller membran permeabilitesinde meydana gelen artış pulmoner ödeme neden olabilmektedir (70,71). Bu reekspansiyon pulmoner ödemin daha çok pnömotoraks tedavisi sonrası görüldüğü bildirilmiştir (71,72).

Son on yıl içerisinde reekspansiyondan sonra meydana gelen ödemin ve bunun oluşturduğu klinik tablonun daha başka yüzleri de ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. Reekspansiyon ile HPV'nin sona ermesi ve ilgili akciğer dokusuna yüksek miktardaki oksijenin yeniden girmesi oksidatif stres olarak adlandırılan birtakım olaylar dizisine yol açmaktadır. Endotelial hücre hasarı sonucu alveolokapiller membranda bozulmalar ve permeabilite artışı olur. Ekstravasküler akciğer sıvısının miktarı artar, bu da çift akciğer ventilasyonuna geçilmesine rağmen oksijenizasyonda ciddi bozulmalara yol açar. Ayrıca

reperfüzyonla birlikte pro ve anti inflamatuvar sitokinlerin salınımı, nötrofil granülosit ve trombosit aktivasyonu ve çeşitli serbest oksijen radikallerinin üretimi sonucu hücrel hasar başlamış olur (73,74). Yapılan deneysel çalışmalarda atelettatik akciğerin tekrar ekspansiyon olmasının permeabilite artışı, akciğer ödemi, hipoksi ve pulmoner hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (75,76).

Cheng ve ark (77) tek akciğer ventilasyonunun oksidatif stres ve total antioksidan kapasite (TAK) üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında tek akciğer ventilasyonundan çift akciğer ventilasyonuna geçiş sonrasında reaktif oksijen ürünlerinin artmış olduğunu, TAK'ın ise istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte azalmış olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca yaptıkları ölçümlerde ekstrasvasküler akciğer sıvısı ve intratorasik kan hacminin artmış olduğunu bulmuşlardır. Makalelerinde TAK'ın klinik durumun daha iyi bir göstergesi olduğunu, normal düzeylerdeki lipid peroksidasyonu ve bunun ara ve son ürünlerine rağmen TAK'ın düşük olabileceğini belirtmişlerdir. TAV'dan çift akciğere geçiş sonrasında masif süperoksit radikallerinin üretilmesine rağmen bunun klinik olarak tolere edilebilmesini TAK seviyesinin normal sınırlarda olmasına bağlamışlardır. Fakat ileri kanser veya travma gibi TAK seviyesi bozulmuş hastalarda oksidatif hasarın kliniğe yansıyabilecek sorunlara yol açabileceğini vurgulamışlardır. Yeterli olmayan TAK seviyesi sonucu DNA yapısında, proteinlerde ve lipid içeren yapılarda ciddi bozulmalar meydana gelebileceğini ve böyle hastalarda cerrahi girişim gibi ilave streslerin sıkıntılı klinik durumlara yol açabileceğini belirtmişlerdir. Akut akciğer hasarının TAK üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada pulmoner ödem sıvısındaki TAK düzeyinin düşük olduğu bulunmuş ve akut akciğer yaralanmalarının iyileşmesi veya hasarın azaltılmasında antioksidanların önemli bir rol üstlenebileceği ifade edilmiştir (78).

İskemi sonrası reperfüzyon hasarını önleyebilmek için değişik çalışma protokollerinde in vitro ve invivo birçok çalışma yapılmış ve bu amaçla farklı ilaçların etkileri araştırılmıştır. Propofol α - tokoferol (Vitamin E) ve diğer endojen antioksidanlara benzer etkisi nedeniyle özellikle turnike kullanılarak yapılan ekstremite ameliyatlarında reperfüzyon sonrası etkileri oldukça araştırılmış bir anestetik ilaçtır (79,7). Propofolün antioksidan özelliklere sahip serbest oksijen radikalleri kazıyıcısı gibi davranabildiği ve reperfüzyonun indüklediği miyokardiyal hasara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (80). Bu yüzden iskemi-reperfüzyon olayının gerçekleştiği ameliyatlarda gerek sedasyonda, gerek anestezi indüksiyonunda, gerekse anestezinin idamesinde anestetik ilaç olarak

propofolün tercih edilmesinin oluşabilecek hasarı azaltabilmek açısından faydaları olabileceği vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızdakine benzer bir metotla Huang ve ark (3) propofolün TAV sırasındaki oksidatif stres üzerine olan etkilerini araştırmış, çalışma gruplarından birisine anestezi indüksiyonundan sonra idame için izofluran vermiş diğer grupta anestezi idamesini propofol infüzyonu ile sağlamışlardır. Etkileri karşılaştırmak için reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) ve TAK düzeylerine bakmışlar, çift akciğer ventilasyonuna geçişten 5 ve 20 dk sonraki ölçümlerde ROÜ'ni propofol grubunda daha az bulmuşlardır. Buna paralel olarak TAK düzeyini de propofol grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmaları sonucunda pulmoner ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilecek tek akciğer-çift akciğer ventilasyon geçişi olan ameliyatlarda propofol kullanımının ROÜ'nin üretimini sınırlayarak faydalı etkiler gösterdiğini belirtmişler ve ilave olarak böyle ameliyatlarda klinik durumu kritik olan veya antioksidan kapasitesi azalmış olan hastalarda da propofol kullanımının düşünülebileceğine vurgu yapmışlardır.

Bizim çalışmamızda yukarıda anlatılan özelliklerinden dolayı reperfüzyon hasarına karşı azaltıcı/engelleme özellikleri bulunan propofol bir grubun anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılmış, değerlendirme için lipid oksidasyonunun bir ürünü olarak çift akciğer ventilasyonuna geçişten sonra artması beklenen MDA düzeyleri ölçülmüştür. Literatürdeki bilgilere de uygun olarak iskemi öncesi bazal değer ortalaması 0.42 olan MDA düzeyleri reperfüzyondan 30 dakika ve 6 saat sonra bile bazal değerlerin altında kalmıştır. Buradaki MDA düzeyleri çalışmamızın beklentilerine uygun olarak çıkmıştır. Fakat bir diğer reperfüzyon hasarına yönelik marker olarak kullandığımız İMA düzeyleri ise reperfüzyondan sonra düzenli olarak artmış ve normalde de beklendiği üzere postoperatif 6. saatte en üst düzeye ulaşmıştır. Burada propofolün antioksidan özelliğinden kaynaklanan koruyucu etkisi İMA düzeyleri açısından tam olarak gösterilememiştir. Veya bir başka bakış açısıyla İMA düzeyleri daha da fazla artmış olabileceken propofol kullanımıyla bu artış kısmen de olsa yavaşlatılmıştır. Belki de bu ayırımı tam olarak yapabilmek için çalışmaya bir başka kontrol grubu daha eklemek gerekebilirdi.

Bir diğer taraftan anestezi pratiğinde de çok iyi bilindiği gibi hemodinamik açıdan stabil olmayan kritik hastalarda propofol kullanımı tehlikeli olabilir. Böyle durumlarda reperfüzyon hasarını azaltmaya yönelik başka uygulamalar gündeme gelmektedir. İnhalasyon anesteziklerinin iskemik myokard üzerine olan etkileri çok eski zamanlardan

beri araştırılmış ve halojenli inhalasyon anestetiklerinin iskemi sonrası iyileşmeyi olumlu yönde etkilediği ve myokardiyal infarkt alanının boyutunu azalttığı sonucuna varan çalışmalar yapılmıştır (81,82). Ayrıca halojenli inhalasyon anestetiklerinin disritmiyi azalttığı (83), enerji koruması sağladığı (84) ve kardiyak fonksiyonları düzelttiği yönünde sonuç bildiren çalışmalara da literatürde sıklıkla rastlanmaktadır.

İnhalasyon anestetiklerinin, özellikle de sevofluranın, bu koruyucu etkisi ile ilgili değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Örneğin inhalasyon anestetiklerinin K_{ATP} kanallarını açması (85,86), adenosin reseptörlerinin aktive etmesi (87) Na^+ / K^+ pompasını inhibe etmesinin (88) bu etkilere neden olabileceği ileri sürülmüştür. İnhalasyon anestetiklerinin koruyucu etki mekanizmalarını araştırmak için yapılan iki farklı deneysel çalışmada Novalija ve ark (89) sevofluranın erken reperfüzyon safhasında kardiyak mitokondrilerdeki ATP sentezini koruyarak bu etkiyi sağladığını, Zaugg ve ark (85) bu koruyucu etkinin mitokondriyal ATP tarafından regüle edilen K_{ATP} kanalları aracılığıyla olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca polimorfonükleer nötrofil ve trombositlerin vasküler endotele adhezyonunun inhalasyon anestetikleri tarafından azaltıldığı (90), özellikle sevofluranın polimorfonükleer nötrofillerle mikrovasküler endotel arasındaki interaksyonu düzenlemesinin reperfüzyon hasarının başlamasında kritik role sahip olduğu (91) gösterilmiştir.

Garcia ve ark (92) bir başka reperfüzyon hasarı modeli olan koroner by-pass ameliyatlarından sonraki 1 yılı kapsayan çalışmaları sonucu sevofluran gibi inhalasyon anestetiklerinin endotelial hücreler ve kas hücreleri üzerinde hem erken hem de daha sonraki geç dönemlere ait koruyucu etkileriyle birçok organda iskemi reperfüzyon hasarını azaltıcı ve önleyici etkileri olabileceğini ifade etmişlerdir.

Biz de çalışmamızda, literatürde genellikle “iskemik preconditioning” olarak ifade edilen bu özelliklere sahip sevofluranın TAV üzerindeki etkilerini in vivo olarak araştırabilmek için diğer grubumuzu sevofluran olarak hazırladık. Propofol ile olası farklılıklarını daha net olarak ortaya koyabilmek için de anestezi induksiyonunda reperfüzyon üzerine herhangi bir etkisi bildirilmemiş tiyopental kullandık. MDA düzeyleri açısından propofole benzer şekilde reperfüzyon sonrası artış olmamış, postoperatif 6. saatteki düzeyleri de bazal değerleri aşmamıştır. Buradan hareketle sevofluranın da TAV sırasında oluşan iskemi- reperfüzyon hasarını, MDA düzeyleri açısından, propofol kadar engellediği söylenebilir. Öte yandan İMA düzeylerine bakacak olursak, propofol grubunda

olduğu gibi sevofluran grubunda da reperfüzyon sonrası artış olmuş fakat İMA'nın pik yaptığı reperfüzyon sonrası 6. saatteki değerleri propofol grubundan daha az bulunmuştur. Bu noktadan hareketle reperfüzyon hasarını engellemeye yönelik, sevofluran lehine bir ifadeye bulunabiliriz.

Literatüre baktığımızda, değişik iskemi-reperfüzyon modellerinde propofol ve sevofluranın etkilerini karşılaştıran çalışmalara da rastlanmaktadır. Torasik aorta oklüzyonu ile deney hayvanları üzerinde oluşturdukları iskemi-reperfüzyon modelinde Annecke ve ark (93) sevofluran ve propofolün etkilerini karşılaştırmışlardır. Reperfüzyon sonrası hasarı ölçüm için laktat, LDH, ALT, AST örneklemeleri yapmışlar ve sevofluran kullanımının propofole göre reperfüzyon hasarını azalttığı yönünde bulgulara ulaşmışlardır.

Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada Casanova ve ark (94) deneysel akciğer ototransplantasyon modelinde domuzlar üzerinde sevofluranın sitoprotektif etkisini propofol ile karşılaştırmışlar, proinflamatuvar mediatörler, oksidatif stres markırları, nitrik asit metabolitleri ve hemodinamik değerleri ölçmüşlerdir. Propofol grubunda oksidatif stres markırlarının ve proinflamatuvar mediatörlerin bu modeldeki iskemi-reperfüzyon sonrasında artmış olduğunu bulmuşlar ve sevofluranın oksidatif stres ve inflamatuvar cevabı azalttığını ifade etmişlerdir.

Literatürdeki bilgilerin ışığında, bizim çalışmamızla beraber reperfüzyon hasarını engellemeye yönelik, sevofluran lehine bir ifadeye bulunabiliriz. Sevofluranın bu daha koruyucu gibi görünen özelliklerine farklı açıklamalar getirilmiştir. Yüksek doz propofolün dokuların oksijen kullanımını bozarak buna yol açabileceği ifade edilmiştir (95). Sevofluran kullanımının propofole göre reperfüzyon hasarını azalttığını ifade eden Annecke ve ark (93) sevofluran kullanılan anestezi protokollerinde iskemi sırasında yükselen laktat seviyelerinin reperfüzyondan sonra normale dönmesine rağmen propofol kullanılan protokollerde yüksek kaldığını görmüşler ve bunu anaerobik metabolizmanın propofol kullanımında halen devam etmesi veya hepatik klerensin propofolle azalmış olmasına bağlamışlardır.

İskemi-reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik sevofluran ve propofol kullanımı ile sevofluran lehine farklı sonuçlar bulunmasına bir başka açıklama da anestetik maddelerin HPV üzerine olan etkileri ile yapılabilir. Bilindiği gibi inhalasyon anestetikleri HPV'yi azaltırken intravenöz anestetiklerin HPV üzerine etkileri çok azdır. Normalde TAV'na

geçilince ventile olmayan akciğerdeki kan akımı azalır. Bunun sonucunda ventilasyonun kaybıyla perfüzyonu da azalan akciğerde iskemi oluşur. Çift akciğer ventilasyonuna geçince artan perfüzyonla birlikte reperfüzyon hasarı meydana gelir. Burada iskeminin süresi ve derecesinin reperfüzyon hasarında rol oynayabileceği düşünülebilir. Sevofluranın HPV'yi inhibe etmesi sonucu ventile olmayan akciğerde perfüzyon, propofol kullanılan anestezi protokollerinden daha fazla olarak devam edebilir. Nitekim bizim çalışmamızda ventile olmayan akciğer dokusundaki şantın devamının bir göstergesi olarak kabul edebileceğimiz pO_2 düzeyleri TAV sırası ve sonrasında sevofluran grubunda propofol grubuna göre daha az bulunmuştur. Bu da ilgili akciğer dokusunda devam eden dolaşımın bir sonucu olarak daha az iskemiye ve dolayısıyla daha az reperfüzyon hasarına neden olabilir.

Burada sevofluran ve propofolün TAV sırasında pulmoner şant fraksiyonuna etkileri ayrı bir önem kazanmaktadır. Beck ve ark (96) propofol ve sevofluran anestezisinin şant fraksiyonuna etkilerini karşılaştırmış, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sevofluran grubunda şantın daha az olduğunu bulmuşlardır. Bulguları doğrultusunda propofol ve sevofluran arasındaki farkın HPV'ye etkilerinden ziyade hemodinami üzerine olan etkilerine ve ventilasyon stratejilerine bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızdan da bu ifadeleri destekler nitelikteki sonuçlar çıkarılabilir. TAV sırası ve sonrasında pO_2 düzeylerinin sevofluran grubunda propofol grubundan daha az olması, kalp atım hızlarının propofol grubunda daha az olması bu yönde örnek olarak gösterilebilir.

Çalışmamızda İMA düzeylerinin, özellikle pik yaptığı postoperatif 6. saatte, propofol grubunda daha yüksek iken, MDA düzeyleri arasında fark olmaması “sevofluran kullanımının propofole göre reperfüzyon hasarını engellemeye yönelik daha olumlu etkilere sahip olduğu” yorumunu yapmamızı engellemektedir. Burada sorun olarak çalışmamızdaki hastaların cerrahi nedenlerdeki farklılıkları öne çıkmaktadır. TAV'dan sonra sönük akciğerin yeniden şişirilmesinin cerrahi manipülasyonlardan daha fazla oksidatif stresi arttırdığı, kanserli akciğer dokusunun rezeksiyonunun MDA seviyesini azaltabildiği bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızdaki bazı hastalar akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılan olgulardı. Bu da MDA'daki İMA'ya uymayan değerleri açıklayabilir. MDA'ya etki etmeyecek şekilde olgular dizayn edilmiş olsaydı bu karışıklık giderilebilirdi.

Yukarıda da kısaca bahsedildiği gibi çalışmamız sonucu kesin ifadeler kullanmamızı engelleyen bazı kısıtlamalarımız söz konusudur. Özellikle İMA düzeylerinin azalmaya başladığı postoperatif 12. saat ve sonrasına ait takiplerimizin olmayışı bunlardan birisi olarak söylenebilir. Belki de sevofluran grubundaki normale dönüşün daha çabuk olduğunu daha net olarak görebilecektik.

Bir başka kısıtlayıcı durum olarak hastalarımızın cerrahilerinin hepsinde torakotomi yapılmasına rağmen ameliyat nedenlerinde farklılıkların olması göze çarpmaktadır. Yukarıda da ifade edildiği gibi kanserli doku rezeksiyonu MDA seviyelerini etkilemekte ve İMA sonuçlarına bakarak sevofluran lehine yapabildiğimiz İRH'nı önlemeye yönelik olumlu etkiyi MDA sonuçları ile yapmamızı engellemektedir.

Son bir kısıtlayıcı durum olarak her iki grupta da reperfüzyon sonrası İMA düzeylerindeki artışın bir başka kontrol grubuyla karşılaştırılmamış olması söylenebilir. Bunu yapmış olsaydık çalışmamızda kullandığımız her iki anestetik ilacın da bir şekilde İRH'na yönelik olumlu etkilerinin olmasına rağmen özellikle İMA'nın artışına olan etkilerini daha net olarak görebilecektik.

Sonuç olarak biz çalışmamız sonucu TAV sonrası İRH'nı önlemeye yönelik olarak hem sevofluranın hem de propofolün belirli oranlarda bir koruma sağladığını, fakat bu korumanın sevofluran ile daha net görülebildiğini söyleyebiliriz. Elbette ki; yukarıda bahsettiğimiz nedenlerden dolayı hem sevofluranın, hem de propofolün İRH üzerine olan etkilerini daha net ortaya koyabilmek için daha ayrıntılı ve plasebo kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

TAV yapılan torasik cerrahilerde ortaya çıkan oksidatif stres nedeniyle, antioksidan özelliği bilinen propofol ve antioksidan özellikleri son zamanlarda ortaya koyulan inhalasyon ajanı sevofluranın İRH'na karşı koruyucu etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladığımız bu çalışma sonucunda:

- MDA düzeylerinin çift akciğer ventilasyonuna geçişten sonra artması beklenirken hem propofol hem sevofluran grubunda bazal değerlerin altında kaldığı
- İMA değerlerinin propofol grubunda postoperatif 6.saatte en üst düzeye ulaştığı
- Sevofluran grubunda İMA'nın reperfüzyon sonrası 6.saatteki değerlerinin propofol grubundan daha az yükseldiği bulguları elde edilmiş ve bu doğrultuda TAV sonrası İRH nı önlemeye yönelik olarak hem sevofluran hem de propofolün belirli bir oranda koruma sağladığı, fakat bu korumanın sevofluran ile daha net görülebildiği kanaatine varılmıştır.

7. ÖZET

TEK AKCİĞER VENTİLASYONU YAPILAN TORASİK CERRAHİLERDE PROPOFOL İLE YAPILAN TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ VE SEVOFLORAN İNHALASYON ANESTEZİSİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada, antioksidan özelliği bilinen propofol ile iskemi sonrası hasara karşı koruyucu özellikleri öne çıkan sevofluranın tek akciğer ventilasyonu sonrasında oluşan oksidatif hasarı önlemedeki etkilerini kan gazı, MDA ve İMA gibi biyokimyasal parametreleri inceleyerek karşılaştırmayı hedefledik.

Çalışma Etik kurul onayı alındıktan sonra, torasik cerrahi geçirecek, ASA I-II risk indeksinde, 18-65 yaş arası toplam 40 hastada yapıldı. Çalışma inhalasyon anestezisi ve TİVA altında randomize ve prospektif ve tek aşamalı olarak gerçekleştirildi.

Hastalar premedikasyonu yapıldıktan sonra operasyon odasına alındı. Anestezi indüksiyonu öncesi ilk takibi yapmak amacıyla vital parametreler (kalp hızı, kan basınçları, periferik oksijen saturasyonu) kayıt edildi ve kan gazı ile ilk kan örneği alındı. Bu değerler ameliyat öncesi bazal (I) değerleri olarak kabul edildi.

Anestezi indüksiyonunda hipnotik olarak Grup P' de 1.5-2 mg/kg propofol, Grup S'de ise 6 mg/kg tiopental kullanıldı. Her iki gruptaki hastalara 2 µg/kg fentanil ve 0.6 mg/kg rokuronyum verilerek çift lümenli entübasyon tüpü ile entübe edildi. Anestezi idamesi Grup P'de propofol (125-250 µg/kg/dk) ve remifentanil (0,1-0,25 µg/kg/dk) kullanılarak total intravenöz anestezi (TİVA) ile, Grup S'de ise %40/60 O₂/N₂O karışımı içinde %1-2,5 sevofluran ile sağlandı. Tek akciğer ventilasyonu sonlandırılmadan bir dakika önce (II), çift akciğer ventilasyonuna geçildikten otuz dakika sonra (III) ve postoperatif altıncı saatteki (IV) değerler kaydedildi, İMA ve MDA için kan örnekleri alındı. İRH'nın belirleyicisi olarak MDA ve İMA düzeyleri ölçüldü.

Gruplar arası karşılaştırmada MDA açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu. Postoperatif 6. saatte Grup P'deki İMA düzeyleri Grup S'den yüksekti.

Çift akciğer ventilasyonuna geçişten sonra artması beklenen MDA düzeyleri propofol ve sevofluran grubunda bazal değer in altında kalmıştır. Bu sonuca göre sevofluranın TAV sırasında oluşan İRH'nı MDA düzeyleri açısından propofol kadar engellediğini söyleyebiliriz. Reperfüzyon sonrası 6. saatte pik yapması beklenen İMA değerleri sevofluran grubunda propofol grubundan daha az yükselmiştir. Sonuç olarak; TAV sonrası İRH'nı önlemeye yönelik olarak hem sevofluran hem de propofolün belirli bir oranda koruma sağladığını, fakat bu korumanın sevofluran ile daha net görülebildiğini söyleyebiliriz.

8. SUMMARY

THE COMPARISON OF THE EFFECTS ON OXIDATIVE STRESS OF SEVOFLURANE INHALATION ANESTHESIA AND TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA DONE WITH PROPOFOL IN THORACIC SURGERIES IN WHICH SINGLE LUNG VENTILATION IS DONE

In this study, we aimed at the comparison of the effects, of sevoflurane of which protective features stand out against the damage after ischemia and propofol of which antioxidant property is known, in preventing of oxidative damage that occurs after single-lung ventilation by examining biochemical parameters such as MDA and IMA, blood gas.

After Ethics Committee's approval, the study was performed on a total of 40 patients, who would have thoracic surgery and were in ASA I-II risk index, between 18-65 years of age. The study was performed as randomized, prospective and single-staged under inhalation anesthesia and TIVA.

Patients were included in the operating room after premedication. Before induction of anesthesia, in order to make the first monitoring, vital parameters (heart rate, blood pressure, peripheral oxygen saturation) were recorded and the first blood sample was taken with blood gas. These values were considered as pre-operative basal values (I).

In induction of anesthesia, in Group P, 1.5-2 mg/kg propofol and in Group S, 6 mg/kg thiopental was used as hypnotic. The patients in both groups were intubated with double lumen intubation tube by giving 2 µg / kg fentanyl and 0.6 mg / kg rocuronium. Anesthesia was maintained with total intravenous anesthesia (TIVA) by using propofol (125-250 µg/kg/min) and remifentanyl (0,1-0,25 µg/kg/min) in Group P and 1-2.5% sevoflurane in a mixture of 40/60% O₂/N₂O in Group S. Values for 1 minute before single-lung ventilation is terminated (II), thirty minutes after double lung ventilation (III) and the sixth postoperative hour (IV) were recorded, blood samples were taken for IMA and the MDA. MDA and IMA levels were measured as a determinant of IRH.

In comparison of the groups there is no differences in respect to MDA statistically. At sixth postoperative hour, IMA levels in group P were higher than in Group S.

MDA levels, which were expected to increase after the transfer to the double lung ventilation, remained below the basal values in propofol and sevoflurane groups. According to this result, it can be said that sevoflurane inhibits IRH that occurs in TAV as propofol in terms of MDA levels. IMA levels, that is expected to peak in sixth hour after reperfusion, increased significantly in sevoflurane group lower than propofol group. As a result, we can say that both sevoflurane and propofol provide protection to a certain extent in order to prevent IRH after TAV, but that this protection can be seen more clearly with sevoflurane.

9. KAYNAKLAR

1. Barash, Paul G., Cullen, Bruce F., Stoelting, Robert K. Clinical Anesthesia, 5th Edition
2. Yam PCI, Innes PA, Jackson M *et al*: Variation in the arterial to end-tidal PCO₂ difference during one-lung thoracic anaesthesia. Br J Anaesth 72: 21, 1994
3. Chi-Hsiang Huang, Yong-Ping Wang, Pei-Yu Wu, Chiang-Ting Chien, Ya-Jung Cheng Propofol Infusion Shortens and Attenuates Oxidative Stress During One Lung Ventilation
4. Kharbanda RK, Peters M, Walton B, Kattenhorn M, Mullen M, Klein N, Vallance P, Deanfield J, MacAllister R. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. Circulation 2001;103:1624-30.
5. Oxman T, Arad M, Klein R, Avazov N, Rabinowitz B. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. Am J Physiol. 1997;273(4 Pt 2):H1707-12
6. Buttke TM, Sandstrom PM. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. Immunol Today 1994;15:7-1
7. Erturk, Engin; Cekic, Bahanur; Geze, Sukran; Kosucu, Muge Comparison of the effect of propofol and N-acetyl cysteine in preventing ischaemia-reperfusion injury European Journal of Anaesthesiology: April 2009 - Volume 26 - Issue 4 - p 279-284
8. Troxler M, Thompson D, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic skeletal muscle increases serum ischaemia modified albumin. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006 Feb;31(2):164-9
9. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S. Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries.
10. Stahl GL, Halliwell B, Longhurst JC. Hydrogen peroxide-induced cardiovascular reflexes: role of hydroxyl radicals. Circ Res 1992;71: 295-302

11. Kahraman S, Kiliç K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth.* 1997 Mar;78(3):279-81
12. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2002 Jun;94(6):1617-20
13. Benumof JL: Physiology of the open-chest and one lung ventilation. In Kaplan JA (ed): *Thoracic Anesthesia*, p 299. New York, Churchill Livingstone, 1983. (Değiştirilerek).
14. G.Edward Morgan,Jr.,Maged S.Mikhail,Klinik Anesteziyoloji,2002, 460
15. Benumof JL, Alfery DD: *Anesthesia For Thoracic Surgery*. In *Anesthesia* Editor: Miller RD, fifth edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, page: 1665-2000
16. G.Edward Morgan,Jr., Maged S.Mikhail, Michael J.Murray, Klinik Anesteziyoloji, 2008,588
17. Eisenkraft JB: Effects of anesthetics on the pulmonary circulation. *BR J Anesth* 1990;65-63
18. Wang JY, Russel GN, Page RD, Jackson M, Pennefather SH: Coparison of the effects of sevoflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one lung ventilation. *Br J Anaesth* 1998,850-3
19. Wang JY, Russel GN, Page RD, Jackson M, Pennefather SH: Coparison of the effects of sevoflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one lung ventilation. *Br J Anaesthesia* 2000;55;167-73
20. Cengiz Bekir Demirel, Propofol ve desfluranın tek akciğer ventilasyonu yapılan hastalarda oksidatif stres ve iskemi üzerine etkisi, 01,2010,
21. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* -1994; 81: 637-647
22. Lin E, Lowry SF, Calvano SE: *Principles of Surgery*, 7th Edition, Mc Graw-Hill-1999; Vol I: 13-32
23. Semenza GL: Cellular and molecular dissection of reperfusion injury ROS within and without. *Circ Res-*, 2000; 39:1529-1542
24. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: *Robbins-Pathologic Basis of Disease*, Fifth edition, W.B. Philadelphia Pennsylvania: Saunders Company-1994; 1:34
25. Mc Cord, J.M.: Human disease, free radicals and oxidant/antioksidant balance. *Clinical Biochemistry*, 26:351-357, 1993.

26. Akyol, Ö. Şizofrende Oksidatif Stres. Kocatepe tıp Dergisi, 5:15-25, 2004.
27. Nordberg, J. and Arner, S.J.: Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology & Medicine*, 31(11):1287-1312, 2001.
28. Agarwal, A., Gupta, S., Sharma, R.K. : Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3:28, 2005.
29. Sinatra, S.T., De Marco, J.: Free radicals, oxidative stress, oxidized low density lipoprotein (LDL), and the heart: Antioxidants and other strategies to limit cardiovascular damage. *Connecticut Medicine*, 59(10):579-587, 1995.
30. Knight, J.A.: Free radicals, antioksidants aging and disease. AACC Press, Washington D C, 1999, p.1-61.
31. Gate, L., Paul, J., Nguyen Ba, G., Tew, K.D., Tapiero, H. : Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed & Pharmacother*, 53: 169-180, 1999.
32. Sevanian, A., Ursini, F. : Lipid peroxidation in membrane and low density lipoproteins: similarities and differences. *Free Radical Biology and Medicine*, 29:306-311,2000.
33. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri.: Mimoza Yayınları, Konya, 1995, s.1-128.
34. Aviram, M.: Malondialdehit affects the physico-chemical and biological characteristics of oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis*, 34: 141-143, 1990.
35. Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Graham LB, Parker CE, Ames BN et al. Biomarkers of oxidative stress study III. Effects of the nonsteroidal antiinflammatory agents indomethacin and meclofenamic acid on measurements of oxidative products of lipids in CCl4 poisoning. *Free Rad Bio Med* 2005; 38: 711-8.
36. Yılmaz S, Bahçelioğlu İH. Karbontetraklorür ile siroz oluşturulmuş ratlarda lipit peroksidasyonu, antioksidant enzim ve piruvat kinaz aktiviteleri. *Turk J Vet Anim Sci* 2000; 24: 25-28.
37. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng.* 1999 Jun;12(6):439-46.
38. Carter DC, Ho JX. Structure of serum albumin. *Adv Protein Chem.* 1994;45:153-203. Review. No abstract available.
39. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. (1993) *Biotechnol. Blood Proteins.* 227, 293-298

40. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N: Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:1102–1106.
41. McCord JM: Oxygen derived free radicals in post-ischemic tissue injury: *N Engl J Med* 1985;312:159–163.
42. Wardman P, Candeias LP: Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research* 1006;145:523–531.
43. Samuni A, Aronovitch J, Goldinger D, Chevion M, Czapski G: On the cytotoxicity of vitamin C and Metal ions. A Site-specific fenton mechanism. *Eur J Biochem* 1983;137:119-124.
44. Marx G, Chevion M: Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J* 1985;236:397–400.
45. Lassac JP, Sakar B: Characterization of the copper (II) and nickel(II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ^{13}C and ^1H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 1984;23:2831–2838.
46. Mohanakrishnan P, Chignell CF, Cox RH: Chloride ion nuclear magnetic resonance spectroscopy probe studies of copper and nickel binding to serum albumins. *J Pharm Sci* 1985;74:1:61-62.
47. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A: Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorganic Biochem* 1998;70:33-39.
48. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W: Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 2002;269:1323-1331
49. Aun CS. New i.v.agents. *Br J Anaesth* 1999;83(1):29-41
50. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Nonopioid Anesthetics, In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia* vol 1.6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005;318-32.
51. Erhan ÖL. İnhalasyon anestezikleri ve uygulamaları. In: Tüzüner F, editor. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. 1 st ed. Ankara, 2010; 157-181.
52. Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93(5): 725-36.
53. Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG et al. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization: Incidence of myocardial ischemia and

- hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Institutions of the McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1996; 84(6): 1350-60.
54. Stoelting RK. *Farmacology and Physiology in Anaesthetic Practice: Third Edition*. Lippincott-Raven Publishers 1999; 47-123.
 55. Gülçin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem Pharm Bull* 2004;53:281-5
 56. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992;68:613-8.
 57. Aldemir O, Celebi H, Cevik C, Duzgun E. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1221-5.
 58. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, de la Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999;89:1050-5.
 59. Dikmen B, Erk G, Et G, Köş T, Horasanlı E, Kılıcı O, et al. Propofol/remifentanil anestezisi ile sevofluran anestezisinin insan eritrositleri üzerindeki oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005;3:15-20.
 60. Smith I, Nathanson M, White PF; Sevoflurane a long awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth*. 76;435-445,1996.
 61. Jones RM; Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade. *Br J Anaesth*. 65; 527-536,1990.
 62. Patel SS, Goa KL; Sevoflurane. *Drug*. 51;658-700,1996).
 63. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ, Sevoflurane: A new inhalation anesthetic agent. *Anesth Analg*. 54;758-765,1975.
 64. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M; Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg*. 81(6s);11-22,1995.
 65. Curman S, Lerman J, Yentis S, Sıkıck N. Induction and Emergence Characteristics of and Hemodynamic Responses to Sevoflurane in Children. *Can J Anaesth* 1992; 49:100-10.
 66. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Haya Shi Y. Effect of Sevoflurane on Cerebral Circulation and Metabolism in Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease. *Anesthesiology* 1993; 79:704-9.

67. Kowalski C, Zahler S, Becker B, et al. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 1997; 86: 188–95.
68. Heindl B, Reichle FM, Zahler S, Conzen PF, Becker BF. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* 1999; 91: 521–30.
69. Mobert J, Zahler S, Becker BF, Conzen PF. Inhibition of neutrophil activation by volatile anesthetics decrease adhesion to cultured human endothelial cells. *Anesthesiology* 1999; 90: 1372–81.
70. Gowrinath K, Varma DM, Kavitha VP, Mohapatra AK. Re-expansion pulmonary oedema: revisited. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2002 Oct-Dec;44(4):267-70.
71. Fitzpatrick S, Anderson J, Curran. Re-expansion pulmonary oedema and circulatory shock in a 20-year old man. *Eur J Emergy Med* 2003;10:146-8.
72. Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, et al. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Mar;27(3):379-82; discussion 382-3. Epub 2005 Jan 23.
73. Welborn MB, Oldenburg HS, Hess PJ, et al. The relationship between visceral ischaemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Crit Care Med* 2000; 28: 3191–7.
74. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995; 82: 1026–60
75. Lu YT Hellewell PG, Evans TW. Ischemia-reperfusion lung injury: contribution of ischemia, neutrophils, and hydrostatic pressure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1997;273:L46-54.
76. Al-Mehdi AB, ShumanH, Fisher AB. Fluorescence microtopographyof oxidative stres in lung ischemia reperfusion. *Lab Invest.* 1994;70:579-87.
77. Cheng YJ, Chan KC, Chien CT, Sun WZ, Lin CJ. Oxidative stress during 1-lung ventilation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Sep;132(3):513-8.
78. Bowler RP, Velsor LW, Duda B, et al. Pulmonary edema fluid anti-oxidants are depressed in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31:2009-15.
79. Aldemir O, Celebi H, Cevik C, Duzgun E. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1221–5.

80. Kokita N, Hara A, Abiko Y, Arakawa J, Hashizume H, Namiki A, Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesth Analg* 1998;86:252-8.
81. Warltier DC, Al Wathiqui MH, Kampine JP, Schmeling WT: Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1988; 69: 552–65.
82. Davis RF, DeBoer LW, Rude RE, Lowenstein E, Maroko PR: The effect of halothane anesthesia on myocardial necrosis, hemodynamic performance, and regional myocardial blood flow in dogs following coronary artery occlusion. *Anesthesiology* 1983; 59: 402–11.
83. Buljubasic N, Stowe DF, Marijic J, Roerig DL, Kampine JP, Bosnjak ZJ: Halothane reduces release of adenosine, inosine, and lactate with ischemia and reperfusion in isolated hearts. *Anesth Analg* 1993; 76: 54–62.
84. Kanaya N, Kobayashi I, Nakayama M, Fujita S, Namiki A: ATP sparing effect of isoflurane during ischaemia and reperfusion of the canine heart. *Br J Anaesth* 1995; 74: 563–8.
85. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K_{ATP} channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002; 97: 4–14.
86. Kersten JR, Schmeling TJ, Hettrick DA, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Mechanism of myocardial protection by isoflurane: Role of adenosine triphosphate-regulated potassium (K_{ATP}) channels. *Anesthesiology* 1996; 85: 794–807.
87. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of $K(ATP)$ channels: Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997; 87: 361–70.
88. Mathur S, Karmazyn M: Interaction between anesthetics and the sodium-hydrogen exchange inhibitor HOE 642 (cariporide) in ischemic and reperfused rat hearts. *Anesthesiology* 1997; 87: 1460–9.
89. Novalija E, Kevin LG, Eells JT, Henry MM, Stowe DF. Anesthetic preconditioning improves adenosine triphosphate synthesis and reduces reactive oxygen species formation in mitochondria after ischemia by aredox dependent mechanism. *Anesthesiology* 2003;98:1155-63.
90. Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF, Gerlach E, Peter K: Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 1997; 86: 188–95.

91. Heindl B, Reichle FM, Zahler S, Conzen PF, Becker BF: Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postisch-emic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* 1999; 91: 521–30.
92. Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth.* 2005 Feb;94(2):159-65. Epub 2004 Nov 19.
93. T. Annecke, J. C. Kubitz, S. Kahr, J. M. Hilberath, K. Langer, G. I. Kemming, M. Rehm, I. Bittmann and P. F. Conzen. Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia–reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs. *Br J Anaesth.* 2007 May;98(5):581-90 Epub 2007 Mar 19.
94. Casanova J, Garutti I, Simon C, Giraldez A, Martin B, Gonzalez G, Azcarate L, Garcia C, Vara E. The effects of anesthetic preconditioning with sevoflurane in an experimental lung autotransplant model in pigs. *Anesth Analg.* 2011 Oct;113(4):742-8. Epub 2011 Sep 2.
95. Van der Linden P, Schmartz D, Gilbert E, Engelman E, Vincent JL. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. *Crit Care Med* 2000; 28: 2492–99.
96. D.H. Beck, U.R. Doepfmer, C. Sinemus, A. Bloch, M.R. Schenk and W.J. Kox. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. *British Journal of Anesthesia* 86 (1): 38-43 (2001).
97. Chan SSW. Preventive treatment for re-expansion pulmonary oedema. *Eur J Emerg Med.* 2003;10:361-2.