

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

SPİNAL ANESTEZİ ALTINDA AMELİYAT OLAN
HASTALARDA KOLLOİDLER İLE
KRİSTALOİDLERİN HEMODİNAMİK
PARAMETRELER İLE PROLİDAZ VE OKSİDATİF
SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ.

DR.MUSTAFA AZMİ DALYAN
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR
Yrd.Doç.Dr.ZEYNEP BAYSAL
Yrd.Doç.Dr.ŞABAN YALÇIN

ŞANLIURFA

2011

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SPİNAL ANESTEZİ ALTINDA AMELİYAT OLAN
HASTALARDA KOLLOİDLER İLE
KRİSTALOİDLERİN HEMODİNAMİK
PARAMETRELER İLE PROLİDAZ VE OKSİDATİF
SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ.**

**DR.MUSTAFA AZMİ DALYAN
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMANLAR
Yrd.Doç.Dr.ZEYNEP BAYSAL
Yrd.Doç.Dr.ŞABAN YALÇIN**

**Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu (HÜBAK) tarafından
16.04.2009/939 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ŞANLIURFA

2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatıma başladığım günden itibaren desteklerini esirgemeyen değerli klinik hocalarım Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL'a, ve Yrd. Doç. Dr. Cengiz MORDENİZ'e teşekkür ederim.

Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL ve Yrd. Doç. Dr. Cengiz MORDENİZ hocalarımızın Anabilim Dalı'ndan ayrılması sonrası uzmanlık eğitimimde yardımcı olan, mesleki tecrübeleriyle eğitimime yaptığı katkılarından ve desteklerinden dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Yrd. Doç. Dr. Şaban YALÇIN'a ve Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN'a eğitimimin son döneminde istifade ettiğim Yrd.Doç.Dr. Hasan Hüsni YÜCE ve Yrd.Doç.Dr. Ahmet KÜÇÜK 'e teşekkür ve saygılarımı sunarım. Tüm yorgunluk sıkıntı ve stresi beraber göğüslediğimiz asistan arkadaşlarıma ve asistanlığa başladığım ilk dönemde deneyimlerinden faydalandığım tüm anestezi teknisyeni arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez hocalarım Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL ve Yrd. Doç. Dr. Şaban YALÇIN'a özellikle teşekkür ediyorum.

Dr. MUSTAFA AZMİ DALYAN

Ekim 2011

ŞANLIURFA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Spinal Anestezi	12
2.2. Bupivakain	12
2.3. Rejyonel Anestezide Hemodinami	14
2.4.Sıvılar	14
2.5. Serbest Radikaller	20
2.6. TAS	27
2.7. TOS	33
2.8. OSİ	33
2.9.Prolidaz	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışma dışı bırakma kriterleri	38
3.2. Preoperatif hazırlık	38
3.3. Demografik bilgiler	38
3.4. Peroperatif işlemler	38
3.5. Kan örneği alma	39
3.6. Operasyon sonrası işlemler	39
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	40

4. BULGULAR	41
4. 1. Demografik veriler	41
4. 2. Hemodinamik veriler	41
4. 2. 1. Kalp Atım Hızı	42
4. 2. 2. Ortalama Arteriyal Basınc	43
4. 2. 3. Oksijen Satürasyon Değerleri	43
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMİ	Vucut kitle indeksi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CRP	C-reaktif protein
dk	Dakika
EtCO₂	End tidal karbondioksit
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutation peroksidaz
GSH-Rd	Glutation redüktaz
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HKA	Hasta kontrollu analjezi
HFIP	Heksafloroizopropanol
HO	Hidroksil radikali
HOCl	Hipoklorik asit
im	İntramusküler
iv	İntravenöz
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTA	Kalp tepe atımı
KVS	Kardiyovasküler sistem
MAK	Minimum alveolar konsantrasyon
mg	Miligram
Ni	Nikel
NO	Nitroz oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
N₂O₃	Dinitrojen trioksit
ONOOH	Oksidan peroksinitrit
OSI	Oksidatif stres indeksi
O₂	Oksijen
O₂·	Süperoksit radikali

PaO₂	Parsiyel oksijen basıncı
PaCO₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
PO₂	Parsiyel Oksijen basıncı
RO .	Alkoksil radikali
ROO .	Peroksil radikali
OAB	Ortalama arteriyel basınç
SAB	Sistolik arter basıncı
SOD	Süperoksit dismutaz
SOD	Süperoksit dismutaz
SSS	Santral sinir sistemi
TAK	Total antioksidan kapasite
TAS	Total antioksidan seviye
TİVA	Total intravenöz anestezi
TOS	Total oksidan seviye
VAS	Görsel ağrı skalası
Zn	Çinko

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler	21
Tablo 2. Demografik veriler	38
Tablo 3. VAS(Vizüal Analog Skala) ağrı skalası	40
Tablo 4. Gruplar arasındaki demografik veriler	41
Tablo 5. İZOTONİK grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri	44
Tablo 6. GELATİNE grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri	45
Tablo 7. %6 HES grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri	46
Tablo 8. PREOP grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri	46
Tablo 9. POSTOP grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Vertebranın kısımları.....	3
Şekil 2. Spinal anestezide pozisyonlar.....	7
Şekil 3. Bupivakain kimyasal yapısı.....	12
Şekil 4. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri.....	35

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Grupların ölçüm aralıklarında kalp atım hızı değişiklikleri.....	42
Grafik 2. Grupların ölçüm aralıklarında Ortalama Arteriyal Basınç değişiklikleri.....	43
Grafik 3. Grupların ölçüm aralıklarında SpO ₂ değişiklikleri.....	44

ÖZET

Spinal anestezi altında ameliyat olan hastalarda kolloidler ile kristaloidlerin hemodinamik parametreler ile prolidaz ve oksidatif sistem üzerine etkileri

Dr. Mustafa Azmi Dalyan

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Bu çalışmada kolloid sıvılarla (%6 HES, GELATİNE) kristaloid bir sıvı olan İZOTONİK'in hemodinamik parametrelerle oksidatif durum ve prolidaz üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya 60 hasta dahil edildi. Hastalar randomize bir şekilde 20'şerli 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplara 15 mg bupivakain ile spinal anestezi uygulandı. Operasyondan 15 dakika önce grup1'e %6 HES 500 ml, grup2'ye GELATİNE 500ml grup3'e İZOTONİK 500ml olmak üzere i.v yoldan verildi.

Grupların intraoperatif hemodinamik parametreleri ve oksijen saturasyon değerleri belirli aralıklarla kayıt altına alındı. . Preoperatif ve postoperatif hastalardan kan örnekleri alınarak total antioksidan seviye (TAS) total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve Prolidaz düzeylerine bakılmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi. Toplanan kan numunelerinin serumları biriktirilerek yeterli sayıya ulaşıldıktan sonra ilgili parametreler aynı gün hastanemizin biyokimya laboratuvarımız tarafından çalışıldı. Prolidaz enzimi çalışılmasında Optimize Modifiye Chinard Metodu'nu kullandık. TAS Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur. TOS Erel tarafından

geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Gruplararası demografik ve hemodinamik veriler periferik oksijen saturasyonları anestezi ve cerrahi süreleri açısından istatistiki bir farka rastlanmadı. %6 HES grubunda preoperatif TAS, TOS, OSİ ve PROLİDAZ değerleri sırasıyla $1,08\pm,189$ mmol TroloksEqv./L, $11,32\pm4,55$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,07\pm,496$ AU, $664,907\pm27,89$ U/L. Gelatine grubunda preoperatif TAS, TOS, OSİ ve PROLİDAZ değerleri sırasıyla $1,18\pm0,23$ mmol TroloksEqv./L, $13,72\pm4,57$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,19\pm,43$ AU $666,86\pm24,89$ U/L. İzotonik grubunda preoperatif TAS, TOS, OSİ ve PROLİDAZ değerleri sırasıyla $1,25\pm,25$ mmol TroloksEqv./L, $12,93\pm3,74$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,05\pm,35$ AU, $666,78 \pm28,09$ U/L olarak bulundu. %6 HES grubunda postoperatif TAS, TOS, OSİ ve PROLİDAZ değerleri sırasıyla $1,00\pm,19$ mmol TroloksEqv./L $14,96\pm2,95$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,54\pm,41$ AU, $672,6\pm38,53$ U/L. Gelatine grubunda postoperatif TAS, TOS, OSİ ve PROLİDAZ değerleri sırasıyla; $1,01\pm,17$ mmol TroloksEqv./L, $10,23\pm2,91$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,00\pm,23$ AU, $662,82\pm40,23$ U/L. İzotonik grubunda postoperatif TAS, TOS, OSİ ve PROLİDAZ değerleri sırasıyla; $1,06\pm,128$ mmol TroloksEqv./L, $20,71\pm8,34$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,92\pm,687$ AU, $688,08\pm12,05$ U/L olarak bulundu.

Gruplararası karşılaştırmada operasyon öncesi TAS, TOS, OSİ ve PROLİDAZ değerleri arasında istatistiki bir farklılık görülmezken operasyon sonrası TOS ve OSİ değerleri Gelatine grubunda diğer iki gruba göre istatistiki olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Hemodinamik veriler kolloidlerin izotoniğe göre daha stabil olduğunu, özellikle ortalama arteriel kan basıncını daha iyi koruduğunu bize göstermiştir. Kolloidlerin kendi aralarında hemodinamik parametreler yönünden istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Oksidatif durum yönünden ise Gelatine'nin diğer sıvılara göre daha antioksidan olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu bulguların özellikle oksidatif durumun daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Spinal Anestezi, Oksidatif stres, Hemodinami, %6 HES, Gelatine.

ABSTRACT

Effects of Colloid and crystalloids fluids on prolidaz, haemodynamic parameters and oxidative status of patients undergoing surgery with spinal anesthesia

Dr. Mustafa Azmi Dalyan

Harran University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine Thesis

In this study effects of colloid fluids (%6 HES, GELATINE) and isotonic fluid which is cristalloid fluid on hemodynamic parameters, oxidative status and prolidaz were investigated.

60 patients were included in the study. Patients were randomly assigned to 3 groups and every group icluded 20 patient. . All groups underwent spinal anesthesia with bupivacaine 15 mg. 15 minutes before the operation, 500 ml of 6% HES was given to Grup1, 500ml gelatine to Group 2 and 500ml isotonic to Group 3 iv.

Intraoperative hemodynamic parameters and oxygen saturation values of all groups were recorded at regular intervals. Preoperative and postoperative blood samples of patients were taken and sent to biochemistry laboratory to measure the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI) and Prolidaz levels.

After reaching sufficient numbers of serum samples from collected blood samples, the corresponding parameters were studied by the hospital biochemistry laboratory.at the same day. For assessing prolidase enzyme activity we used an optimized version of the modified Chinard's method. TAS levels were determined using a novel automated measurement method developed by Erel which measures the body's total antioxidant capacity against potent free radicals. TOL is an automated calorimetric method developed by Erel. We didn't find stastically significant difference between groups in terms of demographic, hemodynamic data, and durations of anaesthesia and surgery. In %6 HES Group preoperative TAS, TOS, OSI and PROLIDAZ values respectively were found as; 1,08±,189 mmol TroloksEqv./L, 11,32±4,55µmol H₂O₂ Eqv./L, 1,07±,496 AU, 664,907±27,89U/L In Gelatine Group preoperative TAS, TOS, OSI and PROLIDAZ values respectively were found as;1,18±0,23 mmol TroloksEqv./L, 13,72±4,57 µmol H₂O₂ Eqv./L, 1,19±,43 AU 666,86±24,89 U/LIn Isotonic Group preoperative TAS,

TOS, OSI and PROLIDAZ values respectively were found as; 25 ± 25 mmol Trolox Eqv./L, $12,93 \pm 3,74$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,05 \pm 0,35$ AU, $666,78 \pm 28,09$ U/L
In %6 HES Group postoperative TAS, TOS, OSI and PROLIDAZ values respectively were found as $1,00 \pm 0,19$ mmol Trolox Eqv./L $14,96 \pm 2,95$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,54 \pm 0,41$ AU, $672,6 \pm 38,53$ U/L In Gelatine Group postoperative TAS, TOS, OSI and PROLIDAZ values respectively were found as $0,01 \pm 0,17$ mmol Trolox Eqv./L, $10,23 \pm 2,91$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,00 \pm 0,23$ AU, $662,82 \pm 40,23$ U/L. In Isotonic Group postoperative TAS, TOS, OSI and PROLIDAZ values respectively were found as; $1,06 \pm 0,128$ mmol Trolox Eqv./L, $20,71 \pm 8,34$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, $1,92 \pm 0,687$ AU, $688,08 \pm 12,05$ U/L.

There wasn't statistically significant difference in preoperative TAS, TOS, OSI ve PROLIDAZ values between groups, however postoperative TOS and OSI values found statistically significant lower in Gelatine Group than the other two groups.

Hemodynamic datas showed that colloids are more stable especially arterial blood pressure were better protected. There wasn't statistically significant difference between colloids in terms of hemodynamic datas.

In terms of oxidative status Gelatine'nin concluded that antioxidant than other fluids. However, more extensive and comprehensive studies of these findings, especially the oxidative state support is needed.

Key Words: Spinal anesthesia, Oxidative stress, Hemodynamics, 6% HES, Gelatine.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rejyonel anestezi ve rejyonel anestezinin ensık olarak kullanılan çeşidi olan spinal anestezi günümüzde gittikçe yaygınlaşan, hastalar için çoğu zaman daha konforlu ve çabuk taburculuk sağlayan uygulamalardır. Spinal anestezi, günümüzde cerrahinin birçok dalında sıklıkla ve başarıyla uygulanmaktadır. Hastanın uyanık olması, spontan solunumunun devam etmesi, yutma, öksürme gibi reflekslerin korunması, postoperatif dönemde analjezinin birkaç saat sürmesi, uygulama maliyetinin düşük olması ve hastanede kalma süresinin kısa olması, rejyonel anestezinin önemli avantajlarındandır.

Spinal anesteziyi çeşitli dezavantajları da vardır, en önemli dezavantajlarından biri bu yöntemin uygulandığı hastalarda hemodinamik stabilitesinin bozulmasıdır. Bu bozulma tansiyon arteriyelin düşmesi, bradikardi, taşikardi, aritmiler hatta kardiyak arrest şeklinde dahi olabilmektedir. Hemodinaminin bozulmasındaki en önemli sebeplerden biri venöz dilatasyon ve buna bağlı olarak etkilenen bölgedeki venlerde oluşan göllenmedir. Bunu en aza indirmek için spinal anestezi uygulaması öncesinde intravenöz sıvı yüklemesi yaygın olarak yapılmaktadır.

Bu çalışmamızda:

Preoperatif olarak spinal anestezi uygulaması öncesinde kullanılan kristaloid sıvılarla kolloid sıvıların kıyaslanması ve hemodinamik stabilitedeki üstünlüğün hangi grupta olduğunun araştırılması planlanmaktadır. Kristaloid sıvı olarak en yaygın i.v sıvı olan İzotonik, kolloid sıvı olarakta %6 HES ve Gelatine solusyonu kullanılmıştır. Sıvılar hastalara spinal anestezi uygulaması öncesinde 15 dakikada gidecek şekilde i.v yoldan verilmiştir. Hemodinamik verilerin değerlendirilmesi için hastalardan spinal öncesi ve ilk 5 ila 10. dakikalarda ve daha sonrasında 15 dakika ara ile ortalama arteriyel basınç değerleri ile kalp hızı değerleri 2 saat boyunca kayıt altına alınmıştır.

Ayrıca bu sıvıların prolidaz ve oksidatif durum üzerine olabilecek muhtemel etkilerinin araştırılması tezimizin ikinci kısmını oluşturmaktadır.

Bu sıvıların cerrahi stres altındaki hastalarda oksidatif durumu etkileyebileceği düşünülerek durumlarının araştırılması çalışmanın amaçlarındandır. Bu amaçla hastalardan preoperatif ve postoperatif olarak kan numuneleri alınmıştır, alınan numuneler biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir. Biyokimya laboratuvarında kan örnekleri serum haline

dönüştürülerek uygun ısı derecelerinde muhafaza edilmiştir. Daha sonra numuneler tamamlandıktan sonra toplu halde TAS, TOS, OSİ ve Prolidaz enzim seviyelerine bakılmıştır.

Prolidaz enziminin spinal anestezide kullanıldığımız sıvılardan nasıl etkilendiğinin araştırılması tezimizin diğer bir amacıdır. Prolidaz enziminin cerrahi travma ile yakından ilişkili olarak etkilendiği düşünülmektedir. Bu etkilenmenin çalışmamızda kullandığımız sıvılarla olan ilişkisi ve hangi sıvıların prolidaz enzimini nasıl etkilendiğini görmek içinde preoperatif ve postoperatif olarak alınan kan numunelerinde serum prolidaz değerleri biyokimya laboratuvarı tarafından ölçülmüştür.

Özetle biz bu çalışmamızda kolloid ve kristaloid sıvıların spinal anestezideki hemodinamiye olan etkilerine bakmayı ikinci olarakta bu sıvıların oksidatif durum ve prolidaz üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

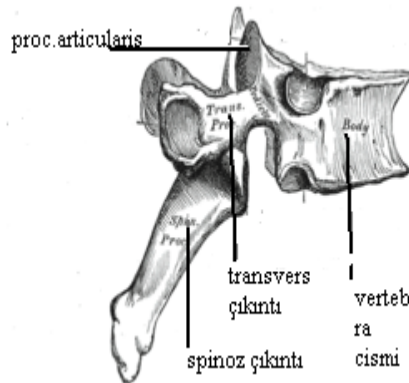
2. 1. SPİNAL ANESTEZİ

Genel anestezi uygulaması, reyonel anesteziden yaklaşık yarım yüzyıl önce başlamasına rağmen reyonel anestezinin temel ilkeleri genel anesteziye göre daha kısa sürede belirlenmiştir (1).

İlk spinal anestezi, 1885'de Amerikalı nörolog J. Leonard Coming'in (1855-1923) köpeklerin spinal sinirleri üzerindeki kokain çalışmaları sırasında kaza ile durayı yırtması sonucu yapılmıştır. Cerrahi amaçlı spinal anestezi ise 1898'de August Bier tarafından uygulanmıştır (2).

2. 1. 1. Anatomi Ve Fizyoloji

Vertebral kanal; 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebradan oluşur (3). Bu vertebraların arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar, medulla spinalis ve onu örten zarları içeren spinal kanalı meydana getirir (4).



Şekil 1. Vertebranın kısımları

Vertebral kolonun stabilitesi, vertebral cisimlerin, arkın, transvers proseslerin arasında uzanan ligamentlerle sağlanır. Servikal ve lomber eğimler anteriora doğru iken torasik ve sakral eğimler posteriora doğrudur.

Yapılacak işlem bakımından önemli bir özellik; spinoz çıkıntılarının servikal ve lomber bölgelerde horizontale yakın iken, torasik bölgede özellikle T4-9 hizasında dikeye varacak şekilde eğimli olmalarıdır. Bu durum, lokalizasyon ve iğneye verilmesi gereken eğim bakımından önemlidir. Teknik olarak en kolay, güvenilir ve sık kullanılan aralıklar L2-3 ve L4-5 aralıklarıdır.

2. 1. 1. 1. Vertebral kolonun ligamentleri

Vertebral kolonun bütünlüğünü sağlayan ve spinal kordun korunmasına yardımcı olan ligamentler, ponksiyon yapılırken oluşturdukları farklı dirençlerle anestezi açısından çok önemlidir.

Bunlar önden arkaya doğru şöyle sıralanırlar:

1-Anterior longitudinal ligament: Vertebral cisimleri ve intervertebral diskleri önden birleştirir ve lordoza karşı vertebrayı korur. C7'den sakruma kadar uzanır.

2-Posterior longitudinal ligament: Vertebra cisimlerini ve intervertebral diskleri arkadan birleştirir ve kifoza karşı direnç gösterir. İğnenin çok ileri itilmesi ile bu ligament ve intervertebral disk zedelenebilir.

3-Ligamentum flavum: Vertebraların arkusunu birleştiren, sağlam, kalın, sarı fibröz bantlardan oluşur. Lumbal bölgede en kalındır. Anestezi sırasında iğne ile geçerken hissedilen direnç kaybı önemlidir.

4-İnterspinoz ligament: Spinöz çıkıntılar arasında yer alır.

5-Supraspinöz ligament: C7-sakrum arasında spinöz çıkıntılarının uçlarını birleştiren kuvvetli bir fibröz kordondur. C7'den yukarıda ligamentum nuchae olarak devam eder.

Lomber bölgede en geniştir ve yaşlı hastalarda kalsifikasyon nedeniyle orta hat girişimlerine engel olabilir (2,4).

2. 1. 1. 2. BOS Fizyolojisi

Lateral ve 3. ventriküllerdeki koroid pleksuslarda, kanın ultrafiltrasyonu sonucu oluşur. Beyni ve spinal kordu çevreleyen tüm hacim 1650 ml olup, bunun 150 ml'sini BOS oluşturur. Bu 150 ml'nin 25-35 ml'si spinal kompartmandadır (8). Temel işlevi; beyni bir yastık gibi desteklemektir.

Özgül ağırlığı 37°C' de 1006 olup, günde 500-800 ml kadar üretilir. Yapımı serum osmolaritesi düştükçe artar. İçeriği; Na:136-145 mEq/L, Cl: 118-132 mEq/L, protein: 12-60 mg/dL, kalsiyum: 2,1-2,7 mEq/L, potasyum: 2,5-3,2 mEq/L, üre: 10-40 mgr/dL, glukoz: 40-80 mgr/dL'dir (1,4).

BOS basıncı, oturur pozisyonda lumbal bölgede 50-200 mmHg kadardır.

2. 1. 1. 3. Spinal Kordun Kanlanması

Spinal kord, anterior ve posterior spinal arterden kanlanır. Anterior spinal arter, yukarıda vertebral arterlerden kaynaklanır ve anterior longitudinal sulkus içinde aşağıya iner. İnerken spinal arterlerden de dallar alır. Posterior spinal arterler, posterior inferior serebellar arterlerden kaynaklanır. Venler, vertebral kanalın içinde ve dışında olmak üzere bütün medulla spinalis boyunca uzanır, pleksuslar oluşturur ve intervertebral venlere drene olurlar (4).

2. 1. 2. Spinal Anestezi Tekniği

Spinal anestezi, subaraknoid aralığa lokal anestezi enjeksiyonu ile elde edilir. Subaraknoid aralıktaki lokal anestezi, spinal kordun yüzeyel katlarını da etkiler; ancak asıl etkisi spinal kordu terk eden sinir kökleri ve dorsal kök ganglionları üzerinedir. Motor lifler; anesteziyelerden daha zor ve geç etkilendiği için duyuşal ve motor blok arasında, duyuşal blok daha yüksek olmak üzere iki segment fark oluşur. Sempatik blok da duyuşal bloktan iki segment daha yukarıdadır.

Anestezi süresi, lokal anestezi ilacın sinirleri terk etme hızına bağılıdır. İlâcın önemli bir kısmı BOS içine yayılır ve venöz drenajla, az bir kısmı da lenfatiklerle uzaklaştırılır.

Spinal anestezinin temel amacı, duyuşal ve motor blok olup birlikte gelişen sempatik denervasyon bir yan etki gibi görölür.

Spinal anestezi derin bir motor bloğa sebep olur. Motor bloğun derecesini belirlemede Modifiye Bromage Skalası kullanılır.

2.1.2.1 Modifiye Bromage Skalası

1-Tam blok

2-Tama yakın blok: Sadece ayağını oynatabilir.

3-Kısmi blok: Dizini oynatabilir.

4-Belirgin kalça fleksiyon zayıflığı: Bacağını kaldırır ama yukarda tutamaz

5-Kalça fleksiyonunda zorluk yok: Bacağını kaldırır. (>10sn. yukarda tutabilir).

6-Hiç blok yok.

Hastaya yapılacak işlem ve kendisinden neler istendiğı açıklanır. Premedikasyon verilir. Kontrol kan basıncı ve nabız sayısı belirlenip, intravenöz sıvı ((%0.9 NaCl) başlanır. Sağlıklı bir kişide blok öncesinde 7 ml/kg olacak şekilde %0,9 NaCl infuzyonu yapılması hipotansiyonun önlenmesinde faydalıdır (5). Bu girişimlere karşın hipotansiyon yine de oluşabilir ve acil tedavi gerektirir. Bu nedenle işlem esnasında atropin ve bir vazopressor (efedrin) hazır bulundurulur.

2.1.2.2.Spinal anestezi üç pozisyonda yapılabilir

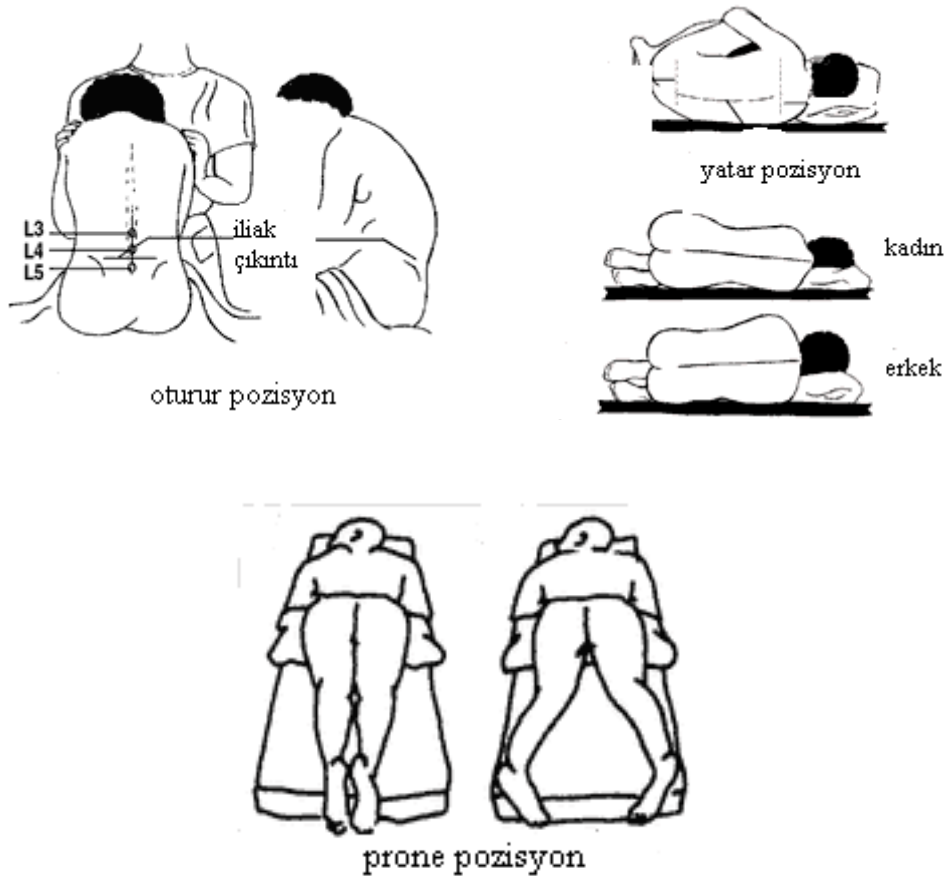
1- Oturur pozisyon: Hasta masanın kenarında bacakları aşağıya sarkık, ayaklarının altına bir tabure konmuş, çenesi sternuma değıcek şekilde baş fleksiyona getirilmiş ve kollar karın üzerinde birbirine sarılmış olarak oturtulur. Bir yardımcı hastanın masadan düşmesini önlemek ve pozisyonunun korunmasını sağlamak üzere hastanın yanında durmalıdır. Oturur pozisyon, spinal sıvı basıncı düşük olanlarda, Saddle blok (alçak spinal blok) yapılmak istenenlerde ve obez hastalarda tercih edilir.

2- Lateral dekubitus pozisyonu: En fazla tercih edilen pozisyonudur, genellikle bir yardımcı gerektirmez, hasta rahattır ve çok az efor harcar. Bu pozisyonda hasta dizlerini karnına çekmiş, baş fleksiyona getirilmiş, üstteki kolu göğüs üzerinde alttaki kolu başının altında ya da elleri ile bacaklarını veya boynunu kavramış olarak sağ veya sol yanı üzerine yatırılır, başının altına bir yastık konur. Bu durumda kolumna vertebralis masa zeminine paraleldir.

Bu, girişim sırasında iğnenin pozisyonunun saptanmasında önemlidir. Yan pozisyonda uygulanan spinal girişimde iğne, masa ve yere paralel olmalıdır.

Yan pozisyonda önemli noktalar: Kadın ve erkeklerde kalça yapısındaki farklılıklar nedeniyle kolumna vertebralisin pozisyonu değişebilir. Bu durum girişim sırasında iğnenin yönlendirilmesi ve blok düzeyini etkiler. Obez hastalarda, enjeksiyon yeri olarak işaretlenen cilt noktası cilt altı yağ dokusunun ağırlığı ile orta hattın 2- 4 cm altına çekilebilir. Spinal sıvı basıncı düşüğe subaraknoid aralığın tanımlanması zor olabilir; sıvının gözlenmesi için aspirasyon gerekebilir.

3-Prone pozisyon: Hasta iliak kemiklerin ortası masanın fleksiyon noktasının üstüne gelecek şekilde yüz üstü yatırılır. Masaya fleksiyon verilerek bacaklar ve baş düşürülür, böylece lomber vertebraların spinaları arasındaki mesafe açılır. Bu pozisyonda spinal sıvının saptanması için sıklıkla aspirasyon gerekir.



Şekil 2. Spinal anestezi pozisyonları

2.1.2.3.Spinal anestezi için kullanılan teknikler

1-Orta hattan yaklaşım: En sık kullanılan yaklaşımdır.

2-Paramedian lateral yaklaşım

3-Lumbosakral yaklaşım (Taylor tekniği)

4-Sürekli kateter tekniği

2. 1. 3. Spinal Anestezi Tipleri

2. 1. 3. 1. Saddle (eyer veya süvari yaması) blok:

Alt lumbal ve sakral segmentlerin bloğudur. Az miktarda ilacın oturur pozisyonda, L4-5 aralığından enjeksiyonu ve hastanın enjeksiyondan sonra en az 5dk. oturur pozisyonda tutulması ile elde edilir. Kan basıncı çok az etkilenir.

2. 1. 3. 2. Alçak spinal anestezi:

Alt torasik, lumbal ve sakral segmentleri tutar ve cilt anestezisi T10'u geçmez.

2. 1. 3. 3. Yüksek spinal anestezi:

T4-12,lumbal ve sakral segmentleri tutar. Cilt anestezisi T4 hizasındadır.

2. 1. 3. 4. Tek taraflı spinal anestezi (hemianestezi):

Enjeksiyonun, hastayı anestezize edilmek istenen tarafa yatırarak yapılması ve hastanın 5 dakika süre ile bu pozisyonda tutulması ile elde edilir.

2. 1. 3. 5. Total spinal blok:

Bir anestezi tipi olmayıp, bloğun çok yükselmesi ile oluşan bir komplikasyondur. Bulber merkezlerin depresyonu söz konusudur.

2. 1. 4. Spinal Anestezi Endikasyonları

1-Rektal bölge ameliyatları

2-Transüretral rezeksiyon

3-Jinekolojik ameliyatlarda

- 4-Alt ekstremitte ve kalça ameliyatları, lomber omurganın cerrahi girişimleri
- 5-Kolesistektomi ve gastrik rezeksiyon gibi yukarı abdomen girişimleri

2. 1. 5. Spinal Anestezi Kontrendikasyonlar

2. 1. 5. 1. Mutlak Kontrendikasyonları:

- 1- Hastanın bu yöntemi istememesi,
- 2- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon,
- 3- Septisemi veya bakteriyemi,
- 4- Şok veya ciddi hipovolemi,
- 5- Daha önce omurilikle ilgili hastalığı olanlar,
- 6- İntrakranial basıncın yüksek olması,
- 7- Pıhtılaşma bozuklukları,
- 8- Dermatolojik hastalıklar,
- 9- Ameliyat süresinin belirsiz olması.

2. 1. 5. 2 Rölatif Kontrendikasyonları:

- 1- Göbek hizasının üzerindeki büyük ameliyatlarda
- 2- Vertebral kolonda deformite, artrit, kifoskolyoz,
- 3- Kronik baş veya bel ağrısı,
- 4- 5-10 ml BOS gelmesine rağmen BOS' da hala kan görülmesi,
- 5- 3 kez denemeye rağmen aralığa girilememesi,
- 6- Spinal aralıktan yeterince BOS gelmemesi,
- 7- Daha önce hastaya heparin verilmiş olması,
- 8- Kalp hastalarında T6 veya üzerinde anestezi isteniyor olması.

2. 1. 6. Spinal Anestezi Komplikasyonları

- 1- Hipotansiyon,
- 2- Bel ağrısı,
- 3- Baş ağrısı,
- 4- Nörölojik sekeller,
- 5- Bulantı- kusma,
- 6- Kalp yetmezliği,
- 7- Menenjit ve meningismus,
- 8- İdrar retansiyonu

2. 1. 7. Spinal Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

1. Kullanılan ilacın tipi (hipo-izo-hiperbarik olması)
2. Enjekte edilen solüyonun volümü
3. Enjeksiyonun yapıldığı seviye
4. Enjeksiyonun hızı
5. Solüyonun dansitesi, barisitesi
6. Barbotaj uygulanıp uygulanmaması
7. Hastanın pozisyonu
8. İntraabdominal basınç (assit varlığı, obesite, gebelik..vb)
9. Vertebral deformite (skolyoz, kifoskolyoz)
10. Geçirilmiş spinal cerrahi
11. İlacın yayılmasını etkileyen faktörler
 - a. İlacın dozu
 - b. Lipid solubilitesi

- c.Lokal kan akımı
- d..Verildiği yüzey alan

12. Vazokonstriktör veya opioid eklenmesi

13. İğne ucunun yönü

14. BOS 'un özellikleri (9)

2. 1. 7. Spinal Anestezinin Sistemler Üzerine Etkisi

Spinal anestezinin insan fizyolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin en önemli nedeni; sempatik sinirlerin paralizisidir (2).

2. 1. 7. 1. Kardiyovasküler sisteme etkisi

Bloke olan spinal sempatik pregangliyonik sinirlerin sayısına bağlı olarak değişen hipotansiyon, rezistans ve kapasitans damarların dilatasyonuna bağlıdır. Kanın periferde göllenmesi sonucu venöz dönüş azalır ve kardiyak debi düşer. Pulmoner arter basıncı da azalır. T1-4'den çıkan kardiyak efferent sempatik liflerin blokajı ile bradikardi meydana gelir. Venöz dönüşün azalması, sağ kalp basıncında düşmeye ve refleks bradikardiye neden olmaktadır. (Bainbridge refleksi) (4).

Spinal anestezi sırasında 55 mmHg'nin altında seyreden ortalama arteriyel kan basıncı beyin kan akımını ciddi olarak azaltır (2,4,6). Lokal doku faktörlerinin otoregölasyonu nedeniyle ciddi hipotansiyon durumları hariç renal kan akımında bir değişiklik olmaz (4,6).

2. 1. 7. 2. Solunum sistemine etkisi

Anestezinin üst seviyesi T7-10 arasında ise solunumda önemli bir değişiklik olmaz (6). Anestezi seviyesi torasik myotomları kapsayacak şekilde yükseldikçe, interkostal kasların assendan paralizisi başlar. Yüksek spinal anestezide hastalar göğüs duvarı ve karın kaslarının paralizisi nedeniyle öksüremezler. Bu nedenle atelettazi gelişebilir. Ayrıca koruyucu reflekslerin kaybı nedeniyle aspirasyon riski de mevcuttur.

2. 1. 7. 3. Gastrointestinal sisteme etkisi

T5-L1 düzeyindeki sempatik blokaj sonucu vagal tonusun artışı ile peristaltik hareketler artar. İntraabdominal basınç artışı olur. İncebarsaklar kasılır, sfinkterler gevşer.

2. 1. 7. 4. Mesane fonksiyonlarına etkisi

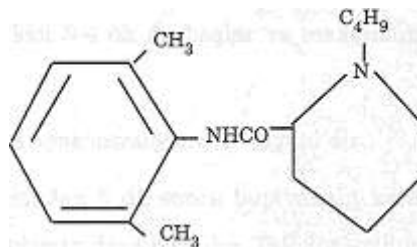
S2-4 düzeyinde gelişen blok sonucu mesanede geçici bir atoni gelişir (6). Lokal anestezinin etkisinin geçmesiyle fonksiyonlar normale döner (1).

2. 1. 7. 5. Metabolik ve endokrin değişiklikler

Spinal blok, travmaya adrenal cevabı geciktirmekte, dolayısıyla cerrahiye hiperglisemik yanıtı baskılamakta ve diabetik hastalarda avantajlı olmaktadır.

2. 2. Bupivakain

Amid yapıda lokal anestezi ajandır. Latent zamanı kısa, etkisi uzun bir ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Kimyasal yapısı; L-n Butyl-Piperidin 2 carboxylic acid-2-6 dimethylanilid-Hydrochlorid'dir (Şekil 3). Etkisi en uzun lokal anestezi ajantlarından biridir (3-5 saat).



Şekil 3. Bupivakain kimyasal yapısı

Lidokainden 3-4 kat daha etkili fakat toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli lokal anestezi ajantlara oranla daha lipofildir.(7). Plazma klirensi 0,58 lt/dk, eliminasyon

yarılanma süresi 2,7 saat ve hepatik ekskresyon oranı 0,40'tır. Plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Plesantayı kolaylıkla geçer. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur. Spinal anestezide % 0,5-0,75 konsantrasyonda ve 0,2-0,3 mg/kg dan kullanılır. Spinal anestezi amacıyla kullanımda ise anestezik etkinlik 3-4 dk içinde başlamakta ve 3,5-4 saat devam etmektedir(8,9,10). Bupivakain uzun etkisine karşın, motor blok yapıcı etkisinden daha fazla olarak duyusal blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjesi ve postoperatif analjezide popüler bir ajan haline gelmiştir. Bupivakain, intravenöz reyonel anestezi(RİVA), presakral ve paraservikal bloklar için uygun değildir (4,11). Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü 9 saattir. Total dozu 2-2. 5 mg/kg ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg dır, eğer adrenalin eklenirse 250 mg geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı kadar tekrarlanabilir, fakat 24 saatte maksimum 400 mg'ı geçmemelidir (8,11,12). Sistemik toksik etkisi KVS ve SSS üzerine olmaktadır(2).

2. 2. 1. SSS Etkileri

Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan belirtiler önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonrada konvulziyon gelişir. Medullar merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı, kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteryel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir (2,4,10).

2. 2. 2. KVS Etkileri

Kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksitate oluşturur. Yüksek dozda hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında; önce A-V ileti yavaşlar. EKG ve QRS kompleksinde genişleme,

hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli gelişebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksiste resusitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksitesini potansiyelize eder. (2,4,10)

2. 3. Rejyonel Anestezide Hemodinami

Hemodinami denince akla ilk önce tansiyon arteriyel ve kalp hızı gelmektedir. Spinal anestezide sempatik blokaja bağlı olarak damar yatağında özellikle venöz dilatasyona bağlı olarak damar yatağında göllenme oluşmaktadır. Bu göllenme sonucu hemodinami bozulmaktadır. Tansiyon arteriyel düşmekte kalp hızı ise daha çok hızlanmakla beraber bazende yavaşlamaktadır. Tüm bu olumsuzlukların önüne geçmek amacıyla opere olacak hastalara preoperatif olarak sıvı yüklemesi yapılması ve bu sıvı yüklemesinin hangi sıvılarla yapılmasının daha iyi sonuçlar vereceğinin araştırılması amacıyla kolloid ve kristalloidler kullanıldı.

2.4. SIVILAR

Spinal anestezideye bağlı hipotansiyonda kullanılan sıvılar kristalloid ve kolloidlerdir.

a) Kristalloid sıvılar

Kristalloid sıvıların temel komponenti NaCl'dür. Na extrsellüler sıvının temel solütüdür. Damar dışı sıvının % 75-80'ini oluşturan damar dışı kompartıman Na'unda % 75-80'ini içermektedir. Dolayısı ile damar içine verilen kristalloidler bu dağılımı izleyerek tüm hücre dışı alana dağılırlar(13).

Kristalloid solüsyonların seçimi sıvı kaybının tipine göre yapılmaktadır. İntraoperatif sıvı kayıplarının çoğu izotoniktir. Genellikle kullanılan sıvı laktatlı ringer solüsyonudur. Serum Na'unda 130mEq/L'ye kadar düşüşe yol açmaktadır. Laktat karaciğerde bikarbonata dönüşür. Normal salin solüsyonu içeriğindeki yüksek Na ve Cl'den dolayı(154mEq/ L) geniş hacimde verildiğinde dilüsyonal hiperkloremik metabolik asidoza yol açmaktadır. Bu yüzden hipokloremik metabolik alkalozda, hiponatremi, beyin hasarı ve eritrosit

konsantresinin dilüe edilmesi durumlarında tercih edilir(14). % 5 dextrozun hacim genişletici etkisi yoktur ve özellikle ringer solüsyonları veya izotonik saline eklenirse çok yüksek osmotik basınç etkisi yaratır. Buda hücrenin glikoz metabolizmasının bozulduğu durumlarda tehlikeli hücre dehidratasyonu ve hiperosmolar komaya neden olabilir. % 5 dextrozun sudaki solüsyonu Na kısıtlaması olan gereken durumlarda ve saf su kaybı olan durumlarda replasman sıvısı olarak kullanılır. Çok gerekli olmadıkça hacim genişletme amaçlı dextroz kullanılmamalıdır(13). Şiddetli semptomatik hiponatremilerde, hipertonic % 3 salin uygulanır. % 3-7,5'luk salin solüsyonları ise hipovolemik şok durumlarında resüsitasyon sırasında santral venden yavaş bir şekilde uygulanır.

b) Kolloid sıvılar

Bunlar plazma yerine geçebilen, plazma proteinlerinin bazı işlevlerini üstlenebilen maddelerdir. Bu işlevlerin en önemlisi onkotik basınç, yani sıvı bağlama kapasitesidir ve buna kolloid osmotik basınç (KOB) adı verilir. Bu nedenle bu maddelere plazma genişleticilerde denir. Kapiller ve glomerüler membrandan geçme özellikleri kristalloidlerden daha az ve sınırlıdır. Kolloid sıvıların damar içinde kalma özelliği ve süresi ile sıvı bağlama kapasitesi ortalama molekül ağırlıkları, içlerindeki farklı moleküllerin dağılımı, kolloid madde yoğunluğu ve biyolojik yıkım şekillerine bağlıdır. Ayrıca bireysel özelliklerde kolloidin kinetiğini etkileyebilir(plazma onkotik basıncı, endotel hasarı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, pankreas fonksiyon bozukluğu gibi). Diğer bir önemli konuda sıvının tonisitesidir. Eğer verilen kolloidin onkotik basıncı plazma onkotik basıncını (normalde 25mmHg) aşmaktaysa plazma hacmindeki artış verilen hacmin üzerine çıkabilir. Örneğin % 25'lik albüminin KOB 70mmHg kadardır ve bu nedenle plazma hacminde 4-5 katı artışa yol açarlar. Böyle hiperonkotik bir sıvı hücrelerarası sıvı çekerek, hücrelerarası ödem ve mikrosirkülasyon bozukluğu durumunda yararlı olabilirken, dehidrate veya böbrek fonksiyonu bozuk hastada sakıncalı olabilir. Günümüzde kullanılan kolloidler doğal(insan albümini ve plazma proteini) veya yapay(dextran, jelatin, nişasta) olarak ikiye ayrılır.

Nişasta solüsyonları:

Hidroksietil nişasta(HES), mısır nişastasındaki amilopektinden, hidroksietil substitusyonu ile elde edilen çeşitli moleküler ağırlıklarda olabilen(10 bin-2 milyon dalton), ticari olarak nonhomojen % 6 ve % 10' luk solüsyonları bulunan bir kolloiddir(15). Ortalama molekül ağırlığı düşük(120.000 D), orta-düşük(200.000 D) ve yüksek(450.000 D)

formları vardır(16). HES'in temel kimyasal özelliği yapısına girmiş olan hidroksietil molekülleridir, bunlar glukoz moleküllerindeki en çok C2 ve daha az C6, kısmende C3 karbon moleküllerine bağlanırlar(17). Pankreastan kana artan miktarda amilaz salınarak amilopektin molekülleri parçalanır, ancak hidroksietil moleküllerinin varlığı ve sayısı (Molar Substitusyon Derecesi) yıkılma derecesini ve hızını etkiler ayrıca bunlar HES'i inaktif yapan moleküllerdir(18). Hidroksietil moleküllerinin molar oranlarının yanısıra glikoz molekülü üzerindeki dağılım oranı da önemlidir(C2/C6 substitusyon oranı). Birçok yeni çalışma HES'in konsantrasyon ve molekül ağırlığının yanısıra ,gerek molar substitusyon derecesi, gerekse C2/C6 substitusyon oranının, kolloidin farmakokinetik ve farmakodinamiği üzerine çok etkili olduğunu göstermiştir(18,19,20). Bu her iki değer arttıkça HES'in amilaz tarafından yıkılması gecikmekte ve yıkılan parçaların yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu görülmektedir. HES molekülü 50.000 dalton ağırlığına indiğinde glomerülden filtre olur ve geri alınmaz, dolayısı ile yüksek molar ve C2/C6 substitusyon oranları HES'in dolaşımdan atılmasını da geciktirir(15) Bununla birlikte HES'in moleküler ağırlığı ise, onun periferik etkilerini belirleyen esas göstergedir, farmakokinetiğini belirleyen bir gösterge değildir. HES'in temel eliminasyonu böbreklerden olmaktadır. Uygulamayı takiben üriner yoldan atılma hızı yaklaşık 24 saattir ve temel olarak hidroksietilasyon derecelerine dayanmaktadır. HES infüzyonunu takiben, Mw'da ve moleküler yapısında birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. İlk olarak, küçük Mw sahip nişasta moleküllerinin eliminasyon hızının daha fazla olmasından dolayı, büyük Mw'a sahip olanlar, orta Mw'lı moleküller haline gelene kadar parsiyel hidrolize uğrarlar. Bu parsiyel hidroliz sonucu, plazma hacmini genişletici veya stabilize edici etki ortaya çıkar ki bu olay infüzyonu takiben 2-4 saat içinde meydana gelmektedir. Alfa-amilaz ile intravasküler hidrolizde bazı HES ürünlerinde yüksek hidroksietilasyon derecelerinden dolayı oldukça sınırlama meydana gelmiştir(20). Retiküloendotelial sistemde, özellikle dalakta, HES oldukça uzun süre akümüle olmakta ve burada da katabolizması maltaz ve sükröz-izomaltaz kompleksi ile olmaktadır. Ve bu metabolizma ürünleri kan ve idrar glukoz seviyelerinde hiçbir değişiklik meydana getirmemektedir(21). HES'in metabolizması yaklaşık 40.000 ila 50.000D moleküler ağırlıkta ürünleri meydana gelene kadar sürmektedir ve bu moleküller idrarla atılması için gereken büyüklüktedir. Moleküler ağırlık(Mw), HES'in kolloid osmotik gücünü, farmakokinetiğini, doku ve plazmadaki akümülyasyonunu ve periferik etkilerini(koagülasyon ve böbrek fonksiyonları üzerine olan) belirlemede

anahtar rol oynamaktadır. Biri diğ erinin yarısı kadar moleküler ağırlığında olan iki ayrı HES solüsyonunu karşılaştırdığımızda, düşük Mw olan solüsyon ile kolloid osmotik basınçta diğ erine göre iki kat artış elde edilmiştir. Diğ er bir deyiş le yarı konsantrasyonda düşük Mw sahip nişasta solüsyonu ile, diğ erine eş it etkiler ortaya çıkmıştır(22). Aynı zamanda düşük Mw, plazma ve retiküloendotelial sistemdeki akümü lasyonunuda azaltmış, periferik etkilerinde daha az oranda görü lmesine neden olmuştur. HES ile ,uzamış APTT ve azalmış Faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyeleri bildirilmiştir. Koagü lasyon üzerine olan etkileri, yüksek molar substitusyon derecesi ve yüksek C2/C6 substitusyon oranından ziyade, genellikle yüksek Mw'lı bu ürünlerle yapılan 10 günlük hemodilüsyon terapisi gibi, tekrarlayan uygulamalar sonucu görü lmektedir (23-25). Koagü lasyon parametreleri üzerine olan etkiler plazma konsantrasyonu ile orantılıdır. Kısalmış trombin zamanı ve azalmış fibrinojen seviyeleri muhtemelen fibrin polimerizasyonunun hızlanması sonucudur. Parsiyel protrombin zamanının uzaması ise temel olarak Faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerinin azalması ile ilişkilidir. Bu Faktör XI ve XII seviyelerindeki azalma ise sadece çok yüksek Mw'lı HES uygulaması sonrası görü lmektedir. Ve bu anormallikler genellikle tekrarlayan uygulamalar sonucu daha belirgindir. Akut hiperonkotik böbrek yetmezliğı sendromu ilk olarak dextran kullanımı ile birlikte görü lmesine rağmen(26) plazma seviyelerinin yükselmesi ve tekrarlayan uygulamalar sonucu kolloid kullanımından sonrada görülebilmektedir. Bu sendrom, kolloidin, glomerül iç i hidrostatik basıncı artırıp, filtrasyonu durdurana kadar kolloid osmotik basıncı yükseltmesi ve idrar çıkışını durdurması sonucu meydana gelmektedir. Hatta ş ok ,arteriopati veya renal arter stenozu gibi durumlarda anüriye kadar gitmektedir(27). Bu sendromun geliş imi, teorik olarak yüksek Mw'lı HES'in tekrarlayan uygulamalar sonucu plazma seviyelerinin aş ırı yükselmesine bağ lanmaktadır. Bununla birlikte, HES'in, torasik-aortik veya torakoabdominal-aortik(28) veya ortopedik cerrahigibi büyük operasyonlarda intraoperatif olarak fazla miktarda kullanımında dahi postoperatif renal yetmezlik geliş imi açısından belirgin bir risk artışı görü lmemiştir(29). İdrarla atılan HES molekülleri idrarın yoğunluğ undan çok osmolaritesini artırdığından bu hastaların üriner sistemin izleminde osmolaritenin ön planda tutulması önerilmektedir. HES çok etkili bir o kadda ucuz bir volüm genişleticidir. İmmünolojik tolerans mükemmeldir. Allerjik reaksiyonların sıklığıda dextran ve jelatinlerden daha azdır. En sık görü len yan etkiler kaşıntı (özellikle uygunsuz saklama ile), bulantı, kusma, ateş, üş üme ve

cilt döküntüsüdür. Değişen farmakokinetiği nedeniyle daha ileri araştırma gerektirmektedirler.

Jelatin preparatları:

Kollajenin hidrolizi ile elde edilmektedir. 35.000D molekül ağırlıklı % 3,5 üre bağlı jelatin ve 30.000d ağırlıklı % 40'lık modifiye sıvı jelatin (süksinile jelatin) olarak iki türü vardır. Her ne kadar kanama eğilimi yaratmadığı söylenece de bunun aksini gösteren çalışmalarda vardır. Büyük oranda böbrekten atılırlar. Hafifçe diüretik etkinlik gösterirler ve idrarın özgül ağırlığını artırır. Kan grubu tayini ve cross-match'i etkileme potansiyeli göstermektedirler. Molekül ağırlıkları nisbeten küçük olduğu için etkileri kısa (2-3 saat) sürer. Erken ve hafif hipovolemi durumlarında akut gelişen interstisyel sıvı kaybını hızla kristalloidlerle giderilmesi daha mantıklıdır. Ancak orta derecede ve hafif gecikmiş bir olguda hemodinaminin düzeltilmesi daha önemlidir; hızla verilecek kristalloidlerin iskemi vb. nedenlerle beklenenden daha fazla damar dışına çıkarak ödeme neden olmaları dolaşım açısından fayda yerine zarar getirebilir. Bu durumlarda kolloidin tek başına veya kristalloidlerle kombine kullanımı tercih edilebilir. Endotel geçirgenliği ve hasarının arttığı durumlarda , özellikle düşük moleküler hacimli kolloidlerin damar dışı olarak lenfatik dolaşıma yüklenmeleri ve doku ödemi artırma potansiyellerinden dolayı kullanımları tartışmalıdır. KPB sırasında kompleman aktivasyonunun ödem gelişimine yol açtığı bilinmektedir. Ringer laktat , HES ve albümin ile ilgili yapılan çalışmalarda kolloid grubunda daha az pulmoner ve somatik sıvı akümüasyonu olduğu gösterilmiştir(30). % 3,5 üre bağlı jelatin ve 6 % HES 200/0,5 ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada da HES grubunda, total kan kaybı ve allogenik kan transfüzyonu ihtiyacı bir miktar artmış olarak bulunmuş, damar içi volüm genişletici etkileri açısından iki grup arasında belirgin bir fark görülmemiştir(31).Yapılan çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, HES ile jelatinin kolloid osmotik basınç (KOB)'a etkileri birbirine çok benzerdir(32).

%6HES

%6HES orta moleküler ağırlıktaki nişasta solusyonudur. 130 kD Mw ve 0,4 molar substitüsyon derecesine sahiptir. C2/C6 substitüsyon oranı ise 8'den daha büyüktür. Bu yeni

HES'in geliştirilmesindeki amaç, molekülün farmakokinetiğini ve dağılım karakterini Haes-steril (HES 200/0,5)'e göre düzeltmektir. Bu gelişme, özellikle tekrarlayan uygulamalarla, plazma ve dokuda oluşan depolanmayı ve belkide koagülasyona olan etkilerini azaltmak içindir. Mw dağılım eğrisine bakıldığında da, geniş moleküllü olanlara göre daralmış olduğu görülür. Molar substitüsyon derecesinin Haes –steril'den düşük olması, onun metabolik yıkımını hızlandırmasına karşın(33,34), C2/C6 substitüsyon oranının ise Haes-steril'den nisbeten yüksek olması, bu etkiye karşı koymaktadır. Tüm bu değişikliklerin Voluven'in metabolik eliminasyonu hızında artışa yol açması beklenmektedir. Tek doz ve tekrarlayan uygulamalarla yapılan çalışmalarla farmakokinetik uygunluk gösterilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla yapılan açık, randomize, paralel grup çalışmasına(35), 24 gönüllü hasta dahil edilmiş ve %6 HES' ün % 6 ve % 10'luk solüsyonlarının tek doz uygulamadaki farmakokinetik parametreleri değerlendirilmiştir. Elde edilen farmakokinetik verilerde görülmüştür ki, %6HES'ün plazmadan eliminasyonu çok hızlıdır. Ortalama serum konsantrasyonu da yaklaşık 24 saat sonra bazal seviyeye inmektedir. Böbrek klirensi ise, 10%'luk grupta biraz hızlı olmasına karşın, klinik olarak önemsizdir. HES polimerleri serum ve dokuda α -amilaz ile hidrolize edilerek küçük moleküllere parçalanmaktadır(36). Bu küçük HES molekülleri renal atılım eşiğine uygun ağırlığa sahiptir(50 kD) ve hızlıca eliminasyona uğramaktadır. %6 HES 130/0,4'in uygulamasını takiben 72 saat içinde, ilacın %62'si ekskrete edilmektedir ve bu oran %10'luk HES130/0,4'da %68'dir. Küçük bir miktar HES ise muhtemelen dokularda depolanmaktadır. Diğer HES solüsyonları ile karşılaştırıldığında HES plazmadan kolayca elimine edilmektedir. Plazmadan başlangıç eliminasyonu 30-45 dakika sürmektedir(α -yarı ömür), terminal faz eliminasyonu ise(β -yarı ömür), yaklaşık 12 saattir. Hızlı eliminasyonuna ve düşük serum konsantrasyonuna rağmen plazma genişletici etkisi sanılandan daha uzun sürmektedir. Bu etki orta moleküler ağırlıklı oluşuyla açıklanmaktadır ki bu boydaki moleküller kolloid osmotik basınçta da artışa yol açmaktadır(37). Voluven ve Haes-Steril(HES 200/0,5) ile yapılan çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı çalışmalarda eşit miktarda kullanılan iki ilacın, volüm tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Buna göre postoperatif vWF (von Willebrand faktör) düzeyleri, voluven kullanılan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur ve aPTT 'de Haes-Steril grubunda belirgin bir şekilde uzamışken voluven kullanılan grupta normal bulunmuştur. Kan kaybının derecesi, voluven kullanılan grupta Haes-Steril grubuna göre daha az gözlemlenmiştir ve transfüzyongereksinimide daha az olmasına karşın, önemsizdir. Haes-Steril'den daha düşük konsantrasyonda verildiği halde

voluven'le de benzer volüm genişletici etki elde edilmiştir, ve bu etkide onun daha düşük olan Mw'dan kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, bu yeni HES solüsyonu damar içi volüm replasmanında, diğerlerine göre açık birtakım avantajlar sağlamıştır. Benzer volüm genişletici etkilerinin görüldüğü dozda, plazma ve dokulardaki birikimi belirgin olarak düşmüştür. Koagülasyon üzerine etkileride daha az hasara yol açtığı şeklindedir ve, kan kaybı ve transfüzyon gereksiniminde de düşüş gözlenmiştir.

2.5. Serbest Radikaller

Atomların yapısını oluşturan unsurlardan elektronlar; orbital adı verilen uzaysal yörüngede bulunmaktadırlar. Moleküllerin çoğu çift elektronlu iken, az sayıda moleküller ise tek, eksik elektronludur. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile etkileşime girerek elektron alır veya verirler. Başka moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere serbest radikaller, veya oksidan moleküller denmektedir. Paylaşılmamış elektron, genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O^{\cdot}) veya çizgi (O^{\cdot}) ile gösterilir. (38)

Serbest radikaller hücre ve dokularda çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşurlar. Hücrenin normal metabolizması sırasında oluşabilirler. Ayrıca ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara gibi dış etkenler veya antineoplastik ilaçlar, anestezi maddeler ve aromatik karbonların hücre içindeki metabolizması sırasında da oluşabilmektedirler. Yaşam süreleri oldukça kısa olmasına rağmen yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolay elektron alışverişi yaparak onların yapılarını bozmaktadır (39).

2.5.1. Serbest oksijen radikalleri

Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır. Moleküler oksijenin (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğu için dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Ancak bu molekülün reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Organizma oksijen sitokrom oksidazın etkisiyle 4 elektron alarak indirgenir. Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok

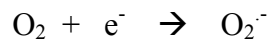
sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir. Oksijen hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son suya indirgenmektedir. (38)

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler.

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	(HO [·])	Hidrojen Peroksit	(H ₂ O ₂)
Alkoksil	(RO [·])	Singlet Oksijen	(O ₂)
Peroksil	(ROO [·])	Ozon	(O ₃)
Süperoksit	(O ₂ ^{·-})	Hipoklorid	(HOCl)
Nitrik oksit	(NO)	Lipid Hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO ₂)	Peroksinitrit	(ONOO [·])

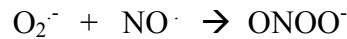
2.5.2. Süperoksit radikali (O₂^{·-})

Süperoksit radikali; canlıda oluştuğu gösterilen ilk radikaldir. Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (40).

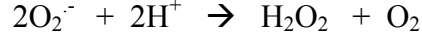
Endotel hücreleri tarafından salınan endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO)'in, süperoksitle reaksiyonu fizyolojik bakımdan önemlidir. Nitrik oksitin süperoksitle birleşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO[·]) meydana gelir.



Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır. Ayrıca azot dioksit (NO₂), hidroksil radikali (·OH) ve nitronyum iyonu (NO₂[·]) gibi toksik ürünlere dönüşürler (41).

2.5.3. Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektron alması ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur. Hidrojen peroksit hücre membranlarından rahatlıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır. (42)

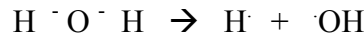


Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir. Hidrojen peroksidin oksitleyici bilinmesinin nedeni metal iyonların varlığında hidroksil radikali öncülü gibi davranmasıdır.

Hücrelerde H_2O_2 'in ortamdan uzaklaştırılmasını antioksidan enzimlerden katalaz ve peroksidaz sağlar. (43)

2.5.4. Hidroksil radikali

Hidroksil radikali (OH^\cdot) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Hidrojen peroksidin geçiş metallere varlığında indirgenmesiyle oluşur ve çok kısa ömürlüdür. (43)



Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar.

2.5.5. Singlet oksijen

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen serbest radikal reaksiyonları sonucu oluştuğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarını da başlatabilir. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiği zaman ya içerdiği enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Bu tepkimeler özellikle yapısında karbon-karbon çift bağı bulunan moleküllerle olur. Bunlardan bazıları; tokoferoller, fenoller, bilirubin, DNA, karotenler, kolesterol, redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), triptofan, metionin, sistein ve histidindir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO^\cdot) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir. (44)

2.5. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

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

A. Endojen Kaynaklar

1- Mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemleri; fizyolojik olarak serbest oksijen radikallerinin temel kaynağı oksijen metabolizmasıdır. Solunum sırasında alınan oksijenin % 98'i mitokondride suya çevrilmektedir. Kalan % 2 oksijen mitokondri tarafından kullanılmakta ve bu sırada elektron transport zincirinden sızan elektronlar tarafından indirgenmektedir. Mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal kaynaklarının en önemli kısmını oluşturmaktadır(40).

2- Fagositik hücreler; Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar fagositoz sırasında bakterileri ortadan kaldırmak ve nekrotize olmuş dokuları temizlemek için serbest oksijen radikallerini kullanılırlar.

Fagositik lökositler uyarıldıktan sonra lizozomal bileşikleri dışarı vermeye başlar ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuyla birlikte mitokondri dışındaki oksijen tüketiminde büyük bir patlama (respiratory burst) gösterirler. Fagosit edilmiş bir bakteri, oluşan serbest oksijen radikalleri etkisiyle öldürülür. Bu radikaller kısa etkili süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali (O_2^- , H_2O_2 , $HO\cdot$) ve uzun etkili bir hipokloröz asittir ($HClO$)

Hipokloröz asit süperoksitle indirgenerek hidroksil radikali oluşabilir. Bu mekanizma infeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar hastalıklarda, lokal inflamasyonda, sıkıntılı solunum sendromunda (ARDS), normal yara iyileşmesinde ve sekonder olarak iskemi - reperfüzyon durumlarında etkilidir. Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlarda, süperoksit radikali oluşumuna yol açabilirler. (45)

Solunum patlamasından sorumlu olan enzim NADPH oksidazdır. Uygun bir uyarı ile fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktifleşir ve indirgenmiş piridin nükleotidlerinden (NADPH) iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir ve böylece iki molekül süperoksit oluşur .



Oluşan süperoksit radikali süperoksit dismutaz reaksiyonu ile bakterisit özellik taşıyan hidrojen perokside dönüşür.



Hidrojen peroksitte bazı metal iyonlarının katalizörlüğünde daha toksik olan hidroksil radikalini verir.

3- Otooksidasyon; Hücre bileşenleri moleküler oksijen varlığında kimyasal olarak stabil olmayıp metabolik şartlar altında az yada çok kendiliğinden okside olabilirler. Kendiliğinden okside olabilen bileşenler;

- Hemoglobin gibi metalloproteinler
- Hormonlar
- Tiyoller
- Doymamış membran lipidleri

4- Oksidan enzimlerin reaksiyonları; Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı reaksiyonlarda oksijenin indirgenmesi ile süperoksit anyonu meydana gelir. Bu enzimlerden bazıları; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz, urat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde, makrofaj, nötrofil, eozinofilde bol miktarda bulunurlar. (46,47)

5. İskemi-reperfüzyon; İskemi sonrası reperfüzyon dokularda hasara yol açabilir. Eğer aerobik metabolizma için oksijen desteği yetersiz ise, yüksek enerjili fosfor bileşiklerinden (ATP) oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksjenasyonda hipoksantin ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksjenasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. Bu reaksiyon süperoksit üreten bir süreçtir ve aşağıdaki durumlarda görülebilir (48).

- Bazı damar tıkanması tabloları (Myokard infarktüsü, felç)
- Mikrosirkülasyon bozukluğu (Diyabet)
- Bütün hipoksi halleri
- Şok
- Cerrahi müdahale bölgesindeki kansızlık veya damarların klemplenmesi
- Organ transplantasyonu
- Akciğer hastalıkları (Sigara kullanımı, amfizem, oksijen toksisitesi, asbestoz)

- İnflamasyon
- Kanser, yaşlanma

6. Prostaglandinler; Prostaglandinler membranların doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşur. İnsan membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi öncülü araşidonik asittir. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonları ile prostaglandinler oluşurken lipooksijenaz ile katalizlenen oksidasyonu ile lökotrienler oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşmaktadır.

B. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları:

1. Hava kirliliği
2. Sigara dumanı
3. Kimyasal maddeler
4. Antineoplastik ilaçlar
5. Glutation tüketen ilaçlar
6. Radyasyon
7. Stres
8. Alkol
9. Çoklu doymamış yağ asitleri
10. Yüksek kalorili diyet
11. Aşırı demir ve bakır alınması

2.4.3. Serbest Radikallerin Etkileri

2.4.3.1. Proteinlere etkileri

Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir ve nörotransmitter, enzim ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (42).

2.5.3.2. Nükleik asitlere etkileri

İyonize edici radyasyona maruz kalınmasıyla oluşan serbest oksijen radikalleri DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona

girer. Aktif olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve aynı zamanda hücre ölümüne neden olabilir. Bu yüzden DNA, serbest oksijen radikallerinin kolay zarar verdiği önemli bir hedeftir (43,49).

2.5.3.3. Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diabetin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yine diabet ve komplikasyonları, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, psöriazis ve Behçet gibi çeşitli deri, kas ve göz hastalıklarında serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir.

2.5.3.4. Membran lipidleri üzerine etkileri

Biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest oksijen radikalının etkisiyle membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirinin metilen (CH₂) grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Böylece yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali reaktif bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikali molekülleri oksijenle etkileşerek lipid peroksil radikallerini oluşturur. Lipid peroksid radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini de etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksidlerine dönüşürler (50,51).

2.5.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

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

engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler.

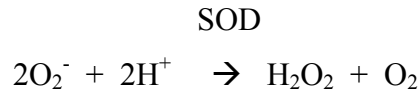
Endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

2.5.4.1. Endojen antioksidanlar

A.Enzimatik Antioksidanlar

1. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD, E.C.1.15.1.1); oksijen tüketen tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan metalloproteinlerden olup ilk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır. Bu enzim süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (40).



Bu reaksiyon spontan olarak da meydana gelebilir. Fakat SOD ile katalizlendiği zaman reaksiyon hızı 4000 kat artar. SOD bir grup metalloenzim olup iki tipi vardır; SOD-1, Cu-Zn SOD stoplazmada bulunur. SOD-2, Mn SOD mitokondride bulunur.

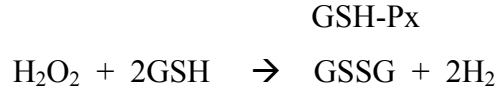
Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. SOD aktivitesi oksijen kullanımı yüksek olan dokularda artmaktadır. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından süperoksit anyonu üretimi artmasına rağmen SOD sayesinde intrasellüler süperoksit seviyesi düşük tutulur. Süperoksit dismutaz enziminin hücre dışı aktivitesi oldukça düşüktür.

Süperoksit dismutaz fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde görev alır. Granülosit fonksiyonu için önemli bir enzimdir. Süperoksit dismutaz enzimleri hücreyi özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucu özellik göstermektedir (52).

2.Glutatyon peroksidaz

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px, EC.1.11.1.9.); hidrojen peroksit (H₂O₂) ve organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara

karşı korur. Memeli eritrositlerinde GSH-Px enziminin varlığı 1957'de Mills tarafından gösterilmiştir. Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı yapıda GSH-Px bulunmaktadır. Selenyuma bağımlı GSH-Px, H₂O₂ ve organik hidroperoksitlerin glutatyon tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetramerik 4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (51,53).

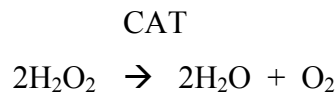


Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesi sırasında oksitlenen GSH, başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH ve GSH-Px enzimi yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamlılığı sağlanır.

Glutatyon peroksidaz, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesi engeller. Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Glutatyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (54).

3.Katalaz

Katalaz (CAT, H₂O₂ Oxidoreductase, EC 1.11.1.6), bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemik iliği, karaciğer peroksisomları ve diğer dokuların subsellüler organellerinin iç kısmında bulunur. Katalaz, aktif merkezinde 4 hem grubu içeren tetramerik yapıya sahip bir hemoproteindir. CAT'ın görevi; hidrojen peroksidi, oksijen ve suya parçalamaktır. CAT peroksidaz aktivitesinin yanısıra, bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak diğerinde oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanılabilir (55).



Katalazın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksit metil ve etil hidroperoksidler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksidleri ise etkilemez (42).

B. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

1. C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini, Suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur.

E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur.

C vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin bakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C vitamini, organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgen (redüktan) olarak görev yapmaktadır. Prokollajenin yapısında yer alan lizin ve prolinin hidroksilasyonundan sorumlu enzim olan protokollajen hidroksilazın yapısında C vitamini kofaktör olarak görev yapar. Bu hidroksilasyon reaksiyonu olmaz ise kollajen fibrilleri arasında çapraz bağlantılar oluşmayacak ve kollajen dokunun bütünlüğü bozulacaktır.

Askorbik asit suda çözünen süperoksit (O_2^-), single oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$) ve hidroksil radikalleri (OH) ile direkt olarak reaksiyona giren zincir kıran bir antioksidandır.

Hidroksil radikalleri (OH) üretimine katkıda bulunur. Bu özelliğinden dolayı askorbik asit serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir pro-oksidan olarak değerlendirilir. Fakat bu etkisi sadece düşük konsantrasyonlarda görülmekte olup daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki göstermektedir (56).

2. A Vitamini (Beta Karoten)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (57,58).

3. E Vitamini (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi serbest oksijen radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (56).

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipid yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (59,60).

4. Polifenoller/Flavanoidler :

5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

6. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin ferro-oksidadz aktivitesine sahiptir. Ferro demiri (Fe^{+2}) ferri demire (Fe^{+3}) okside ederek fenton reaksiyonunu, hidroksil radikali oluşumunu ve bu şekilde demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

7. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40 - 60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlar. Pek çok serbest radikali plazmadan temizler. C vitaminin oksidasyonunu engeller.

9. Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Süperoksit ve hidroksil radikallerini toplama görevine sahiptir.

10. Melatonin

Kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik etkili güçlü bir antioksidandır. Serbest OH radikalini ortadan kaldıran bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Antioksidan etkisi ile kanserin ilerleme ve gelişme safhalarını geciktirir

11. Glutation (GSH)

Karaciğerde glutamikasit, sistein ve glisinden sentezlenen, suda çözünen antioksidandır. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur.

12. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL):

HDL kolesterol, süperoksit ve hidroksil radikallerinin üretimini önleyerek koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etki gösterir.

13. Ferritin:

Demiri depolayan antioksidan etkili bir plazma proteinidir.

14. Mannitol:

Ortamdaki OH radikalini toplayarak temizleyen antioksidan etkili bir maddedir. Beyin ödeminin tedavisinde sık kullanılır.

15. Ubikinon (Koenzim Q):

Mitokondriyal ETZ'nde elektron taşınmasında görev alan benzokinon türevi bir koenzimdir.

16. Allopurinol/Oksipurinol:

Ksantin oksidaz enzimini inhibe edip, doğrudan hidroksil radikali ve hipoklorit radikalini azaltıcı olarak etki eder.

17. Sistein/Asetilsistein

Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.

18. Haptoglobin

Plazmadaki serbest hemoglobini bağlayan bir akut faz reaktanıdır.

19. Adenozin

Adenozin trifosfat (ATP)'in bileşiminde yer alan bir pürin nükleozitidir.

20. Hemopeksin

Hemoglobin hem ve globine parçalandıktan sonra sadece hem grubunu bağlayan bir proteindir.

21. Lipoik asit

Vitamin benzeri antioksidan etkili bir bileşiktir. Diyabetik nöropatide ve Alzheimer hastalığında beyin fonksiyonlarının korunmasında faydalı olduğu belirtilmektedir.

22. Histidin

Bazik etkili yarı esansiyel bir amino asittir.

23. Selenyum

Antioksidan etkili bir enzim olan glutation peroksidazın yapısında yer alan bir eser elementtir.

24. Sitokinler

Hücreler arası iletişimde rol oynayan, immün sistem hücreleri tarafından salınan, enflamasyon ve immünitinin hemen her fazında etkili olan protein yapısında maddelerdir. Sitokinler, başta katalaz olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler. Ancak proteolitik enzimleri de aktive ettikleri için zararlı da olabilirler.

2.5.4.2. Eksojen antioksidanlar

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox- C, asetilsistein, mannitol, adenzin gibi

2.5.4.3. Antioksidan etki mekanizmaları

A. Toplayıcı (scavenging) etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

B. Bastırıcı (quencher) etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

C. Onarıcı (repair) etki:

D. Zincir kırıcı (Chain breaking) etki: Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler (42,61).

2.6. Total Antioksidan Kapasite (TAS)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (62).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (63,64).

2.7.TOS

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidative-antioksidative dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri; TOS olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri toksiktir ve hücrenin lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerine zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir

2.8.Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (74,75).

$$OSI=(TOS/TAS).AUXfaktör$$

2.9.Prolidaz

Prolidaz, EC 3.4.13.9. iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D olarak bilinen hidrolazlar sınıfında bulunan bir enzimdir. Prolidaz, mikroorganizmalarda ve birçok memeli dokusunda yaygın dağılım gösterir. Doğal enzim sitoplazmik, homodimerik bir

metalloenzimdir. Mn^{+2} ye ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arginin ve anyonik amino asit artıklarının bulunması gerekir. Mn^{+2} ile prolidaz aktivitesi 5-10 kat artmaktadır. Bilinen tüm proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktiviteye sahiptirler (65).

2.9.1.Prolidaz Geni

Prolidaz geni, insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalize olup (19p13.2 bölgesi), sembolü PEPD 'dir (66).

Prolidaz 2 izoenzimden oluşur; prolidaz I ve II. bunlar substrat spesifitesi ve bazı biyokimyasal özellikler yönünden birbirinden farklılık göstermektedir. Prolidaz I tüm insan dokularında bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, prolidaz I 'in tüm iminopeptidlerle reaksiyona girmesine rağmen glisin-prolin (gly-pro) dipeptidini tercih ettiği bulunmuştur.

Prolidaz I'in molekül ağırlığının 112 kilodalton (kDa) olduğu ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluştuğu (56 kDa) bulunmuştur. Prolidaz II 'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa olduğu ve birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) oluştuğu gözlenmiştir (67).

Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol almaktadır (68).

2.9.2. Prolidaz İnhibitörleri Ve Aktivatörleri

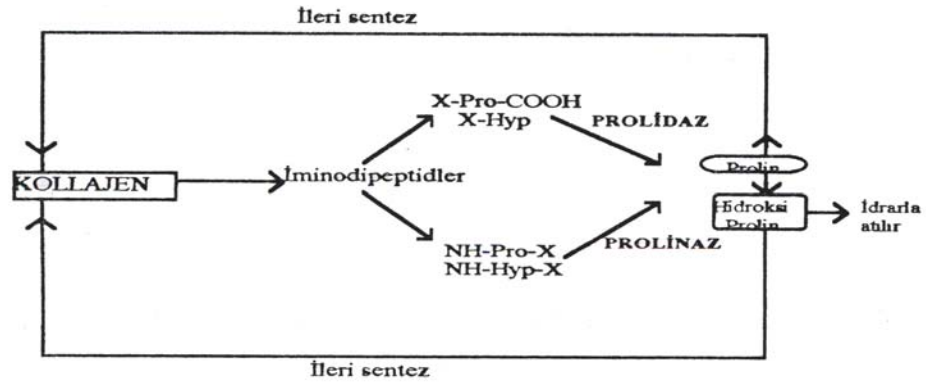
Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan Mn^{+2} iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar domuz böbrek prolidazı üzerinde 1957 yılında yapılmıştır. Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Ag^{+1} , Hg^{+2} , Pb^{+2} ve Pt^{+4} iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur. Ortalama 0,001–0,0004M aralığındaki konsantrasyonlarda glutasyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağlandığı ancak glutasyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur (69,70).

2.9.3. Prolidazın Kollajen Yapım Ve Yıkımında Önemi

Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amniyon ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne

etkili enzim orijinal kollajen molekülünün %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmak yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük peptitler veya serbest amniyon asitlere yıkılmaktadır.. Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa – Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-terminalinde amniyon asidi prolin veya hidroksiprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (70).

Kollajen dokudaki amniyon asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır. Enzim için substrat kaynağı kollajen olup iminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil -6).



Şekil.4. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri (Myara 1984) (71)

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar.. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi amniyon asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi

saptanamaz. İminopeptidüri, aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat İminopeptidüri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir.

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır. İdrara salınan peptidler prolidaz için substrat olarak görev yaparlar. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif olarak kalıtsaldır. Prolidaz geni başka bir kalıtsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz enzimi uzun zamandan beri bilinmesine rağmen önemi son yıllarda eksikliği çalışmalarıyla iyice anlaşılmıştır. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (72).

2.9.4. Prolidaz Aktivite Düzeyinin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler

Alparlan ve arkadaşları 1993 yılında viral hepatit, kronik aktif hepatit ve sirozlu hastaların serum prolidaz aktivitesini Chinard metoduyla ölçmüşlerdir. Bu hastaların serum prolidaz aktiviteleri bu metotla ölçülmüş ve değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Mustafa Gültepe ve arkadaşları prolidaz aktivitesi ölçüm yönteminin mutlak aktiviteyi yansıtmadığını araştırmışlar. Yöntemdeki mangan iyonları ile yapılan aktivasyon işleminin proteinlerin çöktürülmesi ve okuma basamaklarını incelemişler. Mangan içeren aktive edici reaktifin inkübasyon süresince stabil kalmadığını ve derişiminin enzim aktivasyonu için uygun olmadığını düşünmüşler. Bu nedenlerle, fotometrik yöntemin mangan derişimleri, ön inkübasyon solüsyonunun pH'sını en uygun hale getirmişler.

2.9.5. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar. Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulunduran bileşiklerin hızlı hidrolizini

katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır.

Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi aminoasitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır (72).

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormallik sendromuyla sonuçlanır. Etkilenen bölümler idrara aşırı miktarda iminopeptid salgırlar ve bu peptidler prolidaz için substrat olarak görev yaparlar. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif özellik olarak kalıtımsaldır (73).

Prolidaz geni başka bir kalıtımsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz açlığı kronik deri ülseri tekrarlanan enfeksiyonlar zihinsel engelli splenomegali karakteristik bir yüz görünümü (örneğin zayıf saçlar yassı burun düz alın kalın dudaklar hipertelarizm) gibi çeşitli klinik bulgularla bağlantılıdır.. İlk defa 1968 yılında Goadma tarafından tanımlandı. Powell ve arkadaşları prolidaz eksikliği olduğunu gösterdi.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ameliyathanesinde elektif operasyon planlanan ve fiziksel durumu ASA I/II olan 18-60 yaş arası 90 hasta çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Fakültemiz etik kurulunun onayı alındıktan sonra, çalışmaya alınacak hastalara operasyondan bir gün önce preoperatif vizit yapılarak sözlü ve yazılı onamları alındı. Hastalar her grupta 20 kişi olacak şekilde kapalı zarf tekniği ile randomize edilerek Grup 1 (%6 HES), Grup 2 (GELATİNE) ve Grup 3 (Serum fizyolojik) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

3.1. Çalışma dışı bırakma kriterleri

Elektif olmayanlar, koagülopatisi, lomber bölgede enfeksiyonu, anatomik deformitesi olanlar, kronik madde bağımlısı olanlar, %6 HES'e ve/veya GELATİNE alerjisi olanlar ve herhangi bir nedenle kooperasyon kurulamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Preoperatif hazırlık

Premedikasyon uygulanmayarak ameliyathaneye alınan hastalara Datex Ohmeda S/5 anestezi cihazı monitörü kullanılarak; EKG ile kalp atım hızı, non-invaziv kan basıncı, pulse oksimetre ile transdermal periferik oksijen saturasyon monitorizasyonu yapıldı. Genel anestezi için her türlü malzeme ve anestezi cihazı hazır hale getirildi.

3.3. Demografik bilgiler

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo değerleri, BMI skoru, sigara öyküsü ve ek patolojileri sorgulanarak kayıt altına alındı. Ayrıca operasyonun adı, motor blok sonlanma süresi, operasyon süreleri kaydedildi.

Tablo 4. Gruplar arasındaki demografik veriler

	%6HES (n=20)	Gelatine (n=20)	İzotonik (n=20)
Yaş(yıl)	44,3	45.6	40.04
Cinsiyet(K/E)	1.3	1.4	1.15
Boy(cm)	164	162	166
Kilo(kg)	69	70.1	67
İlaç Kullanımı(+/-)	0.35	0.3	0.2
Sigara(var/yok)	1.4	2.05	1.6
Ek hastalık(var/yok)	0.5	0.41	0.63

3.4. Peroperatif işlemler

Hastalara 20 G kanül ile sol el dorsal yüzünden periferik damar yolu kanülasyonu yapıldı.

Hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı;

I. gruba: Kolloid sıvı(%6 hes) 500ml/15dk. gidecek şekilde operasyondan 15dk önce verildi.

II .gruba: Kolloid sıvı (gelatin) 500ml/ 15dk gidecek şekilde operasyondan 15dk önce verildi.

III. gruba: Kristaloit sıvı (izotonik) 500ml/15dk gidecek şekilde operasyondan 15dk önce verildi.

Hastalar yapılacak işlemler hakkında bilgilendirilerek uygulamaya başlandı.

Spinal anestezi öncesinde hastaların bazal kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), transdermal periferik oksijen satürasyonu (SpO2) monitörize edilerek kaydedildi. Hastalara spinal anestezi uygulaması için lateral dekübit pozisyonu verildi. Lomber bölge antiseptik solüsyon ile temizlenerek örtüldü. Tüm hastalara 2ml %2'lik lidokain ile lokal anestezi uygulandıktan sonra 22 G spinal iğne ile L3-L4 aralığından girilerek serbest BOS akışı görüldükten sonra 3 ml (15mg) Heavy Marcaine (Bupivakain hidroklorür 5,0 mg/ml, Dekstroz monohidrat 80 mg/ml) subaraknoid aralığa verildi. İşlem bitiminde hastaya supin pozisyonu verilerek baş tarafı yükseltildi. Hastaların sensorial blok düzeyi "Pinprick" testi ile kontrol edildi. Blok T10 seviyesine ulaştıktan sonra operasyona başlandı.

3.5. Kan örneği alma

Hastalardan spinal anestezi öncesinde ve operasyonun bitiminde venöz kan örnekleri enjektörle alındıktan sonra biyokimya tüplerine konularak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Alınan kanlar mikrobiyoloji laboratuvarında 15 dakika 5000 devirde santrifüj edilip serum kısmı ependorf tüplere konularak -20 C derecede derin dondurucuda saklandı. Yeterli sayıda numune elde edildikten sonra serumlar çözüldü. Her bir grupta 40'ar numune elde edildikten sonra serumlarda Prolidaz, TAS, TOS, OSİ seviyelerine bakıldı.

3.6. Operasyon sonrası işlemler

Operasyon sonrası ilk 30 dakikalık dönem boyunca 10. 20. ve 30. dakikalarda hastaların kalp atım hızları (KAH), ortalama arter basınçları (OAB), transdermal periferik oksijen saturasyonları(SpO₂), Ramsey sedasyon skorları, duyuşal blok seviyeleri ve hipotansiyon, bradikardi, bulantı, kusma gibi yan etkileri kaydedildi.

OAB'ın 50 mmHg'nın altındaki değerleri hipotansiyon, KAH'nın da 50 atım/dk.'nin altındaki değerleri bradikardi olarak değerlendirildi. Hipotansiyon geliştiginde 5 mg efedrin, bradikardi geliştiginde ise iv yoldan 0,5 mg atropin yapılması planlandı. Desaturasyon sınırı ise SPO₂ %95'in altı olarak kabul edildi. SPO₂ %95'in altındaki hastalara maske ile 2lt/dk. oksijen verildi.

Ayrıca hastalarda operasyon sonrası ağrı başlama süreleri ile operasyon sonrası ilk 24 saat içindeki toplam analjezik tüketimleri incelendi. Ağrı değerlendirilmesinde 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde, çizginin en solunun ağrısızlığı, çizginin en sağının ise dayanılmayacak kadar şiddetli ağrıyı gösterdiği ve olguların bu çizgi üzerinde ağrısının yerini belirlediği VAS(Visual Analog Skala) skoru kullanıldı. Operasyon sonrası ağrı skoru VAS≥ 4 olan olgulara ek analjezik olarak i.v. 20 mg 2x1 tenoksikam uygulandı. Ek analjezik dozu kaydedildi.

Tablo 3. VAS(Vizüal Analog Skala) ağrı skalası.

0.....5.....10		
Ağrı yok	Orta derecede ağrı	En şiddetli ağrı

3. 7. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11. 5 versiyonu kullanılmıştır. Sayısal değerlerin gruplar arası analizinde Mann Whitney-U testi, grup içinde zamana göre değişimlerinin analizinde repeated measures

ANOVA testi kullanılmıştır. Nominal değerler Ki- Kare testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Aksi belirtilmedikçe tım bulgular ortalama \pm Standart Deviasyon (Ortalama \pm SD) ya da hasta sayısı (n,%) olarak belirtilmiştir.

4. BULGULAR

4. 1. Demografik veriler

Gruplar arasında, yař, cinsiyet, boy, kilo, BMI gibi demografik özellikler, operasyon sūreleri ve ASA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$, Tablo 4).

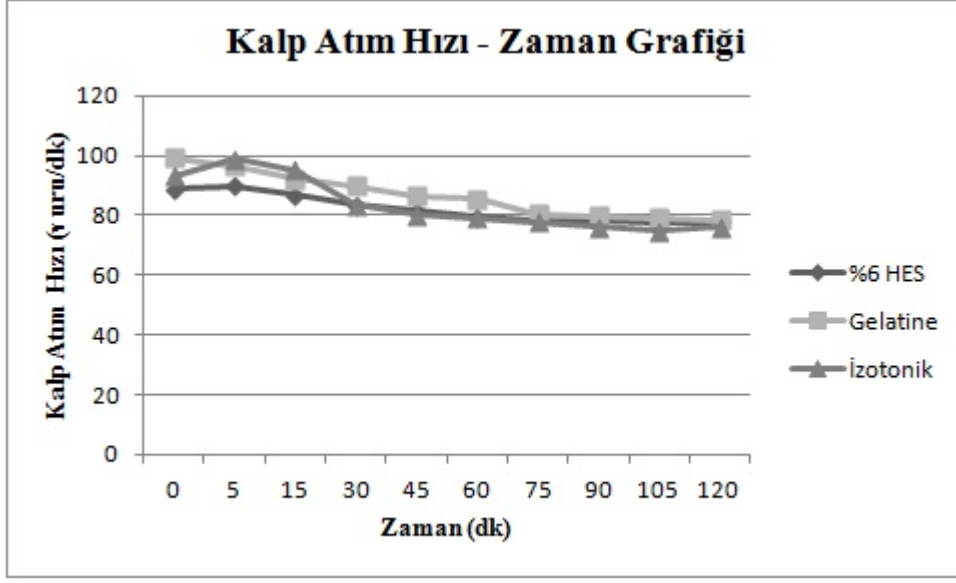
Tablo 4. Gruplar arasındaki demografik veriler

	%6HES (n=20)	Gelatine (n=20)	İzotonik (n=20)
Yaş(yıl)	44,3	45.6	40.04
Cinsiyet(K/E)	1.3	1.4	1.15
Boy(cm)	164	162	166
Kilo(kg)	69	70.1	67
İlaç Kullanımı(+/-)	0.35	0.3	0.2
Sigara(var/yok)	1.4	2.05	1.6
Ek hastalık(var/yok)	0.5	0.41	0.63

4. 2. Hemodinamik Veriler

4. 2. 1. Kalp Atım Hızı (KAH)

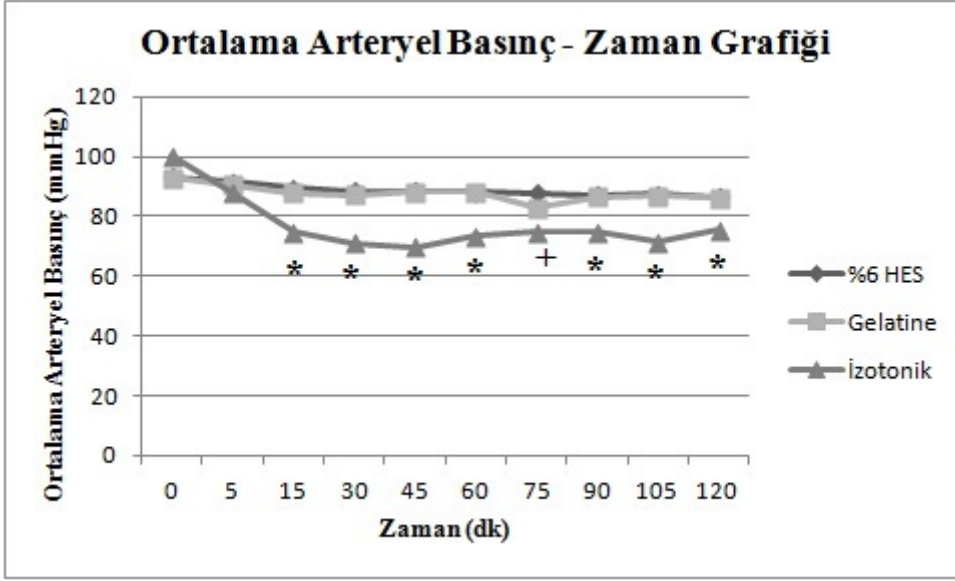
Gruplar arası hastaların KAH değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı bir azalma veya artma tespit edilmemiştir. Her t grupta da operasyon başındaki KAH değerleri operasyon başladıktan sonra azalma gōstermiřtir. Bu azalma hemodinamik açıdan herhangi bir problem oluşturmamaktadır.



Grafik.1 Kalp Atım Hızı-Zaman Grafiği

4.2. 2. Ortalama Kan Basıncı

Gruplar arası hastaların OAB değerlerinin karşılaştırılmasında her üç grupta düşüşler kaydedilmiştir. İzotonik grubunda diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir. %6 HES ve GELATİNE gruplarındaki düşüşler hemodinamiyi İzotonikteki kadar bozmamıştır. Ancak 75. dakika değerlerine bakıldığında İzotonik ve Gelatine arasındaki değerler istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır, %6 HES ile İzotonik arasındaki anlamlı fark tespit edilmiştir. Gruplar OAB açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olan zaman aralıkları ($p < 0,05$) ile gösterilmiştir.



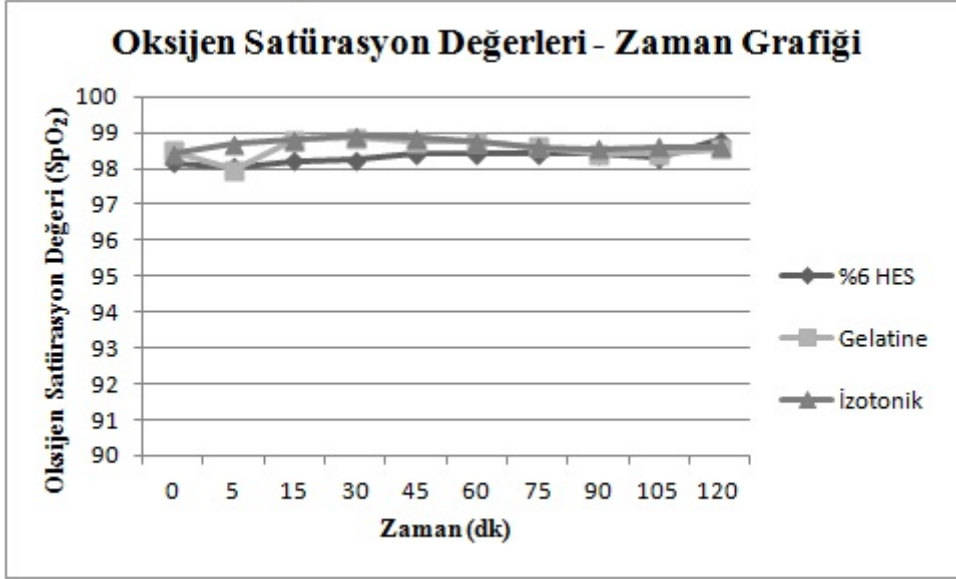
Grafik 2. Grupların ölçüm aralıklarında Ortalama Arteriyel Basınç değişiklikleri

* Gruplar OAB açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olan zaman aralıkları ($p < 0,05$).

+ Gruplar OAB açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında izotonikle %6 HES arasında istatistiksel olarak anlamlıdır. İzotonikle Gelatine arasında anlamlı fark görülmemiştir

1. 2. 3. Oksijen Satürasyon Değerleri

Gruplar arası hastaların SPO2 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı bir azalma veya artma tespit edilmemiştir. Her üç grupta da operasyon başındaki SPO2 değerleri operasyon başladıktan sonrada herhangi bir herhangi bir değişiklik göstermeyerek operasyonun sonuna kadar aynı şekilde devam etmiştir.



Grafik.3 Grupların ölçüm aralıklarında SpO₂ değişiklikleri

Tablo 5. İZOTONİK grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

	PREOP	POSTOP	P
TAS (mmol TroloksEqv./L)	1,2596±,25422	1,0695±,128*	P< 0,05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	12,9350±3,74	20,7145±8,345*	P< 0,05
OSI (AU)	1,0568±,351	1,9203±,687*	P< 0,05
Prolidaz(U/L)	666,7018 ±28,09	688,0806±12,05	P< 0,05

*Bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05). Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye **TOS:** Total Oksidan Seviye **OSI:** Oksidatif Stres İndeksi

İzotonik Grubu Hastaların; TAS değerleri karşılaştırıldığında postop değerlerinde preop değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi. TOS değerleri karşılaştırıldığında postop değerlerinde preop değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edildi. OSİ değerleri karşılaştırıldığında postop değerlerinde preop değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edildi. Prolidaz değerlerinde ise istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. (p<0.05)

Tablo 6. GELATİNE grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerler

	PREOP	POSTOP	P
TAS (mmol TroloksEqv./L)	1,1883±0,23051	1,0171±,17117*	P< 0,05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	13,7219±4,57968	10,2325±2,91689*	P< 0,05
OSI (AU)	1,1968±,43973	1,0088±,23541	P> 0,05
Prolidaz (U/L)	666,8659±24,89581	662,8201±40,23738	P> 0,05

* Bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05). Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye **TOS:** Total Oksidan Seviye **OSI:** Oksidatif Stres İndeksi

Gelatine Grubu Hastaların TAS değerleri karşılaştırıldığında postop değerlerinde preop değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi. TOS değerleri karşılaştırıldığında postop değerlerinde preop değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi. OSİ değerleri karşılaştırıldığında postop değerlerinde preop değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Prolidaz değerlerinde ise istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. (p<0.05)

Tablo 7. %6 HES grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri.

	PREOP	POSTOP	P
TAS (mmol TroloksEqv./L)	1,0828±,18974	1,0069±,19542*	P< 0,05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	11,3280±4,55549	14,9645±2,95614*	P< 0,05
OSI (AU)	1,0745±,49688	1,5442±,41860*	P< 0,05
Prolidaz (U/L)	664,907±27,89397	672,660±38,53753	P> 0,05

* Bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05). Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye **TOS:** Total Oksidan Seviye **OSI:** Oksidatif Stres İndeksi

HES Grubu Hastaların; TAS değerleri karşılaştırıldığında postop değerlerinde preop değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi. TOS değerleri karşılaştırıldığında postop değerlerinde preop değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edildi. OSI değerleri karşılaştırıldığında postop değerlerinde preop değere göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi. Prolidaz değerlerinde ise istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. (p<0.05)

Tablo 8. PREOP grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

	%6 HES	GELATİNE	İZOTONİK	P
TAS (mmol TroloksEqv./L)	1,0828±0,189	1,1883±0,230	1,2596±,254	P> 0,05
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	11,3280±4,555*	13,7219±4,579*	12,93±3,747*	P> 0,05
OSI (AU)	1,0745±0,496*	1,1968±0,439*	1,0568±,351*	P> 0,05
Prolidaz(U/L)	664,907±27,893	666,8659±24,89	666,70±28	P> 0,05

* Bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05). Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye **TOS:** Total Oksidan Seviye **OSI:** Oksidatif Stres İndeksi
P : Gruplar arası istatistik değerleri.

Preoperatif olarak; İzotonik, Gelatine ve HES gruplarında TAS, TOS ve OSI değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı olarak bulunmamıştır. Prolidaz değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı olarak bulunmamıştır.

Tablo 9. POSTOP grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri.

	% 6 HES	GELATİNE	İZOTONİK	P
TAS (mmol TroloksEqv./L)	1,0069±0,19	1,0171±0,171	1,0695±0,128	P > 0,05
TOS (µmol* H ₂ O ₂ Eqv./L)	14,9645±2,95*	10,2325±2,91*	20,7145±8,345*	P < 0,05
OSI (AU)	1,5442±0,41*	1,0088±0,23*	1,9203±0,687*	P < 0,05
Prolidaz (U/L)	672,660±38,53	662,8201±40,23	688,0806±12,05	P > 0,05

*Bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05). Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye **TOS:** Total Oksidan Seviye **OSI:** Oksidatif Stres İndeksi.

P : Gruplar arası istatistik değerleri.

P1 : İzotonik Gelatin ve HES'e göre istatistiki değerleri

P2 : Gelatinin HES'e göre istatistiki değerleri

Postop TAS değerlerine bakıldığında istatistiki olarak gruplar arasında herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. TOS değerlerinde ise İzotonik grubu heriki gruba göre istatistiki olarak anlamlı yükselmiştir, HES grubunda Gelatine grubuna göre anlamlı olarak yükselmiştir. OSI değerlerine bakıldığında yine İzotonik grubu diğer iki gruba göre istatistiki olarak anlamlı olarak yükselmiştir. HES grubunda Gelatine grubuna göre istatistiki olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Prolidaz değerlerinde ise gruplar arasında istatistiki olarak herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

5. TARTIŞMA.

Spinal anestezi günümüzde yaygın kullanılan ancak çeşitli yan etkileri olabilen vazgeçilemesi zor bir anestezi uygulamasıdır. Bu sıkıntılarının en önemlilerinden biri hemodinamik stabilizasyonun hastalarda sağlanamamasıdır. Hemodinamik stabilizasyonun sağlanabilmesi amacıyla hastalara sıvı yüklemesi yaygın olarak yapılmaktadır. Sıvı yüklemesinin nasıl ve hangi sıvılarla yapılacağı hususunda herhangi bir konsensüs oluşmuş değildir. Bu çalışmada hastalara preoperatif olarak kolloid sıvılar (%6 HES ve GELATİNE) ve kristaloid sıvı olarak İzotonik verildi. Hemodinamik parametrelere bakıldı. Hemodinamik açıdan en önemli parametre olan ortaklama kan basıncı değerlerine bakıldı. Kolloid sıvı verilenlerde hemodinaminin, kristaloid (izotonik) verilen gruba göre daha stabil kaldığı gözlemlendi. Bu gözlem OAB (ortalama arteriyel kan basıncı) değerleri hesaplanarak istatistiki olarak anlamlı olarak tespit edildi. Kolloidlerin kendi aralarında hemodinamik veriler açısından anlamlı bir fark olmadığında istatistiki olarak tespit edildi.

Hastalarda cerrahi stresin neden olabileceği doku hasarı ve oksidatif durumda TAS, TOS, OSİ, Prolidaz bakılarak değerlendirildi. Hastalardan preoperatif ve postoperatif olarak kan numuneleri alındı. Bu numuneler biyokimya tüplerine konularak TAS, TOS, OSİ ve prolidaz bakılmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi. Numuneler biriktirilip yeterli sayıya ulaşıncaya toplu olarak değerlendirildi. Biyokimyasal veriler değerlendirildiğinde oksidatif durum yönünden kolloidlerden GELATİNE' in İzotonik ve % 6 HES' e göre Oksidatif durum açısından daha tercih edilebilir olduğunu bize göstermiştir.

GELATİNEin hemodinamiyi korumadaki rolü ve antioksidan özelliği yanında ekonomik olarak uygun olması sıvıyı spinal anestezide daha fazla kullanılabilir hale getireceğini düşünmekteyiz. Ancak GELATİNE'le ilgili olarak yeterli miktarda çalışma mevcut değildir. Yapılacak çalışmalarla bu durumun dahada netlik kazanacağını düşünmekteyiz.

Prolidaz açısından ise gruplar arasında preop ve postop değerler açısından anlamlı farklar tespit edilememiştir. Bu husustada çalışmalar yeterli düzeyde değildir, daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Karşılıklı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada epidural anestezi altında transüretral prostat ve mesane rezeksiyonu geçirecek olan hastalarda %6 HES, modifiye jelatin ve %0.9NaCl'ün hemodinami üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Sonuçta %6HES ve

modifiye jelatin'in hemodinamik stabiliteyi sağlamada İzotoniğe göre daha etkili olduğunu bulmuşlardır (76).

Husaini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektif sezaryen ameliyatı geçirecek olan hasta grubunda bir gruba Ringer laktat (RL) solüsyonu uygulanmış, diğer gruba prehidrasyon uygulanmamıştır. Her iki grubada spinal anesteziyi takiben profilaktik efedrin infüzyonu başlanmıştır. İki grup arasında efedrin ihtiyacı veya hipotansiyon sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır(77).

Vercauteren ve arkadaşlarının elektif sezaryenlerde yaptıkları çalışmalarda ise %6 HES ve RL kombinasyonun spinal anestezinin indüklediği hipotansiyonu önlemede kristaloid-jelatin kombinasyonundan veya HES'in tek başına uygulanmasından daha efektif olduğu sonucuna varmışlardır.(78)

Pengfie Wang ve arkadaşları Hemorajik şoklu farelerde erken akciğer enflamasyonu ve oksidatif stress'i önlediğini iddia etmişler. HES, Kan, R.laktat verilerek pulmoner kapiller kaçak (ödem) bakmışlar. O.A.B 30-40 arası tutulacak şekilde bu sıvılar verilmiş. 3 saat sonra polmoner duruma bakılmış. HES ve Kan verilen gruplarda pulmoner durumu daha iyi bulmuşlar. Kan'ın antioksidan olmadığı MDA'yı artırdığı GSH'ı azalttığını tespit etmişler. HESin antioksidan, kanın antioksidan olmadığı, herikisinde pulmoner inflamatuvar hasarı azalttığı sonucuna varmışlar. (79)

Alessandro Di Filippo ve arkadaşları Deneysel akut akciğer hasarında HES'in koruyucu etkisine bakmışlar; Deneysel akut akciğer hasarında (ALI) HES ringer laktat ve modifiye jelatin preparatlarının hipoksemi, inflamatuvar cevap ve oksidatif stres üzerine etkilerini karşılaştırmışlar. Salin lavajı ile ALI/ARDS modelleri oluşturulan beyaz tavşanlara anestezi verildikten sonra trakeostomi ve damar kateteri açılmış. Randomize olarak bir guruba 25 ml/kg/hr Ringer acetate (group R, n = 7), bir gruba 25 ml/kg/hr modifiye gelatin (group G, n = 7), diğer gruba 25ml/kg/hr hydroxyethyl starch (group S, n = 7) verilmişler. Bütün gruplara PaCO₂ 35 - 45 mm Hg olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulanmış. Akciğer hasarı oluşturulmadan önce ve oluşturulduktan 10, 120 ve 240 dk sonra kan gazı ve hemodinamik değerler kaydedilmiş. Aynı zamanlarda TNF α (tumor necrosis factor-alpha) ve TBARS (thiobarbituric acid-reactive substances) değerleri ölçülmüş. GrupS' de kan PaO₂/FiO₂ oranı diğer gruplardan daha yüksek bulunmuş. GrupS' de plazma TNF α ve TBARS oranları anlamlı olarak diğer gruplardan daha düşük bulunmuş. Sonuç olarak HES

verilen tavşanlarda hipoksemi, inflamtuar cevap ve oksidatif akciğer hasarı ringer laktat ve modifiye jelatin verilenlere göre daha düşük bulmuşlar.(80)

Ming –Che Tsai ve arkadaşları; Farelerde hemorajik şok ve sıvı tedavisinde HES kullanılmasının oksidatif stress üzerine olan etkilerine bakmışlar. Sıvı tedavisi travmatik hemorajik şokta hayati öneme sahiptir, fakat reperfüzyonun reaktif oksijen türevleri ve inflamatuar sitokin oluşturarak multipl organ disfonksiyonuna neden olduğuna inanılıyor. Metod olarak Ratlar kan basıncı 30-40 mmHg olacak şekilde 60 dk boyunca kanatılmış 30. Dk.da hayvanların bir kısmı öldürülmüş. Ratlar üç gruba ayrılmış bir gruba kan verilmiş bir gruba ringer laktat diğer gruba HES verilmiş. Hemorajik şok sonrası nfkb dna aktivitesinde belirgin artma görülmüş ve HES ve kan verilen gruplarda bunun efektif şekilde inhibe edildiğini görmüşler. Kan ve ringer laktat verilen grupta karaciğer, akciğer ve dalakta oksidatif stress artışının yüksek okside redükte glutatyon oranıyla belirginleştiğini görürken HES grubunda bunlar görülmemiş. Hemorajik şok tek başına tüm organlardaki okside redükte glutatyon oranını arttırmıyordu. anti-apoptotic Bcl-2 ve pro-apoptotic Bax proteinlerinin ekspresyonu organa göre değişmekle beraber HES kullanmakla kalpteki hemorajik şokla indüklenmiş Bcl-2/Bax oranının redüksiyonunu önlediğini bulmuşlar. Akut hemorajik şok sonrası HES nfkb aktivasyonunu geri çevirmede, Bcl-2/Bax oranını korumada ve oksidatif stresin önleminde uygun bir solüsyon olduğu sonucuna varmışlar.(81)

Nurten İnan ve arkadaşları; Tavşan iskelet kasında %6 HES'in iskemi reperfüzyon etkilerini araştırmışlar, iki gruba ayırmışlar bir gruba Salin vermişler diğer gruba %6 HES vermişler. Puls oksimetre ve kangazı bakmışlar. Oksidatif stress'i ölçmek için nitrit, nitrat, myeloperoksidaz, glutatyon bakmışlar. Lipid peroksidasyonunu ölçmek için MDA bakılmış. Sonuç olarak; salin verdikleri grupta MPO artmış, HES verdikleri grupta ise myeloperoksidaz seviyeleri azalmış olarak bulunmuş, bu değişiklik istatistiki olarak anlamlı bulunmuş. (82)

Matthew kokotilo ve arkadaşları; İntرالuminal HES kullanımının barsak içeriğini stabil tutmadaki rolüne bakmışlar. Koruma solusyonuna %'de 1,2,5 ve 10'luk HES katmışlar. Oksidatif stress ve morfolojiye bakmışlar. %'de 5 ve 10'luk HES solusyonlarının antioksidan olduklarını tespit etmişler. Bu solusyonlardan en optimalinin ise %'de 5'lik HES olduğunu göstermişlerdir. (83)

Jeniffer L. Exo ve arkadaşları; Ratlarda travmatik beyin hasarına bağlı hemorajik şokta Hextend, Albumin, Ringer laktat ve Salin vererek, hemodinami, sağkalım, nöron ölümüne bakmışlar. Beyin hasarından 90 dakika sonra farelere Ringer laktat, HES, Salin, Albumin vermişler. Hedef ortalama arteriyel basınç 50 mmHg 'de tutulmuş, OAB 70 mmHg olana kadar kan geri verilmiş 7 gün sonra nöronal hasar araştırılmış, Albumin ve HES gruplarında hipokampal nöron ölümü Salin ve Ringer laktat grubuna göre daha az olarak bulunmuş. Sağkalım Albumin verilen grupta yüksek bulunmuş, diğer gruplarda fark görülmemiş. Akut resüsitasyonda Albumin ve HES'in faydalı olduğu sonucunu tespit etmişler. (84)

Pengfie Wang ve arkadaşları; Farelerde hemorajik şok sonrası resüsitasyonda HES'in intestinal cevap ve oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmışlar. Değişik sıvıların hemorajik şok ve intestinal yaralanmadaki etkileri ve etki mekanizmaları araştırılmış. Kanatılan sıçanlarda ortalama arteriyel basınç 30-40 mmHg olacak şekilde her bir guruba Ringer laktat, Kan ve HES verilmiş, 60 dakika takip edilmiş. Üç saat sonra; İntestinal permeabilite, tnfalfa, interlökin6, malonildialdehit (mda) Glutasyon, myeloperoksidaz bakılmış. HES'in dolaşımı sağlama açısından kan kadar etkili olduğu, düşük doz volem gerektirdiği sonucuna varılmış. Bakteriyel intestinal permeabiliteyi azaltmış, glutasyonu artırarak oksidatif stress'i azalttığı gösterilmiş. Antiinflamatuvar etk ile tnfalfa, İL6 seviyelerini azaltmış. Bu etkileri NFKB ve AP-1 transkripsiyonunun down regülasyonu ile oluşturduğu düşünülmektedir. (85)

Sarah McDonald ve arkadaşları; Elektif sezeryan operasyonlarında spinal anestezi sonrası kristalloid veya kolloid yüklemelerinin maternal kardiyak output üzerine değişiklikleri adlı Randomize kontrollü çalışmalarında; Gebelerde anestezi başlangıcında fenilefrinin hızlı kristalloid veya kolloidle birlikte verildiğinde kardiyak outputu (CO) suprasternal dopler akım tekniğiyle ölçmüşler, kolloid yüklemesinin kristalloid yüklemesine göre CO'yu daha fazla sürede yüksek tutup vazopressör ihtiyacını azalttığını savunmuşlardır.

Metod olarak elektif sezeryan olacak 60 hasta spinal anestezi için hazırlandı. Bazal kalp atım hızı, non-invaziv sistolik kanbasıncı (SBP), CO değişiklikleri (düzeltilmiş akım zamanı, stroke volüm ve kontraktiliteyi içerecek şekilde) sol lateral tilt pozisyonunda kaydedildi. Spinal enjeksiyondan hemen sonra hastalara 1Lt HES diğer gruba kristalloid solusyonu vermişler. Bazal SBP değerlerini koruyacak şekilde fenilefrin infüzyonu

başlamışlar. Spinal anestezi yapıldıktan 20 dakika sonra 5 dk aralıklarla CO ölçülmüş. Başlangıç ve takip eden CO ölçümleri, fenilefrin dozları ve maternal ve fetal hemodinamik bulgular gruplar arası karşılaştırılmış. Strok volümü her iki grupta bazale göre yüksekti, düzeltilmiş akım zamanı iki grupta da yüksek bulundu. Gruplar arası herhangi bir zamanda kalp atım hızlarında fark görülmedi ancak zamanla düşüş gözlemlendi. Gruplar arası spinal anestezi başlangıcından doğuma kadar toplam fenilefrin dozlarında fark görülmedi.

Sonuç olarak elektif sezeryan operasyonlarında kolloidlerin kristalloidler üzerine fenilefrin infüzyonuyla beraber kullanılmasının herhangi bir avantajı olmadığını göstermişlerdir. (86)

Perumal Tamilselvan ve arkadaşları; Planlanmış sezeryanlarda kristalloid ve kolloid önyüklemelerinin gebelerde kardiyak output üzerine etkileri isimli bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmalarında 3 farklı önyükleme rejiminin spinal anestezi öncesi ve sonrası suprasternal dopler yöntemiyle kardiyak output ve düzeltilmiş akım zamanına (intravasküler volüm ölçülmesi) bakmışlar. Kolloidlerin kristalloidlerle karşılaştırıldığında CO'da artış, hipotansiyon sıklığında azalma gösterebileceği hipotezinde bulunmuşlardır. 60 hasta 3 gruba ayrılarak elektif sezeryan operasyonuna hazırlandı. Bazal kalp atım hızı, CO, ve düzeltilmiş akım zamanı (FTc) kaydedildi. Gruplara 15 dk boyunca 1.5 lt kristalloid, diğer gruba 0.5 lt %6 HES, üçüncü gruba ise 1lt %6 HES önyüklemesi yapmışlar. 30 dk sonra Lateral tilt pozisyonunda 12.5mg hiperbarik bupivacainle spinal anestezi uygulamışlar. Cerrahi başlayana kadar her 5 dakikada bir kanbasıncı değerlerini kaydetmişler. Sonuçta gruplar arası hasta KAH, OAB, kord kangazı sonuçlarının benzer olduğunu görmüşler. Önyükleme sonrası bütün gruplarda CO ve FTC azalırken sadece HES 1lt grubunda spinal anestezi sonrası bu düzeylerin korunduğu görülmüş. Hipotansiyon sıklığı ve efedrin dozları açısından gruplar arası fark görülmemiş. Tartışma: Sıvı yüklemesi sonrası özellikle HES 1 lt'de CO ve FTC yükselirken hipotansiyon yine görülmüş. Bu sonuçlar spinal anestezi sonrası sıvı önyüklemesinin CO'yu artırdığını ancak arteriel kan basıncının düşüşünü kompanse edemediği sonucuna varmışlardır. (87)

Sahar M. Siddik-Sayyid ve arkadaşları; Elektif sezeryan operasyonlarında spinal anestezi öncesi kolloid sıvı yüklemesinin spinal anestezi sonrası yüklemeye karşılaştırılması isimli bir çalışma yapmışlar. Çalışmalarında kristalloidlerin aksine kolloid önyüklemesinin eşzamanlı yüklemeye göre spinal anestezi kaynaklı hipotansiyonu azaltabileceği hipotezini savunmuşlar. 178 hastanın bir kısmına spinal anestezi uygulaması öncesi 15-20 dk boyunca

500ml HES önyüklemesi yapmışlar, diğer gruba intratekal enjeksiyondan hemen sonra yükleme yapılmış. Bazal arteriyel kan basıncı değerlerinden %80'den fazla düşme durumunda veya bulantı, kusmayla beraber daha küçük düşüşlerde vazopresör (efedrin veya fenilefrin) verilmiş. Sonuçlar: Gruplar arası hipotansiyon oranları ve verilen vazopresör dozlarında belirgin fark bulunamamış. Önyikleme yapılanların %16'sında, eş zamanlı yükleme yapılanların %22'sinde ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncının 80 mmHg altı) görülmüş. Bulantı, kusma oranları veya yenidoğan sonuçlarında gruplar arası fark bulunmamış kolloid ön yüklemesi yapılan veya eşzamanlı yükleme yapılan spinal anestezi uygulanan kadınlarda hipotansiyon sıklığında bir fark görememişler. Hipotansiyonu önlemek için bu iki yöntemin tek başına yeterli olmadığını savunmuşlardır. (88)

Wendy H. L. Teoh ve arkadaşları; Kolloid önyüklemesinin ve eşzamanlı yüklemesinin sezeryan operasyonlarında spinal anestezide maternal kardiyak output üzerine etkilerinin karşılaştırılması' adlı çalışmalarında; 40 hasta ASA I-II elektif sezeryan için hazırlanmış. Bir gruba 15 mL/kg HES spinal anestezi öncesi önyikleme, diğer gruba ise intra tekal enjeksiyonla eşzamanlı yükleme yapılmış. Kalp atım hızı, arteriyel kan basıncı, strok volüm ve kardiyak output değerleri bazal ve spinal anestezi sonrası her 10 dk aralıklarla kaydedilmiş. Kanbasıncını korumak için fenilefrin bolusları yapılmış. Sonuçlar: grupların demografik, anestezik ve cerrahi özellikleri benzerdi. Bazal değerler açısından gruplar arası fark yoktu. Grup 1 de spinal anestezi sonrası 5. Dakikada CO ve strok volüm belirgin artmıştı. Bu artış 10. Dakikada devam etmedi. Gruplar arası arteriyel kan basıncı, hipotansiyon sıklığı, fenilefrin ihtiyacı veya neonatal sonuçlar açısından belirgin fark görülmedi. Tartışma: 15 mL/kg HES ile önyikleme yapıp volüm artışı sağlamak belirgin şekilde spinal anestezi sonrası ilk 5 dakikada kardiyak output ve strok volümü arttırırken maternal ve neonatal sonuçlarda herhangi bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. (89)

Sonuç olarak Spinal anestezi altında opere olacak hastalarda preoperatif olarak kolloid sıvı önyüklemesi yapmanın kristaloid sıvı verilmesine göre hemodinamik stabilizasyon açısından anlamlı olduğu, oksidatif durum açısından GELATİNEin daha faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Spinal anestezi uygulamalarında hastalara preoperatif olarak sıvı önyüklemesi yapılması yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada spinal anestezi uygulanan hastalara preoperatif olarak %6 HES, Sıvı Gelatine ve İzotonik mailer verilerek hemodinami üzerine olan etkilerine bakıldı. Aynı zamanda bu sıvıların oksidatif durum ve prolidaz üzerine olan etkilerine bakmak amacıyla hastalardan preoperatif ve postoperatif olarak kan numuneleri alındı. Alınan kan numunelerinde TAS, TOS, OSİ ve Prolidaz değerlerine bakılarak bu değerler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler topluca gözden geçirildiğinde aşağıda sıralanmış olan sonuçlar ortaya çıkmıştır.

1-Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

2-Hemodinamik parametreler açısından ise kolloidlerin kendi aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ancak izotoniğe göre heriki kolloidinde hemodinamiyi daha stabil halde tuttuğu tespit edildi. Bu stabilite OAB değerleri açısından anlamlı olarak tespit edilmiştir. Kalp hızı açısından ise anlamlı fark bulunamamıştır.

3-Oksijen saturasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark ortaya çıkmamıştır.

4- Oksidatif durum açısından bakıldığında Gelatine' nin diğer iki gruptan daha iyi antioksidan özellikte olduğu tespit edilmiştir.

5- Prolidaz değerlerinin her üç grupta değişmediği tespit edildi.

Sonuç olarak Spinal anestezi altında opere olacak hastalarda preoperatif olarak kolloid sıvı önyüklemesi yapmanın kristaloid sıvı verilmesine göre hemodinamik stabilizasyon açısından anlamlı olduğunu söyleyebiliriz. Oksidatif durum açısından gelatinenin daha faydalı olduğu sonucuna varılmıştır. Gelatine'in hemodinamiyi korumadaki rolü ve antioksidan olma özelliği göz önüne alınırsa spinal anestezide daha çok tercih edilebileceğini söyleyebiliriz. Ekonomik açıdan gelatine'nin avantajlı olması diğer bir üstünlük sebebidir. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunda aşıkardır.

7. KAYNAKLAR

- 1 Erdine S. Sinir Blokları. 1. Baskı. Emre Matbaacılık. İstanbul, 1993, s: 9- 10, 49- 80,155
- 2-Collins . JV: Spinal Anesthesia Principles of Anesthesiology. 3 rd ed. Lea and Febiger, Philadelphia, Vol: 2, Sec: 54, 1993, pp: 1445- 1493.
- 3-The CIBA: Collection of Medical Illustration.COBA GEIGY Ltd. Basel, Switzerland,1989
- 4- Kayhan Z: Santral Bloklar. Klinik Anestezi 2. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul, 1997, s: 477- 489
- 5-Atkinson RS, Rushmman GB, Allfedlee J:Spinal Analgesia. In: A Synopsis of Anaesthesia. 11 th ed. Buttrwort Heinemann, Oxford, 1993, Sec:4, Chapter:25: 691- 719
- 6- Morgan E, Maged M: Spinal Epidural and Caudal Blocks. In: Clinical Anesthesiology. 1 st ed. Prentice- Hall Ğnternational Inc, Los Angeles, 1991,Sec: 3, Chapter: 16, pp: 189- 211
- 7-Morgan G. A. , Maged S. M. , Clinical Anesthesiology, Appleton Lange, Los Angeles, 2002, sf220 - 232
- 8- Collins VJ: Lokal anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th. Edition. Collins VJ (ed) Lea &Febiger, Philadelphia 1993, p:1232-1281
- 9- Erdine S. , Rejyonel Anestezi, Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2005, sf 159-179.
- 10- Tucker GT, Mather LE: Properties, absrbbtion and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3 th edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p: 55-95
- 11- De Jong RH: Local anasthetic pharmacology:Regional Anesthesia and Analgesia.1th edition. Brown DL (ed) WB Saunders. Philadelphia, 1996, p-124-142
- 12- Howe JB: Local anesthetics: in Anesthetic Pyssiology and Pharmacology. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone. New York. 1997, p: 83-100
- 13-Marino PL: Colloid and crystalloid resuscitation. In: The ICU book 2nd ed. Williams&Wilkins, 1998; Baltimore:p 228-241.
- 14-Sutin KM, Ruskin KJ, Kaufman BS: İntervenöz fluid therapy in neurologic injury. Crit Care Clin 1992; 8:367.
- 15-Kayaalp SO: (52.konu) Plazma hacmini genişleten solüsyonlar, kan ve plazma ürünleri. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (cilt2) 1992; s 1467-1480, Feryal matbaacılık, Ankara.
- 16-Tonnesen AS: Crystalloid and colloids. In: Miller RD(ed): Anaesthesia. 4th ed. Churchill Livingstone Inc, 1994; New York: p 1595- 1617.
- 17- London MJ, Ho JS, Triedman JK, Verrier ED, et al: A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 785.
- 18-Jung F,Koscielny J, Mrowietz C, Pindur G, Förster H, et al: Elimination cinetics of different hydroxyethyl starches and affect on blood fluidity. Clin Haemorheology 1994; 14(2): 189.
- 19- Jung F,Koscielny J, Mrowietz C, Förster H, et al: Einfluss der Molekülstruktur von hydroxyaethylstaerke auf die Eliminationskinetik undd die Flieessfaehigkeit des Blutes bei Probanden. Arzneim-Forsch/Drug Res 1993; 43(I)(2): 99.
- 20- Koscielny J, Jung F , Mrowietz C, Pindur G, Förster H, et al: Vergleich von zwei 6%2igen mitelmolekularen Hydroxyaethylstaerke Lösungen auf die Eliminationskinetik und

- die Fließfähigkeit des Blutes bei freiwilligen Probanden. 1994; 21:251. Infusionsther Transfusionsmed.
- 21-Hulse JD, Yacobi A. Hetastarch: an overview of the colloid and its metabolism. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 334-41.
- 22-Whitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Oplitz, Muller M, Baron JF. Pharmacokinetics and tolerability of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [HES (130/0,4)] after single dose infusion of 6% and 10% solutions in healthy volunteers, *Clin Drug Invest* 1998;16: 151-60.
- 23-Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25: 258-68.
- 24- Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E,. All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions , and coagulation. *Transfusion* 1996;36:450- 55.
- 25- Treib J, Haass A, Pindur G, Seyfert UT, Treib W, Grauer MT, Jung F, Wenzel E, Schilmrigk K. HES 200/0,5 is not HES 200/0,5. Influence of the C2/C6 hydroxyethylation ratio of hydroxyethyl starch (HES) on hemorheology, coagulation and elimination kinetics. *Thromb Haemost* 1995;74:1452-56.
- 26-Moran SM, Myers BD. Pathophysiology of protracted acute renal failure in man. *J Clin Invest* 1985;76:1440-48.
- 27-Matheson NA, Diomi P. Renal failure after the administration of dextran 40. *Surg Gynecol Obstet*.1970;131;661-68.
- 28-Godet G, Fleron MH, Vicaut E, Zubicki A, Dertrand M, Riou B, Kleffer E, Coriut P. Risk faktors for acute renal postoperative failure in torasic or toracoabdominal surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 1997;85:1227-32.
- 29-Vogi NH, Bothuer E, Lerch G, Lindner KH, Geurgieff M. Largedose administration of %6 hydroxyethyl starch 200/0,5 total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg* 1996;83:262-68.
- 30-Sade Rm, Stroud MR, Crawford FA, Kratz JM, et al: A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:713.
- 31- J. Van Der Linden MD, De Hert MD, Daper MD, Trenchant MD: 3,5%ürea- linked jelatin is as effective as 6% HES200/0,5 for volume management in cardiac surgery patients. *Can J Anesth* 2004/51:3/pp 236- 241.
- 32-Tigchelaar I, Gallandat Huet RC, Boonstra PW, van Oeveren W. Comparison of three plasma expanders used as priming fluids in cardiopulmonary bypass patients. *Perfusion* 1998; 13:297-303.
- 33-Ferber HP, Nitsch E, Forster H. Studies on hydroxyethyl starch. Part II: Changes of the molecular distribution for hydroxyethyl starch types 450/0,7, 450/0,5, 450/0,3, 300/0,4, 200/0,7,200/0,5, 200/0,3 and 65 200/0,1 after infusion in serum and urine of volunteers. *Arzneimittelforschung* 1985;35:615-22.
- 34-Lederer K, Huber C, Dunky M, Fink JK, Ferber HP, Nitsch E. Studies on hydroxyethyl starch. Part I: Molecular Characterization by size exclusion chromatography compled with low-angle laser light scattering. *Arzneimittelforschung* 1985;35:610-14.
- 35- Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997;78:974-83.
- 36-Mishler JM 4th. Synthetic plasma volume expanders- their pharmacology safety and clinical efficacy. *Clin Haematol* 1984;13:75-92.
37. Bhana N, Goa KL, McClellan K.J. Dexmedetomidine. *Drugs*, 2000; 59:2,263-8.

38. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, et al. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery, *Plast Reconstr Surg*, 1987; 79: 6, 990-7.
39. Williams AT, Burk RF. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury, *Semin Liver Dis*, 1990; 10: 4, 279-284.
40. Barber D, Harris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review, *Am Pharm*, 1994; NS34: 9, 26-35
41. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2002; 33: 2, 110-118.
42. Akkuş İ: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Ed Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
43. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry, *Br Med Bull*, 1993; 49: 3, 481-49
44. Sies H. Oxidative stress. From basic research to clinical application., *Am J Med*, 1991; 91: 3, 31-38.
45. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet, *J Pharm Pharmacol*, 1994; 46: 6, 519-52
46. Bellavite P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes, *Free Radic Biol Med*, 1988; 4: 4, 225-261
47. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance, *Clin Biochem*, 1993; 26: 5, 351-357.
48. Ward A, McBurney A, Lunec J. Evidence for the involvement of oxygen-derived free radicals in ischaemia-reperfusion injury, *Free Radic Res*, 1994; 20: 1, 21-28.
49. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?, *Lancet*, 1994; 344: 8924, 721-724.
50. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, *Am J Clin Nutr*, 1993; 57: 5 Suppl, 715S-724S.
51. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals, *Jpn J Physiol*, 1996; 46: 1, 15-32.
52. Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase, *Cancer Treat Rev*, 1986; 13: 1, 17-44.
53. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system, *Adv Exp Med Biol*, 1990; 262: 145-158
54. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals, *Biochem J*, 1990; 265: 3, 659-665
55. Aebi H. Catalase in vitro, *Methods Enzymol*, 1984; 105: 121-126.
56. Anderson ME, Meister A: Glutathione moesters. *J. Anal. Biochem.* 183:16-20,1989.
57. Smith EL, Hill RL, Lehmal R: Principle of biochemistry 7th cd-mcBraw Hill, inc. USA. 382-383,1993.
58. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW: Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo.1991.
59. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoid. *J. Nutr.* 119:109-111,1989.
60. Berger SJ, Gosky D, Zberowska E: Sensitive enzymatic cycling in diabetes. *J. Diabetes* 46: 405-12,1991.
61. Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis, *Clin Lab Med*, 1993; 13: 2, 463-480.

62. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia, *Schizophr Res*, 1998; 32: 1, 1-8.
63. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clin Biochem*, 2004; 37: 2, 112-119.
64. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data, *Free Radic Biol Med*, 2000; 29: 11, 1106-1114.
65. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023- 8.
66. Endo F, Tanoue A. structural organization of the gene for human prolidase (Peptidase D) and Demonstration of a partial gene deletion in a patient with prolidase deficiency. *J. Biol chem*, 1989; 265(19): 11306-11.
67. Ohhashi, T. T. Ohno, J. Arata, et al., Characterization of prolidase I and II from erythrocytes of a control, a patient with prolidase deficiency and her mother. *Clin Chim Acta*, 1990; 187:1, 1- 9
68. Iwahashi M., Ooshima A. And Nakano R. Increase in the relative level of type V collagen in the placentae of patients with pre-eclampsia. *Molecular Human Reproduction* vol.3 no.8 pp. 725- 728, 1997.
69. Kodama H. Mikasa H. Biocheemical Investigations on Prolidase and Prolinase in Erythrocytes from Patients with Prolidase Deficiency. *Clin Chim Acta*, 1988; 173: 317- 24.
70. Chamson A, Voigtlander V. Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen *Clin. Physiol Biochem* 1989; 7:128-36
71. Elçi K. Hipertansiyonun Kollajen Doku Üzerindeki Etkilerini Prolidaz Enzim Aktivitesini Ölçerek Belirlemeye Çalışmak. Uzmanlık Tezi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şanlıurfa. 2007.
72. Göçebe M. Prolidaz Enziminin Serum Aktivite Değerlerini Kardiyak Hipertrofil Hastalarda Tespit Ederek Hastalığın Erken Tanısı Açısından Prolidaz Enzim Aktivitesinin Bir Rolü Olup Olamayacağını İncelemek Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Dalı Şanlıurfa. 2007
73. Zuyderhoudt MC, Brugman AM, Smith JH, Jong L. Plasma prolidase in the rat; noindex of liver fibrosis. *Clinical Chemistry* 31: 4, 1985
74. Harma M, Erel O: Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*; 2005; 192(2): 656-7.
75. Harma M, Erel O: Measurement of the total antioxidant response in preeclapsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2005; 118(1): 47-51.
- 76- Dr. Bilge KARSLI Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD ANTALYA T Klin Tıp **284** Bilimleri 2003, 23
- 77- Dr. Husaini ve ark. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007; 35(1):44-50
- 78- Vercauteren ve ark. Hydroxyethylstarch compared with modified gelatin as volume preload before spinal anaesthesia for Caesarean section. Department of Anaesthesiology, University Hospital Antwerp, Belgium. 1996 May; 76(5):731-3.
- 79- Pengfei Wang, Yousheng Li, Jieshou Li Protective roles of hydroxyethyl starch 130/0.4 in intestinal inflammatory response and oxidative stress after hemorrhagic shock and resuscitation in rats. *Inflammation* (2009) Volume: 32, Issue: 2, Pages: 71-82

80-- Di Filippo A, Ciapetti M, Prencipe D, Tini L, Casucci A, Ciuti R, Messeri D, Falchi S, Dani C. Experimentally-induced acute lung injury: the protective effect of hydroxyethyl starch. *Ann Clin Lab Sci.* 2006 Summer;36(3):345-52.

81-Ming-Che Tsai Department of Emergency Medicine, National Cheng Kung University Hospital

Received 12 Jul 2006; first review completed 27 Jul 2006; accepted in final form 8 Sep 2006

82-DR. Nurten inan ve ark. Effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 on ischaemia/reperfusion in rabbit skeletal muscle.(2009)*Journal - European journal of anaesthesiology (England)*

83- Kokotilo MS, Carter J, Thiesen A, Chen MH, Ochs A, Khadaroo RG, Churchill TA. Optimizing the concentration of hydroxyethylstarch in a novel intestinal-specific preservation solution. *Cryobiology.* 2010 Dec;61(3):236-42.

84- Exo JL, Shellington DK, Bayir H, Vagni VA, Janesco-Feldman K, Ma L, Hsia CJ, Clark RS, Jenkins LW, Dixon CE, Kochanek PM. Resuscitation of traumatic brain injury and hemorrhagic shock with polynitroxylated albumin, hextenol, hypertonic saline, and lactated Ringer's: Effects on acute hemodynamics, survival, and neuronal death in mice. *J Neurotrauma.* 2009 Dec;26(12):2403-8.

85- Pengfie Wang Hauser B, Maybauer DM. Hemodynamic, metabolic, and organ function effects of pure oxygen ventilation during established fecal peritonitis-induced septic shock. *Crit Care Med.* 2009 Aug;37(8):2465-9.

86- McDonald S, Fernando R, Ashpole K, Columb M. Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anesthesia for elective cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2011 Oct;113(4):803-10.

87- Tamilselvan P, Fernando R, Bray J, Sodhi M, Columb M. The effects of crystalloid and colloid preload on cardiac output in the parturient undergoing planned cesarean delivery under spinal anesthesia: a randomized trial. *Anesth Analg.* 2009 Dec;109(6):1916-21

88- Sahar M. Siddik-Sayyid, MD,FRCAObstetric Anesthesiology *Section Editor:* Cynthia A. Wong

A Randomized Trial Comparing Colloid Preload to Coload During Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery Vol. 109, No. 4, October 2009

89- Teoh WH, Sia AT. Colloid preload versus coload for spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on maternal cardiac output. *Anesth Analg.* 2009 May;108(5):1592-8.