

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

**AKCİĞER KİST HİDATİK OPERASYONLARINDA
SEVOFLURAN VE DESFLURAN ANESTEZİLERİNİN
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ VE
PROLİDAZ ENZİM AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Halil NACAR

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL

Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN

**ŞANLIURFA
2011**

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

**AKCİĞER KİST HİDATİK OPERASYONLARINDA
SEVOFLURAN VE DESFLURAN ANESTEZİLERİNİN
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ VE
PROLİDAZ ENZİM AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Halil NACAR

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL

Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN

**Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu (HÜBAK) tarafından
2009/057 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ŞANLIURFA

2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve her aşamasında yardımları ve desteğinden dolayı tez danışmanım Sn. Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL'a ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Yrd. Doç. Dr. Cengiz MORDENİZ'e, Sn. Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL'a, Yrd. Doç. Dr. Şaban YALÇIN'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN'a, teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında emeği ve katkısı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Nurten AKSOY'a ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. İ. Can KÜRKCÜOĞLU'na teşekkür ederim. Tez numunelerimin hazırlanması ve depolanmasında, Biyokimya Anabilim Dalı Öğr. Gör. Abdullah TAŞKIN'a ve Yılmaz BAĞLI'ya güler yüzlerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli biyokimya laboratuvarı çalışanlarına; araştırma görevliliğimin her aşamasında resmi yazışmalar ve daha birçok konuda, engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan, değerli personel şubesi çalışanlarından Murad ALKAN, Tevrat ZERAY ve Mehmet YÜKSEKYAYLA'ya şükranlarımı sunarım. Asistanlığa başladığım ilk günden son güne kadar deneyimlerini benimle paylaşan tüm anestezi teknisyeni arkadaşlarıma teşekkür ederim. Asistanlığımın ilk yıllarında benimle bilgi ve birikimlerini paylaşan ağabeylerim, Turhan TOĞRUL, Ali ÇİĞDEM, Erdoğan DURAN, Ali ÇİÇEK, Orhan BEYAZOĞLU ve M. Kenan EROL'a, tüm yorgunluk, sıkıntı ve stresi beraber göğüslediğimiz, arkadaşlık ve dostluk çerçevesinde çalıştığım asistan arkadaşlarım M. Azmi DALYAN, Selda YILDIRIM, Tekin BİLGİÇ ve İnanç HAVLİOĞLU'na teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında bana desteğini esirgemeyen Evren BÜYÜKFIRAT ve Mahmut Alp KARAHAN'a teşekkür erdim.

Bugünlere kadar gelmemde emeği geçen, burada adını anamadığım herkesi ve dostum Barış ÜNLER'i saygıyla anıyor şükranlarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim ve hayatım boyunca fedakârlıkları, anlayışları ve sabırları için başta babam, annem olmak üzere, kardeşlerim Osman, Ayşe ve Caber'e en samimi duygularla teşekkür erdim. Benim için her fedakârlığı yapabilen, her zaman yanımda olan değerli eşim Fulya'ya ve uzun nöbetlerimde şefkatimi ve ilgimi esirgemek zorunda kaldığım çocuklarım Ali ve Mehmet Aydınol'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Halil NACAR

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| KISALTMALAR..... | ii |
| TABLO LİSTESİ..... | v |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | vi |
| GRAFİK LİSTESİ..... | vii |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT..... | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1.HİDATİK KİST..... | 3 |
| 2.2. TEK AKCİĞER VENTİLASYONU..... | 10 |
| 2.3.GENEL ANESTEZİ..... | 16 |
| 2.4. SERBEST RADİKALLER..... | 24 |
| 2.5. HÜCREDE SERBEST RADİKALLERİN KAYNAKLARI..... | 28 |
| 2.6. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ..... | 31 |
| 2.7. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ..... | 34 |
| 2.8. ENZİMATİK OKSİDANLAR..... | 35 |
| 2.9. ENZİMATİK OLMAYAN ANTİOKSİDANLAR..... | 37 |
| 2.10.TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE..... | 38 |
| 2.11.PROLİDAZ..... | 38 |
| 2.12. TOTAL OKSİDAN SEVİYE..... | 42 |
| 2.13.OKSİDATİF STRES İNDEKSİ..... | 42 |
| 3. MATERYAL METOD..... | 43 |
| 4. BULGULAR..... | 51 |
| 5. TARTIŞMA..... | 61 |
| 6. SONUÇLAR..... | 66 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 68 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Ag | Gümüş |
| ARDS | Akut respiratuar distres sendromu |
| ATP | Adenozin tri fosfat |
| BAL | Bronkoalveoler lavaj |
| Co | Kobalt |
| CO | Karbonmonoksit |
| Cu | Bakır |
| CVP | Santral venöz basınç |
| DNA | Deoksi ribonükleikasit |
| ETS | Elektron transport sistemi |
| ETZ | Elektron transport zinciri |
| Fe | Demir |
| GAG | Glikozaminoglikan |
| Gly-pro | Glisil-Prolin |
| GSH | Glutasyon |
| GSH-Px | Glutation peroksidaz |
| GSH-Rd | Glutation redüktaz |
| HCl | Hidroklorik asit |
| Hg | Civa |
| H₂O₂ | Hidrojen peroksit |
| HNO₃ | Nitrik asit |
| HFIP | Heksafloroizopropanol |
| HO | Hidroksil radikali |
| HOCl | Hipoklorik asit |
| HPV | Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon |
| IL | İnterlökin |
| kDa | Kilo Dalton |
| Mn | Mangan |
| MnCl₂ | Mangan klorür |
| Mrna | Haberci ribonükleikasit |

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| NAD | Nikotinamid dinükleotid |
| NADH | Nikotinamid dehidrogenaz |
| 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 |
| Pb | Kurşun |
| PEEP | Ekspiryum sonu pozitif basınç |
| PG | Prosto glandin |
| PO₂ | Oksijen basıncı |
| RNA | Ribonükleik asit |
| RO· | Alkoksil radikali |
| ROO· | Peroksil radikali |
| SOD | Süperoksit dismutaz |
| TAK | Total antioksidan kapasite |
| TAS | Total antioksidan seviye |
| TAV | Tek akciğer ventilasyonu |
| TNF | Tümör nekrotizan faktör |
| TOS | Total oksidan seviye |
| VT | Tidal volüm |
| Zn | Çinko |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Çift lümenli tüpler..... | 12 |
| Tablo 2. Sevofluranın yaş ile değişen MAC (%) değerleri..... | 19 |
| Tablo 3. Desfluran'ın yaş ile değişen MAC (%) değerleri..... | 22 |
| Tablo 4. Oksijen türevi bileşikler..... | 25 |
| Tablo 5. Aldrete Derlenme Skorlanması..... | 46 |
| Tablo 6. Gruplar arası demografik veriler..... | 51 |
| Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri | 54 |
| Tablo 8. Hastaların preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri..... | 55 |
| Tablo 9. Grupların preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri..... | 56 |
| Tablo 10. Grupların postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri..... | 57 |
| Tablo 11. Hastaların BAL örneklerinin preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri..... | 58 |
| Tablo 12. Grupların BAL örneklerinin preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri..... | 59 |
| Tablo 13. Grupların BAL örneklerinin postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri..... | 60 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. A. Carlen tüpü, B. Karinadaki yerleşimi..... | 13 |
| Şekil 2. A. Sol robertshaw tüpü, B. Karinadaki yerleşimi, C. Sağ robertshaw tüpü, D. Karinadaki yerleşimi..... | 14 |
| Şekil 3. Sevofluranın kimyasal yapısı..... | 18 |
| Şekil 4. Desfluran'ın kimyasal yapısı..... | 21 |
| Şekil 5. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri | 40 |

GRAFİK LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Grafik 1. Grupların ölçüm aralıklarında kalp atım hızı değişiklikleri..... | 52 |
| Grafik 2. Grupların ölçüm aralıklarında Ortalama Arteriyal Basınç değişiklikleri..... | 53 |
| Grafik 3. Grupların ölçüm aralıklarında SpO ₂ değişiklikleri..... | 53 |

ÖZET

Akciğer kisthidatik operasyonlarında sevofluran ve desfluran anestezilerinin oksidatif stres ve prolidaz enzim aktivitesi üzerine etkileri

Dr.Halil NACAR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Bu çalışmada akciğer kisthidatik operasyonlarında sevofluran ve desfluran anesteziklerinin oksidatif stres ve prolidaz enzim aktivitesi üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya ASA I-III, 18-50 yaş arası, ek patolojisi olmayan en az 2 saatlik bir süre boyunca akciğer kisthidatik operasyonu planlanan 35 hasta dahil edildi. Anestezi öncesi, anestezi uygulanmasını takiben ve her 5 dk da bir olmak üzere tüm operasyon süresince non - invaziv yöntem ile Kalp Atım Hızı (KAH) , Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diastolik Arter Basıncı (DAB), Transdermal Periferik Oksijen Satürasyon (SpO₂), ve end – tidal (ET) CO₂ izlenerek kaydedildi. Tek akciğer ventilasyon süresi, Anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi. Preoperatif ve postoperatif kan ve Bronkoalveoler Lavaj (BAL) örnekleri alınarak total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), prolidaz enzimi 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.

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences for Windows 11,5 (SPSS Inc. Chicago USA) programı kullanıldı. Grup içi tekrarlayan hemodinamik verilerin değerlendirmesinde Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi testi, gruplar arası karşılaştırmalarda preoperatif ve postoperatif değerlerde bağımsız t testi, grup içi karşılaştırmalarda preoperatif ve postoperatif değerlerde bağımlı t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard sapma olarak belirtildi ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastalar 2 gruba ayrıldı. Ayrıca 22 kişilik akciğer kisthidatiği olmayan, ek hastalığı bulunmayan kontrol grubu oluşturuldu. Preoksijenasyonu takiben anestezi induksiyonunda 2-3 mg/kg propofol, 2 µg/kg fentanil, 0,6 mg/kg intravenöz rokuronyum uygulandı. Daha sonra endotrakeal entübasyon 2-3 dakika sonra sorunsuz olarak gerçekleştirildi.

Grup I (n:17, sevofluran grubu): Olgulara %2-3 sevofluran + hava 3 L/dk +O₂ 2 L/dk verildi. Grup II (n:18, desfluran grubu): Olgulara %5-8 desfluran+ hava 3 L/dk + O₂ 2 L/dk verildi

Başlangıç solunum sayısı 12 soluk/dk, İ:E (inspiryum/ ekspiryum) oranı 1:2, inspiryum süresi 1, 8 saniye, PEEP (ekspiryum sonu pozitif basınç) 5 cm/H₂O, TV (tidal volüm) 8-10 ml/kg olacak şekilde hacim kontrollü mekanik ventilasyona başlandı. Operasyon esnasında ETCO₂ 25–35 mm Hg olacak şekilde gerekli ayarlamalar yapıldı. Cerrahi başladıktan sonra torakotomi ile beraber tek akciğer ventilasyonu yapıldı. Tek akciğer ventilasyonu için çift lümenli bronşiyal tüpler tercih edildi. Dolaşım ve akciğerlerdeki oksidatif stres cevabı değerlendirilebilmek için; eş zamanlı olarak arteriyel kan ve BAL örnekleri alındı. Arteriyel kan ve BAL örnekleri anestezi induksiyonundan sonra, cerrahi işlem bittikten sonra olmak üzere 2 kere yapıldı

Gruplar arası demografik ve hemodinamik veriler, ETCO₂, SpO₂, TAV, anestezi ve cerrahi operasyon süreleri açısından istatistikî bir farka rastlanmadı (p>0,05).

Hasta ve kontrol gruplarında preoperatif TAS, TOS, OSİ, Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu (p<0,05). Hasta grubuna ait değerler şu şekildedir: TAS: 0.97±0.129 (mmol TroloksEqv./L), TOS: 48.46±11.53 (µmol H₂O₂ Eqv./L), OSİ: 5.05±1.29 (AU), Prolidaz 758±19.53 (U/L). Kontrol grubuna ait değerler şu şekildedir: TAS: 1.20±0.168 (mmol TroloksEqv./L), TOS: 15.85±3.60 (µmol H₂O₂ Eqv./L), OSİ: 1.32±0.28 (AU), Prolidaz: 737±33.27 (U/L).

Hastaların preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında TOS, OSİ istatistiksel olarak postoperatif dönemde düşük bulundu (p<0,05). Preoperatif TOS: 48.46±11.53 (µmol H₂O₂ Eqv./L), OSİ: 5.05±1.29 (AU) olarak bulundu. Postoperatif TOS: 33.280±10.120 (µmol H₂O₂ Eqv./L), OSİ: 3.735±1.328 (AU) olarak bulundu.

Grupların preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı(p>0,05).

Grupların postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında TOS ve OSİ istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Desfluran kullanılan hastalarda

postoperatif TOS ve OSİ değerleri daha dk bulundu. Sevofluran grubunda postoperatif TOS ve OSİ değerleri sırasıyla 38.886 ± 10.036 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) ve 4.349 ± 1.124 (AU) olarak bulundu. Desfluran grubunda Postoperatif TOS ve OSİ değerleri sırasıyla 27.986 ± 6.997 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) ve 3.155 ± 1.266 (AU) olarak bulundu.

Hastaların BAL rneklelerinin preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında Postoperatif BAL rneklelerinde TOS, OSİ ve Prolidaz değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BAL da Preoperatif TOS: 6.985 ± 2.139 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), OSİ: 8.203 ± 2.507 (AU), Prolidaz: 474.935 ± 52.898 (U/L) olarak bulundu. BAL da postoperatif TOS: 5.864 ± 1.645 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), OSİ: 6.155 ± 1.550 (AU), Prolidaz: 425.453 ± 94.519 (U/L) olarak bulundu.

Grupların BAL rneklelerinin preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak akciğer kisthidatikli hastalar kronik oksidatif stres altındadırlar. Cerrahi tedavi ile birlikte postoperatif erken dnemde bile hem lokal hem de sistematik düzeyde oksidatif stres ve kollajen turn-overı açısından olumlu sonuçlar alınabilmektedir. İnhalasyon ajanları karşılaştırıldığında desfluran ile oksidatif stres açısından daha olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Bu bulguların daha geniş ve farklı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini dnmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kist Hidatik, Oksidatif stres, Prolidaz, Sevofluran, Desfluran

ABSTRACT

The effects of the anaesthetics sevoflurane and desflurane on oxidative stress and prolidase enzyme activity in pulmonary hydatid cyst surgery

Dr. Halil NACAR

Department of Anesthesiology and Reanimation

Thesis of Speciality in Medicine

In this study, the effects of the anesthetics, sevoflurane and desflurane, on oxidative stress and prolidase enzyme activity have been investigated in patients who underwent pulmonary hydatid cysts surgery.

Thirty five ASA I-III patients (age range 18 – 50) who were planned to undergo pulmonary hydatid cyst surgery lasting at least 2 hours with no additional underlying pathology are included in the study. Before and after the induction of anaesthesia, the heart beat rate (HBR), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), transdermal peripheral oxygen saturation (SpO₂) and en-tidal (ET)CO₂ values were monitored and recorded in every 5 minutes with non-invasive methods. One lung ventilation duration and anaesthesia and surgery durations were recorded. Total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI) and prolidase enzyme activity were investigated in preoperative and postoperative serum and bronchoalveolar lavage (BAL) specimens. 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.

For statistical analysis, commercially available SPSS programme (Statistical Package for Social Sciences for Windows 11,5 / Inc. Chicago USA) was used. For evaluating the

hemodynamic data in each group, variance analysis in repeated measures test, independent t test was used for intergroup comparisons of preoperative and postoperative values as well as dependent t test was used for intragroup comparisons of preoperative and postoperative values. The values were presented as mean \pm standard deviation and a value of $p < 0,05$ was considered statistically significant.

The patients were divided into two groups. The control group consisted of 22 patients without pulmonary hydatid cyst or additional pathology. Following preoxygenation, 2-3 mg/kg propofol, 2 μ g/kg phentanyl, and 0,6 mg/kg intravenous rocuronium were used for anaesthesia induction. Then the endotracheal intubation was carried out in 2-3 minutes without any problem. Group I (n:17, sevoflurane group) received 2-3 % sevoflurane + 3 L/min air + 2 L/min O₂. Group II (n:18, desflurane group) received 5-8 % desflurane + 3 L/min air + 2 L/min O₂.

The volume controlled mechanical ventilation was set and started as the initial respiratory rate of 12 breaths/min, i.e (inspiration / expiration) rate 1:2, inspiration time 1,8 sec, PEEP (positive end-expiratory pressure) 5 cm/H₂O and TV (tidal volume) 8-10 ml/kg. During the operation additional adjustments were done for keeping the ET-CO₂ between 25–35 mm Hg. At the initial phase of the surgery, following thoracotomy, one lung ventilation was done. For one lung ventilation, double lumen bronchial tubes were preferred. For evaluating the oxidative stress in circulation and the lungs, synchronous arterial blood and BAL samples were taken. Arterial blood and BAL samples were taken twice, with the first one being taken after the induction of anaesthesia and the second one after the end of the surgical procedure.

There was no statistically significant difference between the groups in terms of demographic and hemodynamic data, ET-CO₂, peripheral oxygen saturation, TAV, anaesthesia and surgery duration ($p > 0,05$). When the patient and control groups were compared, statistically significant differences were found in terms of TAS, TOS, OSI and prolidase values ($p < 0,05$). The patient group's values were as follows: TAS: 0.97 ± 0.129 (mmol TroloxEqv./L), TOS: 48.46 ± 11.53 (μ mol H₂O₂ Eqv./L), OSI: 5.05 ± 1.29 (AU), Prolidase 758 ± 19.53 (U/L). The control group's values were as follows: TAS: 1.20 ± 0.168 (mmol TroloxEqv./L), TOS: 15.85 ± 3.60 (μ mol H₂O₂ Eqv./L), OSI: 1.32 ± 0.28 (AU), Prolidase: 737 ± 33.27 (U/L).

When preoperative and postoperative TAS, TOS, OSI and Prolidase values of the patient group were compared, TOS and OSI were found to be significantly lower in the

postoperative period ($p < 0,05$). Preoperative TOS: 48.46 ± 11.53 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), OSI: 5.05 ± 1.29 (AU) were found, postoperative TOS: 33.280 ± 10.120 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), OSI: 3.735 ± 1.328 (AU) were found .

There was no statistically significant difference in the comparison of the preoperative TAS, TOS, OSI and Prolidase values among the groups ($p > 0.05$). However, the comparison of postoperative TAS, TOS, OSI and Prolidase values of the groups revealed statistically significant difference in TOS and OSI values ($p < 0,05$). Postoperative TOS and OSI values were lower in patients where Desflurane was used. In Sevoflurane group, postoperative TOS and OSI values were 38.886 ± 10.036 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) and 4.349 ± 1.124 (AU) respectively. In Desflurane group postoperative TOS and OSI values were 27.986 ± 6.997 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) and 3.155 ± 1.266 (AU) respectively.

When preoperative and postoperative TAS, TOS, OSI and Prolidase values in BAL specimens were compared statistically significant differences were obtained in postoperative BAL specimens ($p < 0,05$). In preoperative BAL specimens TOS value was 6.985 ± 2.139 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), OSI: 8.203 ± 2.507 (AU), and prolidase: 474.935 ± 52.898 (U/L). In postoperative BAL the TOS value was 5.864 ± 1.645 ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), OSI: 6.155 ± 1.550 (AU), and prolidase: 425.453 ± 94.519 (U/L). There was no statistically significant difference in the comparison of the preoperative TAS, TOS, OSI and Prolidase values in BAL specimens among the groups ($p > 0.05$).

In conclusion, patients with pulmonary hydatid cyst disease are under chronic oxidative stress. With surgical treatment, positive results can be obtained in terms of oxidative stress and collagen turnover, at both local and systemic level, even in the early postoperative period. When the inhalation agents were compared, desflurane revealed more positive results regarding the oxidative stress. However, we believe that different studies with larger patient populations are mandatory for confirming the results of the present study.

Key words: Hydatid cyts, Oxidative stress, Prolidase Sevoflurane, Desflurane

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kist hidatik halen ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Çeşitli organlarda yerleşim gösteren bu hastalık genel olarak en sık karaciğer ve akciğerlerde görülüp, medikal ve cerrahi olarak tedavi edilmektedir.

Çalışmamızda cerrahi olarak tedavi edilen akciğer kist hidatiklerinde kullanılan genel anestezi ajanlarından sevofluran ve desfluranın oksidatif stres ve prolidaz enzim aktiviteleri üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

İdeal bir genel anestezi uygulamasında amaç; organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşulları sağlamaktır. Günümüzde kullanılan anestezi ajanları bu şartları tam anlamıyla yerine getirememektedir. Genel anestezide kullanılan ajanların insan organizmasına olan etkileri sürekli araştırılmaktadır (1, 2).

Genel anestezi uygulamasında hedef, anesteziyi etkin bir şekilde oluştururken organizmaya zarar verecek koşulları en alt düzeye çekmek olmalıdır. Bu amaca uygun ideal anestezi madde, kimyasal olarak saf ve stabil olmalıdır. Etkisi hızlı başlayıp hızlı sonlanmalı, uygulama sırasında ve sonrasında yaşamsal fonksiyonlar üzerinde istenmeyen etki oluşturmamalıdır. Oysa genel anestezide kullanılmakta olan anestezi maddeleri ve anestezi süresi, cerrahi travmanın oluşturduğu stresle birlikte, vücudun immünolojik ve antioksidan savunma sistemlerini bozan önemli faktörlerdendirler. İnhalasyon anesteziğinin mekanik ventilasyon sırasında bronkopulmoner lavajda proinflamatuar sitokinleri ve serbest radikal oluşumunu artırdığı bilinmektedir. Ayrıca deneysel çalışmalarla, inhalasyon anesteziğinin alveoler makrofajların sitotoksik kapasite ve fagositoz yanıtını baskılayıcı etkileri de gösterilmiştir (1, 2).

Vücudumuzda önemli birçok dokunun yapısında yer alan kollajenin metabolik döngüsünde prolidaz spesifik bir enzim olduğu için önemi büyüktür. Kollajenin yıkımında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında prolidaz aktif görev almaktadır. Kollajen sadece pek çok organ ve dokunun değil aynı zamanda ekstrasellüler matriksin de yapısal bir bileşeni olması nedeniyle pek çok organ, doku ve hücre patolojisinde de etkilenmektedir (3).

Çalışmamızda klinikte genel anestezi altında elektif akciğer kisthidatik operasyonu geçirecek hastalarda sevofluran ve desfluranın oksidatif stres ve prolidaz enzim aktiviteleri üzerine etkilerini araştırmayı planladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hidatik Kist

Hidatik kist hastalığı tarım ve hayvancılığın yaygın olmasına karşın koruyucu hekimliğin yetersiz kaldığı ülkelerde sık görülen bir parazitozistir. En yaygın Echinococcus türü olan E. Granulosus köpeklerde ilk kez 1695 yılında Hartman tarafından bildirilmiştir. Rudolphi (1808) insanda görülen ekinokok hastalığı için hidatik kist terimini kullanmıştır. Talmud'da kurban edilen hayvanların organlarında görülen su keseleri olarak bahsedilmesi ve Hippokrat'ın "karaciğer su ile dolarak yırtılırsa, hastanın da karnı su ile dolarak ölür" aforizması bu hastalığın antik çağlardan beri bilindiğini göstermektedir. (4)

Hastalığa neden olan Echinococosis cinsine bağlı dört tür (E.Granulosis, E.Multilocularis, E.Oligarthus, E.Vogeli) bulunduğu kabul edilmektedir. Ancak bunlardan ilk iki türü insanda hastalığa yol açmaktadır. E. Multilokularis biyolojisinde silvatik konakların rol oynaması nedeniyle insan ve evcil hayvanlarda çok daha az görülmektedir. Son 60 yılda ülkemizde 300 olgu kaydedilmiştir. Ancak bu olguların bir kısmının multiveziküler E.granulosus olguları olduğu düşünülmektedir (4).

Sadece Güney Amerika da tespit edilen E.oligarthus ve E.Vogeli türlerinin epidemiyolojisi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Hastalık her yaşta görülebilmesine rağmen genç erişkinlerde daha sıktır ve cinsiyet ayrımı görülmemektedir. Şehirlere oranla kırsal kesimde, hayvancılıkla uğraşanlarda ve özellikle kontrolsüz hayvan kesiminin yaygın olduğu toplumlarda daha sık rastlanmaktadır. Ana konak olan köpek, kurt, çakal gibi et oburların ince barsağında yaşayan Taenia Echinococcus, parazitin olgun halidir. 2-8 mm uzunluğunda olup skoleks ve üç halkadan oluşmuştur. Skolekste üç çekmen (vantuz) ve 30-40 adet rostellum denilen çengelsi yapılar bulunur. İkinci halka immatür olup boyun olarak adlandırılır. Son halkada ise parazitin testis ve ovaryumları ile birlikte 500-800 adet yumurta bulunmaktadır. Kuru toprakta ve buzda iki hafta, akarsuda 12 gün ve kaynar suda bir dakika canlılığını koruyabilen yumurtalar son halka ile birlikte ana konakçının dışkısı ile dışarı atılır. Yumurtalar su, pişirilmeden veya iyi yıkanmadan yenen sebze veya meyve, kıllarına yumurtalar yapışmış olan köpeklerle yakın temas sonucu insanlarında dâhil olduğu ara konakçılar tarafından

alınmaktadır. İnhalasyon yoluyla kist hidatik oluşabileceği bildirilmişse de yaygın bulaşma sindirim sistemi yoluyla olmaktadır. (4)

Sindirim sistemine girerek mide asit bariyerini aşabilen yumurtaların duodenumdaki safra tuzlarıyla kabukları parçalanarak serbest kalan embriyo (oncosphere) çengelsi yapıları ve vantuzları ile barsak duvarına tutunur ve mukozayı delerek kan veya lenf dolaşımına geçerler. Embriyonun karşılaştığı ilk kapiller damar ağına sahip organlar karaciğer olduğundan hastalık en sık bu organda görülmektedir. Karaciğerde yerleşmediği takdirde kan veya lenfatik yolla akciğerlere gelir. Sistemik dolaşıma geçtiğinde ise vücudun herhangi bir organına ulaşabilir.

Embriyo yerleştiği organda skolekslerini kaybederek büyümeye başlar ve ikinci ayda 1 mm, beşinci ayda 5 mm'lik çapa erişir. Doubling time yaklaşık 5-6 ay olarak kabul edilmektedir. Ara konakçılardan hastalıklı organlarının ana konakçılar tarafından yenmesiyle enfeksiyon zinciri tamamlanır. (4)

Ekinokok matür kisti ara konakta 3 tabaka halinde görülür. En dışta yer alan kısım ara konağın kiste karşı oluşturduğu yoğun fibröz dokudur ve perikist (ektokist, adventisya) olarak tanımlanır. Embriyonun ara konak dokusuna yerleşmesini takip eden lokal reaksiyon ve mononükleer, lenfositik eozinofilik hücrelerin migrasyonu fibroblastik aktivite artışı ile sonuçlanır. Hidatik kistin membran denilen dışta kutikula (Exocyst) ve içte germinatif tabaka (Endocyst) olmak üzere iki tabakası vardır. Kutikula mukopolisakkaritten yapılmış beyaz renkte koruyucu tabakadır. Kalınlığı 0,3-1 mm arasında değişmekte olup besin maddelerine karşı geçirgen selektif permeabl bir dokudur. Kistin iç yüzeyinde bulunan germinatif tabaka granüler yapıda olup üreme yeteneğine sahiptir. Bu tabakadan protoskoleks (hidatik kum) ve kız veziküller (daughter cysts) oluşmaktadır. Protoskoleks bulunanlara fertil, bulunmayanlara ise steril kist adı verilmektedir. (4)

Kist içeriğini dolduran antijenik özelliğe sahip, renksiz sıvı kaya suyu olarak adlandırılmaktadır. Canlı kistlerde sterildir ve yoğunluğu 1007-1015 arasında değişmektedir.

2.1.1. Hidatik Kist Kliniği

Vücudumuzdaki bütün dokulara yerleşerek birçok hastalığı taklit edebilen kist hidatiğin en sık karaciğere, ikinci sıklıkla ise akciğere yerleştiği bilinmektedir. Bu konuda

kaynaklarda farklı oranlar verilmekle birlikte, kabaca karaciğerde % 60, akciğerde % 30, diğer organlarda ise % 10 gözlendiğini söylemek mümkündür.

Akciğer hidatik kistleri genellikle soliter yerleşimlidir. Olguların %14-30'unda multipl akciğer kist hidatiği bulunduğu, alt loblarda ve sağ akciğerde daha sık gözlendiği bildirilmektedir

Komşu yapılara bası yapacak büyüklüğe erişmeyen intakt kistler belirgin semptom vermezler. En sık görülen semptomları öksürük, yan ağrısı ve hemoptizidir. Massif hemoptizi nadiren gözlenir. Akciğer hidatik kistli olguların %2-9'unda görülen kaya suyu ve membran ekspektorasyonu (Hidatoptizi) hastalığın patognomonik bulgusu olup kistin bronşa rüptüre olmasıyla oluşur. İntrabronşial rüptür sonucu bronşa boşalan kaya suyu miktarına bağlı olarak veya germinatif membran parçalarının trakeal obstrüksiyon oluşturması nedeniyle şiddetli dispne, bronkospazm ve ani ölümler oluşabilir. Rüptüre kistler hızla enfekte olarak ateş, öksürük ve mukopürülan balgam ekspektorasyonu gibi akciğer apsesi ile uyumlu semptomlara yol açar. Kistin plevral boşluğa rüptürü pnömotoraks kliniği oluşturur. Tanısı geciken olgularda kliniğe ampiyem eklenebilir. Lokalizasyona bağlı olarak horner sendromu veya VCS obstrüksiyonu oluşturabilirler. Çocuklarda daha hızlı büyüdükleri ve gelişme geriliğine yol açtıkları bilinmektedir. (4)

2.1.2. Hidatik Kist Radyolojisi

PA Akciğer grafisinde komplike olmamış intakt kistler düzgün sınırlı, oval veya sferik, homojen dansite artışı şeklinde gözlenir. Kistin büyüklüğüne bağlı olarak komşu akciğer dokusunda atelektatik alanlar gözlenebilir. Karaciğer kistlerinde sık görülen kalsifikasyon akciğerde nadiren görülmektedir. Derin inspirasyonda lezyonun ekspirium grafilerine göre daha oval görülmesi "Escudero-Nenerow arazi" olarak adlandırılmaktadır. Apekte lokalize kistler pancoast tümörünü taklit edebilmektedir. Perikist ile kistin membranı arasına hava girdiğinde intakt kistin üzerinde hilal şeklinde gölge oluşur ve "Hilal arazi" (Moon sign) olarak adlandırılır. Rüptüre olan kistlerde membran içine az miktarda hava girdiğinde "Çift kubbe arazi" (Double-dome arc sign) ortaya çıkar. Kaya suyunun bir kısmı ekspektore edildiğinde membranın kaya suyu üzerindeki görünümü suda yüzen nilüfer çiçeğine benzetildiğinden "Nilüfer arazi" (Water-Lily sign, Camalote sign)

olarak adlandırılmıştır. Kaya suyu tamamen ekspektore edildiğinde kist boşluğunda sadece germinatif membran bulunabilir. (4)

Sağ alt lob lezyonlarıyla karaciğer kubbe kistlerinin ayrımında pnömoperitoneum yardımcı olabilir.

CT, hidatik kistin küçük olduğu çaplarda erken tanısında ve rüptüre olmuş kistlerin diğer akciğer hastalıklarıyla karışabilecek radyografik görünüm verdiğinde durumlarda ayırıcı tanıya imkân vermektedir. İntakt kistlerde 3-18 HU dansite ölçülürken perfore olan kistlerde enfeksiyon ve fibrozis sonucu 20HU ve üstü değerler saptanabilir. Perfore olan kistlerde membran katlantıları arasına giren hava kabarcıklarının bulunması akciğerin benign veya malign abseleriyle ayırıcı tanı veren önemli bir CT bulgusudur. CT ayrıca kistin boyutları ve vital yapılara olan komşuluğuyla ilgili preoperatif değerlendirmeyi sağlar. MR görüntülemenin akciğer hidatik kistlerinin tanısında CT'den bir üstünlüğü bulunmamaktadır(4).

2.1.3. Hidatik Kist Tanısı

Perfore kistlerde kaya suyu ve membran ekspektasyonu anamnezi, balgam muayenesinde skolekslerin görülmesi patognomonik bir bulgudur. Akciğer grafisi bulgularının yanısıra toraks CT, kistin diğer kitle lezyonlardan ayrımında sıklıkla kullanılmaktadır (4).

Casoni cilt testi ile Weinberg kopleman fiksasyon testleri sensitivite ve spesifitelerinin düşüklüğü nedeniyle günümüzde yerlerini serolojik testlere bırakmışlardır. E. alveolaris ve E. Granulosus yapısında bulunan antijenlerin (antijen 5, antijen B, Em18, Em16) oluşturduğu antikorların (IgG1, IgG2, IgG4) tespiti amacıyla indirekt hemaglutinasyon testi, ELISA ve immünelektroforez gibi teknikler kullanılmaktadır. İndirekt hemaglutinasyon testi %66-100 oranında spesifite ve % 1-2 oranında yanlış pozitifliğe sahiptir. (4)

Olguların % 20-34 ünde gözlenen eozinofili'nin birçok hastalıkta görülebileceğinden tanıdaki değeri sınırlıdır (4).

2.1.4. Hidatik Kistten Korunma

Parazitin biyolojik çemberinin kırılması hastalığın kontrolünde en önemli noktayı oluşturmaktadır. Bunun için insanlarla bir arada bulunan köpeklerin kontrolü çok önemlidir. Sokak köpekleri ile mücadele edilmeli, sahipli köpekler ise kayıt ve kontrol altına alınmalı ve paraziti taşıyıp taşımadıklarına bakılmaksızın belli aralıklarla medikal tedavileri sağlanmalıdır. Mezbahalar ıslah edilmeli, veteriner kontrolünde hastalıklı organlar imha edilmelidir. Yoğun ve kontrolsüz kesimlerin yapıldığı kurban bayramlarından önce topluma hastalık hakkında bilgi verilerek özellikle kistli sakatatların imhası sağlanmalıdır (4).

Hastalığa karşı kontrol programı Yeni Zelanda, İzlanda, Avustralya Eski Sovyetler Birliği Ve Kıbrıs'ta uygulanmış en başarılı sonuçlar İzlanda da alınmıştır. Bu başarıda önlemlerin titizlikle alınmasının yanı sıra ülkenin küçüklüğü ve ada devlet olmasının rolü büyük olmuştur (4).

2.1.5. Hidatik Kist Tedavisi

Akciğer hidatik kistlerinin temel tedavisi cerrahidir. Özellikle karaciğer kistlerinde uygulanan perkutan aspirasyon ve medikal tedavi akciğer hidatik kistlerinde oluşabilecek komplikasyonlar (anaflaksi, asfiksi, bronşial disseminasyon, apseleşme vb.) göz önüne alındığında kabul görmeyen yöntemlerdir. (4)

Cerrahi tedavide standard yaklaşım yeterli ekspozure sağlaması nedeniyle 5-6. interkostal aralıktan uygulanan posterolateral torakotomidir. Hatta izole karaciğer kubbe kistlerinde bile 7. interkostal aralıktan uygulanan posterolateral torakotominin, oluşabilecek komplikasyonları kontrol altına almak ve cerrahi kolaylık sağlaması nedeniyle daha uygun olduğu bildirilmektedir. Bilateral akciğer hidatik kistli olgular 2-4 hafta arayla uygulanacak sağ ve sol torakotomilerle tedavi edilebilir. Bu durumda önceliğin intakt, multipl veya çapı daha büyük kistlerin bulunduğu tarafa verilmesi gerekmektedir. Son yıllarda median sternotomi ile her iki akciğere aynı seansta müdahale edilmesinin postoperatif ağrıyı, hastane yatış süresi ve maliyetini azalttığı bildirilmektedir. Ancak

posterior yerleşimli veya hayati yapılara yapışıklık bulunduğu düşünülen lezyonlarda yeterli ekspozure sağlanamayabilir. Benzer şekilde bilateral akciğer kisti ile birlikte karaciğer kistide bulunan olgularda median sternotomi transdiafragmatik yaklaşım veya laparotomi ile kombine edilebilir. (4)

Hidatik kist cerrahisinde ana prensip, mümkün olduğunca fonksiyonel akciğer dokusu korunarak kistin çıkarılması ve kalan kavitenin obliterasyonudur. Bu amaçla literatürde farklı cerrahi teknikler tanımlanmaktadır. En sık kullanılan cerrahi metod olan kistotomi+kapitonaj tekniğinde intratorasik kontaminasyonu önlemek için germisid sıvı ile ıslatılmış kompreslerle etraf dokular korunarak kaya suyu hızla aspire edilerek membran çıkarılır. Perikistik kavite hipertonic NaCl veya betadinli solusyonlarla irrigé edilir. Kaviteye açılan bronşlar absorbabl sutürlerle kapatıldıktan sonra perikistik kavite oblitere edilir (kapitonaj). İşlem sırasında en sık kullanılan sutür materyali Poliglactin (Vicryl) dir (4).

Perez Fontana metodu olarak adlandırılan perikistektomi+kapitonaj tekniğinde membranla birlikte perikistik dokusunda rezeke edilmesidir. Pek çok yazar tarafından gereksiz ve morbiditesi yüksek bir işlem olduğundan kabul görmemektedir. Periferik yerleşimli intakt kistlerde perikistin insizyonu ile ulaşılan hidatik membranın rüptüre edilmeden çıkarılması enükleasyon (Barrett tekniği) olarak adlandırılmaktadır. Küçük çaplı ve periferik yerleşimli kistlerde kolaylıkla uygulanabilmekteyse de büyük çaplı kistlerde rüptür riski nedeniyle sık kullanılmamaktadır. (4)

Olguların yaklaşık %10-20 sinde akciğer ve karaciğer hidatik kisti birlikte bulunmaktadır. Sağ akciğer ve karaciğer kubbe kistlerinin birlikte bulunduğu olgularda en iyi yaklaşım sağ 6-7. interkostal aralıktan uygulanan posterolateral torakotomi+transdiafragmatik yaklaşımdır. Bu olgularda öncelikle akciğer kistlerine müdahale edilir. Daha sonra karaciğer kisti palpe edilerek diafragma radial tarzda açılır. Uygun ekspozure sağlanıp kontaminasyon önleyici tedbirler alındıktan sonra kaya suyu aspire edilir. Kistotomi uygulanarak germinatif membran uzaklaştırılır. Kavite germisid bir sıvıyla irrigé edildikten sonra kistin büyüklüğüne göre uygun cerrahi yöntem (kapitonaj, intrafleksiyon, omentoplasti) uygulanır. Subdiafragmatik drenaj sağlandıktan sonra diafragma nonabsorbabl sutürlerle kapatılır (4).

Cerrahi tedavide parankim koruyucu prosedürlere öncelik verilmelidir. Bu nedenle rezeksiyon mümkün olduğunca tercih edilmemesi gereken bir yöntemdir. Ancak bronşektazi veya destroyed lob oluşmuş olgularda uygulanabilir. (4)

Kaya suyunda bulunan skolekslerin yeni kist oluşturma potansiyellerinin bulunduğu bilinmektedir. Cerrahi işlem sırasında skolekslerin kist dışına çıkmadan germisid madde kullanılarak inaktive edilmesi nüksü önlemede gerekli bir yöntem olarak gözükmektedir. Ancak kullanılacak maddenin etkinliği ve toksisitesi iyi bilinmelidir. Hipertonik NaCl en sık kullanılan ajan olmasına rağmen % 10'un altındaki konsantrasyonlarda etkisiz olduğu gösterilmiştir. Kist içine verildiğinde uğrayacağı dilüsyon da göz önünde bulundurularak %20 lik konsantrasyonda kullanılması önerilmektedir. Betadine'in etkinliği konusunda yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir ancak kullanılması gereken konsantrasyon konusu tartışmalıdır. Formalin, hidrojen peroksit, gümüş nitrat gibi ajanlar düşük etkinlikleri ve/veya toksik etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır. Preoperatif olarak kısa süreli albendazol verilmesi eksperimental olarak sekonder hidatidozu önlediği bildirilmesine rağmen bu konuda klinik çalışmanın bulunmaması, perforasyon riski ve uygulama zorluğu göz önünde bulundurulmalıdır. (4)

2.1.6. Hidatik Kist Medikal Tedavisi

Akciğer hidatik kistlerinin primer tedavisi cerrahi olmakla birlikte 1980'li yıllardan beri inoperabl, multipl hidatik kistli olgularda Benzimidazol türevi ilaçlar (Albendazol, Mebendazol) kullanılmaktadır. Bu ilaçların metabolitleri belirli serum konsantrasyonuna ulaşarak hidatik kist sıvısına geçerek etki göstermektedir. Mebendazol kistin mikrotübül sistemini etkileyerek, albendazol ise glukoz alımını engelleyerek kistin ölmesini sağlamaktadır. Her iki ilacın da kullanımı sırasında karın ağrısı, kusma, diare gibi gastrointestinal semptomlar, ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, allerjik belirtiler gözlenebilmektedir. Takip edilmesi gereken en önemli yan etkileri nötropenidir. Tedavi sırasında karaciğer böbrek ve kemik iliği fonksiyonları kontrol edilmeli ve teratojenik etkileri nedeniyle gebelerde kullanılmamalıdır. Mebendazol 50-200 mg/kg/gün dozda 6 ay, albendazol ise 10 mg/kg/gün dozunda 1-3 ay süreyle kullanılmaktadır. (4)

Hidatik kistin rüptürü allerjik tabloya yol açtığında antihistaminikler ve steroid kullanılabilir. Apse formasyonu oluşan kistlerde enfeksiyonun kontrolü için uygun antibiyoterapiye ve postural drenaja gerek vardır (4).

2.2 Tek Akciğer Ventilasyonu

Tek akciğer ventilasyonu, bir akciğeri ayırmak veya bazı şartlar altında ventilasyonu kolaylaştırmak için uygulanır. Ameliyat edilen taraftaki akciğerin kollabe olması cerrahın işini kolaylaştırır fakat anestezi uygulamasını bozar. Kollabe olan akciğer perfüze olmaya devam ederken ventile olmaması nedeni ile hastada sağdan sola intrapulmoner şant gelişir (%20-30). Kollabe olan üstteki akciğerden gelen oksijensiz kan ile ventilasyonu devam eden dependan akciğerden gelen oksijenize kanın karışması PA-a (alveolar-arteryal) O₂ gradientini artırır ve hipoksemi ile sonuçlanır. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) ve üstteki akciğerde cerrahi olarak bası oluşması sonucu ventile olmayan akciğere kan akımı azalır. (5)

HPV'ünü önleyen ve sağdan sola şantı kötüleştiren faktörler aşağıda sıralanmıştır (5).

1. Çok yüksek veya çok düşük pulmoner arter basınçları
2. Hipokapni
3. Yüksek veya çok düşük miks venöz PO₂
4. Nitrogliserin, nitroprussit gibi vazodilatörler, alfa-adrenerjik agonistler (dobutamin ve salbutamol dâhil) ve kalsiyum kanal blokerleri
5. Pulmoner enfeksiyonlar
6. İnhalasyon anestetikleri

Ventile olan akciğere kan akımını azaltan faktörler de aynı oranda zararlıdır; kollabe akciğere olan kan akımını indirekt olarak arttırarak HPV'un etkisini azaltırlar. (5)

Bu faktörler:

1. Yüksek pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP), hiperventilasyon veya yüksek peak inspiratuar basınçlar nedeni ile ventile olan akciğerde oluşan yüksek havayolu ortalama basınçları,
2. Ventile olan akciğerde düşük F_iO₂ nedeni ile oluşan hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon,
3. Hipoksik damarlara göre normoksik damarlarda daha etkili olan vazokonstriktörler,
4. Ekspirasyon zamanlarının yetersiz olmasına bağlı oluşan intrinsik PEEP'i içerir.

Her iki akciğerin ventilasyonu sırasında, dakika ventilasyonunun değişmediği ve daha önceden CO₂ birikimi olmadığı sürece tek akciğer ventilasyonu ile karbondioksit eliminasyonu etkilenmez; arterial CO₂ genellikle fazla değişmez (5).

2.2.1. Tek Akciğer Ventilasyon Teknikleri

Bazı durumlarda, bir akciğeri izole etmek veya ventilasyonu kolaylaştırmak için tek akciğer ventilasyonu (TAV) uygulanır TAV endikasyonları hasta ve girişimle ilgili olmak üzere iki kısımda sıralanabilir (5).

Hasta ile ilgili

- Tek akciğerde sınırlı enfeksiyon
- Tek akciğerde sınırlı kanama
- Her akciğerin ayrı ayrı ventilasyonu
 - Bronkoplevral fistül
 - Trakeobronşiyal fistül
 - Büyük akciğer kistleri ve bülleri
- Tek taraflı akciğer hastalığına bağlı ciddi hipoksemi

Girişimle ilgili

- Torasik aorta anevrizması
- Akciğer diseksiyonu
 - Pnömonektomi
 - Lobektomi
 - Segmental rezeksiyon
- Torakoskopi
- Özofagus cerrahisi
- Tek akciğer transplantasyonu
- Torakal vertebralara önden yaklaşım
- Bronkoalveolar lavaj

TAV başlıca üç teknik ile uygulanabilir:

1. Çift lümenli endobronşiyal tüp yerleştirilmesi
2. Bronşiyal bloker ile beraber tek lümenli endotrakeal tüp kullanımı
3. Tek lümenli endobronşiyal tüp kullanımı.

Çift lümenli tüpler en sık kullanılanlardır (5).

2.2.1.1 Çift Lümenli Endobronşiyal Tüpler

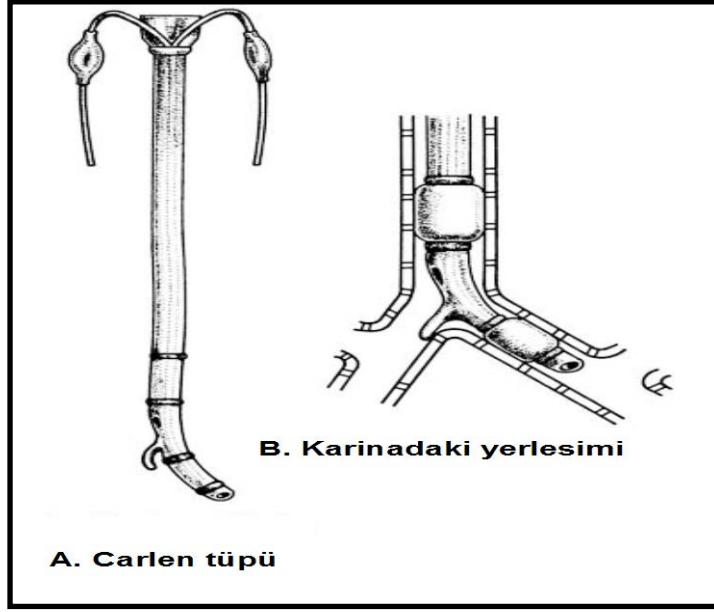
Çift lümenli tüplerin temel avantajları relatif olarak yerleştirme kolaylığı, her iki akciğerin ayrı ayrı veya beraber ventile edilebilme ve aspire edilebilme olanağıdır (5).

Tablo 1. Çift lümenli tüpler

| İsim | Entübe Edilen bronş | Karinal çengel | Lümenin şekli |
|-------------|------------------------|----------------|---------------|
| Carlens | Sol | Var | Oval |
| White | Sağ | Var | Oval |
| Robert-Shaw | Sağ veya sol | Yok | D-şeklinde |

Tüm çift lümenli tüpler (Tablo 1) aşağıdaki ortak özellikleri taşırlar:

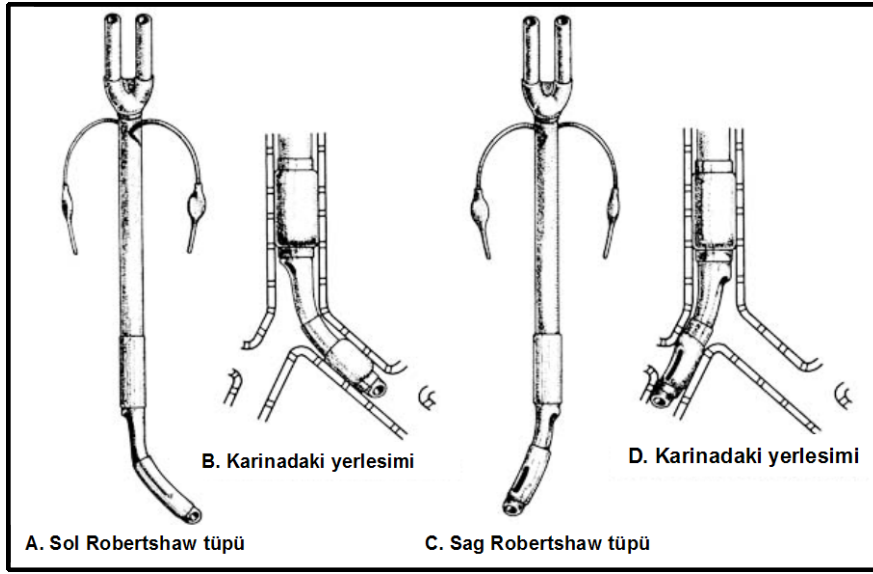
- Sağ veya sol ana bronşa giren daha uzun bronşiyal lümen ve trakeanın alt kısmında kalan kısa trakeal lümen;
- Tüpün istenen bronşa girecek tarzda eğriliği vardır;
- Bronşiyal kaf
- Trakeal kaf



Şekil 1. A. Carlen tüpü, B. Karinadaki yerleşimi

Her iki kaf şişikken, bronşiyal veya trakeal lümenlerden biri klemlenerek tek akciğer ventilasyonu yapılabilir; portun uygun konnektörde açılması aynı taraftaki akciğerin kollabe olmasına neden olur. Her iki tarafın bronşiyal anatomisindeki fark nedeni ile tüpler sağ veya sol bronş için özel olarak tasarlanmıştır (5).

En sık kullanılan çift lümenli tüpler Robert-Shaw tipidir. Boyutları 35, 37, 39 ve 41F'tir (sırasıyla iç çapları 5.0, 5.5, 6.0 ve 6.5'tir). Genellikle erkekler için 39F tüp kullanılırken, bayanlar için 37F tüp kullanılır (Şekil 2).



Şekil 2. A. Sol robertshaw tüpü, B. Karinadaki yerleşimi, C. Sağ robertshaw tüpü, D. Karinadaki yerleşimi

2.2.2 Tek Akciğer Ventilasyonunun Sağlanması

Tek akciğer ventilasyonun en büyük riski hipoksemidir. Bu riski azaltmak için tek akciğer ventilasyon süresi kısa tutulmalı ve %100 oksijen verilmelidir. Ventilasyondaki temel düzenlemeler genellikle gerekli değildir. Eğer peak havayolu basınçları çok fazla artarsa (>30 cm H₂O), tidal volüm 6-10 ml/kg'a düşürülebilir ve dakika ventilasyonunun aynı kalması için solunum hızı arttırılır. Pulse oksimetrenin yakın monitörizasyonu zorunludur. Yeterli ventilasyonun sağlandığından emin olmak için aralıklı arteriyel kan gazı analizi yararlıdır. End-tidal karbondioksit ölçümü güvenilir olmayabilir. (5)

Tek akciğer ventilasyonu sırasında gelişen hipoksemi aşağıdaki müdahalelerden bir veya daha fazlasını gerektirir. (5)

Mutlak etkin önlemler

1. Kollabe olan akciğerin periyodik olarak oksijen ile şişirilmesi,
2. Aynı taraf pulmoner arterin erken bağlanması veya klemplenmesi (pnömonektomi sırasında)

3. Kollabe olan akciğere 5-10 cm H₂O basıncında CPAP uygulanması; en etkili olduğu zaman akciğerin parsiyel olarak tekrar ekspansiyonu sırasındadır (ki bu durum cerrahiye engel olur). (5)

Olası etkin önlemler

1. Ventile olan akciğere 5-10 cm H₂O basıncında PEEP uygulanması
2. Kollabe olan akciğere devamlı olarak oksijen verilmesi
3. Tidal volüm ve solunum hızının değiştirilmesi

Kalıcı hipoksemi kollabe olan akciğerin hemen ekspansiyonunu gerektirir. Cerrahi manipülasyon veya traksiyon sonucu endobronşiyal tüpün (veya bronşiyal blokerin) karınaya göre pozisyonu değişebilir; fiberoptik bronkoskopinin trakeal lümeninden tekrarlanması bu problemi hızla çözebilir. Tüpün her iki lümeni de aspire edilerek fazla sekresyonlar ve obstrüksiyon ortadan kaldırılmalıdır. Eğer lümeninde kan mevcutsa, tüpe 3-5 ml sodyum bikarbonat uygulanması pıhtıların temizlenmesine yardım eder. Dependan veya ventile olan akciğer tarafında pnömotoraks olasılığı düşünülmelidir; ventile olan taraftaki pnömotoraks büyük olasılıkla aşırı mediasten diseksiyonu veya yüksek peak inspiratuar basınçlar sonucu oluşur. (5)

2.2.3 Tek Akciğer Ventilasyonu Alternatifleri

Eğer oksijen tüketiminden daha hızlı olarak %100 oksijen solutulursa, ventilasyon kısa dönemler için durdurulabilir (apneik oksijenizasyon). Genellikle yeterli oksijenizasyon uzun bir süre için sağlanır fakat çoğu hastada ilerleyici respiratuar asidoz bu tekniğin 10-20 dakika uygulanmasına izin verir. Arteryal pCO₂ ilk dakikada 6 mmHg artar, bunu takibeden her dakikada 3-4 mmHg'lik artış olur (5).

Torasik işlemler sırasında, tek akciğer ventilasyonuna alternatif olarak yüksek-frekanslı pozitif basınçlı ventilasyon veya yüksek-frekanslı jet ventilasyon kullanılmıştır. Standart endotrakeal tüp her iki teknikte de kullanılabilir. Düşük tidal volümler (<2ml/kg) küçük bir akciğer alanının havalanmasına izin verir, bu da cerrahiye kolaylaştırır fakat her iki akciğerin ventilasyonuna da olanak sağlar. Ne yazık ki, mediastinal sıçrama –ileri ve geri hareket– genellikle cerrahiye engel olur.(5)

2.2.4 Tek Akciğer Ventilasyonunda Oksidatif Stres

Tek akciğer ventilasyonu ile cerrahi uygulanan hastalarda hem cerrahi işlem hem de tek akciğer ventilasyonu oksidatif strese yol açabilir. Bu oldukça ilgi çeken yeni konuda henüz sınırlı sayıda bilimsel çalışma vardır. Bu konuda ki ilk çalışma Yunanistan'dan Misthos ve ark. tarafından 2005 yılında yayınlanmıştır (6). Yazarlar, akciğer reekspansiyonun ciddi derecede oksidatif stresi provoke ettiğini, oksidatif stresin büyüklüğünün TAV süresi ile ilişkili olduğunu, akciğer kanserli hasta grubunun normal popülasyona göre daha fazla serbest oksijen radikali ürettiğini, tümör rezeksiyonu ile organizmadan büyük bir oksidatif stres kaynağının uzaklaştığını, mekanik ventilasyon ve cerrahi travmanın zayıf serbest radikal oluşturucu olduğunu, manipüle edilen akciğer dokusunu yalnız intraoperatif değil sonraki saatlerde de serbest oksijen radikali açısından kaynak oluşturduğunu bildirmişlerdir (6).

Aynı çalışmacılar 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 120 dakikanın üzerinde TAV yapılan grupta daha yüksek insidansda akut solunum yetmezliği, kardiyak aritmi ve pulmoner hipertansiyon görüldüğünü bildirmişlerdir (7).

Chen ve ark. TAV'nundan iki akciğer ventilasyonuna dönülmesinin reekspansiyon ve reoksijenizasyon etkilerini 20 video asiste torakoskopik cerrahi geçiren hastada çalışmışlardır (8). İki akciğer ventilasyonuna dönülmesinin masif süper oksit oluşumuna neden olduğu bildirmişlerdir.

Bu üç çalışmada da TAV oksidatif strese yol açmasında esas mekanizma olarak iskemi-reperfüzyon hasarı öne sürülmüştür. (8,9)

2.3. GENEL ANESTEZİ

İdeal bir genel anestezi uygulamasında amaç; organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşulları sağlamaktır. Günümüzde kullanılan anestezi ajanları bu şartları tam anlamıyla yerine getiremediğinden yeni ajanlar geliştirilmekte ve bu ajanların organizmaya olan etkileri araştırılmaktadır (10,11).

2.3.1. GENEL ANESTEZİ YÖNTEMLERİ

2.3.1a. İnhalasyon anestezisi

Solunum yolu ile alınan anestezik gaz ve buharlar, alveollere oradan da kana geçer. Beyne ulaşan anestezik miktarı belli seviyeye geldiğinde genel anestezisi meydana gelir. İnhalasyon anesteziklerinin meydana getirdiği genel anestezinin derinliği, doğrudan doğruya bu maddelerin beyindeki parsiyel basıncına bağlıdır. Modern anestezinin başlangıç tarihi, 1846 yılında eterin kullanılmasıyla başlar. Azot protoksitin serüveni de aynı tarih ve dönemlerden geçmiştir. Halotanın bulunması inhalasyon anestezisinde bir dönüm noktası olmuştur. En son kullanılmaya başlanan anestezikler sevofluran ve desflurandır (10,11).

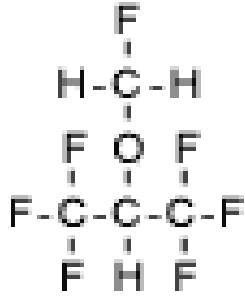
2.3.1b. Total intravenöz anestezi

Total intravenöz anestezi (TİVA) O₂/hava karışımı ile ventile edilen hastalarda hipnotik ve analjezik ajanların kombine olarak infüzyon tarzında verildiği bir anestezi tekniğidir. Aralıklı uygulama yerine belli bir hızla sürekli intravenöz (iv) infüzyon uygulandığında ilaçların titrasyonu daha düzgün olur.

Total intravenöz anestezide en sık kullanılan ajanlar; propofol, opioidler ve benzodiazinlerdir. Propofol hızlı induksiyon, uyanma ve derlenme sağladığından TİVA'de sık kullanılan ajanlardan biridir (10,11).

2.3.2. SEVOFLURAN

Kimyasal formülü [CH₂F-O-CH-(CH₃)₂] (florometil-2,2,2-trifluoro-1-(triflorometil) etil eter) olan sevofluran yanmayan, patlamayan bir gazdır. Hoş kokuludur. (Şekil 3).



Şekil. 3 Sevofluranın kimyasal yapısı

2.3.2a. Tarihçesi

Sevofluran 1960 yılında Regan Wallib tarafından sentez edilmiş, 1970’de Japonya’da kullanılmaya başlanmıştır. 1990’larda Amerika Birleşik Devletleri’nde piyasaya sürülmüştür (11-14).

2.3.2b. Fiziko-kimyasal Özellikleri:

Sevofluranın kaynama noktası 58,6°C, buhar basıncı 24/25 °C’de 197mmHg dir. Kan/gaz çözünürlük katsayısı 0.65, beyin/gaz çözünürlük katsayısı 1.7, yağ/kan çözünürlük katsayısı 48’dir (11).

2.3.2c. Minimum Alveoler Konsantrasyon Değeri (MAC):

Minimum alveoler konsantrasyon (MAC); insan veya deney hayvanlarının yarısında, 1 atmosfer basıncında standart bir ağırlı uyarana (cerrahi insizyon gibi) cevapsızlık oluşturan alveoler anestezi konsantrasyonunu tanımlamaktadır. MAC, anestezi ajanın beyin parsiyel basıncının göstergesi olduğundan anestezi ajanlarının etkinliğinin karşılaştırılmasına imkân verir.

Yetişkinlerde sevofluranın MAC değeri oksijen içerisinde %2, %60 azotprotoksitde % 0.66 olarak bulunmuştur. Çocuklarda ise oksijende %2.6, nitrozoksit-oksijende ise %1.98’dir (Tablo 2) (11).

Tablo 2. Sevofluranın yaş ile değişen MAC (%) değerleri

| Yaş | MAC (Sevofluran / O2) |
|-----------|-----------------------|
| 1-6 ay | % 3.3 |
| 1-12 yaş | %2.6 |
| 30-55 yaş | %2.0 |

2.3.2d. Farmakokinetiği:

Sevofluran hızlı bir anestezi induksiyonu için hem çocuklarda hem erişkinlerde kullanılabilir. Salivasyon, nefes tutma, öksürük veya laringospazm insidansı halotandan daha düşüktür veya onunla karşılaştırılabilir. Sevofluran, inhalasyon anestezisi induksiyon teknikleri için uygun bir anestetik gazdır. Maske ile inhalasyon induksiyonu, intravenöz (iv) induksiyon kadar hızlı ve yumuşak uygulanabilir. İndüksiyon hızına etki eden faktörler kan/gaz çözünürlüğü, alveoler ventilasyon, kalp atım hacmi, inspire edilen ajan yüzdesi ve hava yolu irritasyonunun derecesidir (10-15).

2.3.2e. Metabolizması

Bütün inhalasyon ajanları bir derecede metabolik dönüşüme uğrarlar. Sevofluranın biyotransformasyonunun saptanmış yegâne metabolik ürünleri heksafloroizopropanol (HFIP) ve inorganik florürdür (F). Sevofluranın metabolizma hızı %5 veya izofluranın 10 misli kadardır (10-15).

Heksafloroizopropanol hızla glukuronik asit ile konjuge edilerek idrar metaboliti olarak elimine edilir. İnorganik flor sevofluran anestezisinden sonra 2-3 saatte doruk yapmakta genellikle anesteziden 48 saat sonra bazal konsantrasyonlara yaklaşmaktadır.

Sodalime, baralime gibi CO₂ absorbanlarıyla etkileşir. Bileşik A denilen fluoro metilli bir vinileter ile bileşik B oluşur (10-15).

2.3.2f. Sistemlere Etkileri:

1 Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Sevofluran, dolaşım sistemini ve miyokardiyal kontraktileti deprese eder. Sistemik vasküler rezistans ve arteriyel kan basıncında, izofluran ve desflurana göre daha az düşüş olur. Bunun nedeni, kalp hızı ve

kardiyak debiyi fazla değiştirmeden etki göstermesidir. Hem (-) inotropik hem de (-) lusitropik bir ajandır. Sistemik vazodilatasyon yapar. Koroner kan akımını %29 oranında artırır. İşkemi sırasında bile koroner kan akımı sevofluran anestezi sırasında korunur ve koroner steal sendromu tanımlanmamıştır. Disritmik etkisi olmadığı ileri sürölmektedir (11,16,17).

2 Solunum Sistemine Etkileri: Sevofluran, diğer inhalasyon ajanları gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar. Doza bağlı olarak tidal volümde ve dakika ventilasyonda azalma, buna karşılık solunum frekansında artma meydana getirir. Sonuçta, PaCO₂ artar ve CO₂'deki bu artışa solunum cevabı azalır. Sevofluranın solunum depresyonu yapması; .medüller solunum nöronların santral depresyonu, diafragmanın fonksiyon ve kontraktilitesinin depresyonu sonucudur.

Sevofluranın bronş düz kasında relaksasyon meydana getirdiği ileri sürölmektedir. Ayrıca hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Sevofluran diğer inhalasyon ajanlarına benzer bronkodilatasyon meydana getirir (10, 11, 17)

3. Santral Sinir Sistemine Etkileri: Sevofluran, serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolik hızı azaltır. Artan dozlarda uygulandığında, kafa içi basıncı arttırmayacağı görölmüştür. Sevofluran anestezisi sırasında serebral otonöregülasyonun sağlandığı ileri sürölmektedir (10, 11, 18)

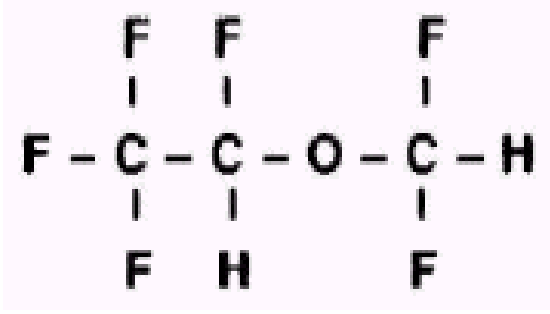
4. Karaciğer Üzerine Etkileri: Sevofluran metabolizması trifluoroasetik üzerinden olmadığından hepatotoksik yan etkisinin olmadığı düşünölmektedir. Karaciğer kan akımı üzerine etkisi az olarak görölmektedir. Albumin, transferin ve fibrinojen sentezini %60–70 oranında azalttığı görölmektedir. Sevofluran sitooksijenaz aktivitesini baskıladığı için trombosit agregasyonunu azaltır (10, 11)

5. Böbrekler Üzerine Etkileri: Sevofluran anestezisi sırasında, inorganik floride düzeyi yükselse de böbrekte deflorinizasyon az olması nedeniyle nefrotoksisite görölmediği bildirilmiştir. Sevofluran metabolizması ürünlerinden Compound A, soda lime ile etkileşerek böbrek korteks-medulla bileşkesindeki hücrelerde mikroskopik hasar oluşturmaktadır. İdrar konsantrasyon yeteneğini etkilediği bildirilmemiştir (10, 18)

6. Nöromusköler Sisteme Etkileri: Sevofluran, kaslarda yeterli derecede gevşeme meydana getirir. Ek olarak sevofluran non depolarizan nöromusköler blokerlerin etkisini potansiyelize eder (10,11)

2.3.3. DESFLURAN

Kimyasal formülü CHF₂-O-CHFCl₃ olan desfluranın kimyasal yapısı Şekil 4'te verilmektedir.



Şekil 4. Desfluran'ın kimyasal yapısı.

2.3.3a. Tarihçesi

Desfluran 1960 yılı başında Terrell ve arkadaşları tarafından Ohio Medical Products laboratuvarlarında sentezlenmiştir. Orijinal adı I-653 olan Desfluran, florla halojenlenmiştir. Buharlaştırma basıncının 1 atmosfere (Atm) yakın olması ve sentezlenmesindeki güçlükler nedeniyle başlangıçta dikkat çekmemiştir. 1980'lerde gününbirlik anestezinin popülerite kazanması nedeniyle tekrar araştırılmaya başlanmış ve 1993'de kullanılmaya başlanmıştır (19).

2.3.3b Fizikokimyasal özellikleri

Desfluran, bir metil etil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farklı, alfa metil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır. Bu değişiklik molekülün kandaki eriyebilirliğini azaltmaktadır (19).

Kaynama noktası: 23,5 °C, buhar basıncı: (20 °C) de 644 mmHg'dır Buharlaştırma basıncının oda ısısında 1 Atm olması nedeniyle standart vaporizatörlerle uygulanamaz. Bunun için özel desfluran vaporizatörü geliştirilmiştir. Desfluranın kan/gaz çözünürlük katsayısı 0.42, beyin/kan çözünürlük katsayısı 1.3, yağ/kan çözünürlük katsayısı 27'dir.

Kan/gaz çözünürlük katsayısının düşüklüğü induksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığını ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar (19,20).

2.3.3c. Minimum Alveoler Konsantrasyon Değeri (MAC)

Minimum alveoler konsantrasyon (MAC); insan veya deney hayvanlarının yarısında, 1 atmosfer basıncında standart bir ağırlı uyarana (cerrahi insizyon gibi) cevapsızlık oluşturan alveoler anestezi konsantrasyonunu tanımlamaktadır. MAC, anestetik ajanın beyin parsiyel basıncının göstergesi olduğundan anestezi ajanlarının etkinliğinin karşılaştırılmasına imkân verir (21).

Desfluranın MAC değeri çeşitli deneklerde % 5.7-10 arasında olup insanda oksijen içinde % 5.17 -7.25, % 60 azot protoksit içinde % 4 olarak bulunmuştur (20). Desfluran'ın yaş ile değişen MAC (%) değerleri Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Desfluran'ın yaş ile değişen MAC (%) değerleri.

| Yaş | MAC (Desfluran/O ₂) |
|------------|---------------------------------|
| 18-30 | % 7.25 |
| 31-65 | % 6 |
| 65 ve üstü | % 5.17 |

2.3.3d. Metabolizması

Desfluran kimyasal olarak stabil bir bileşiktir. Degradasyon ve toksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğu için desfluran'ın degradasyona direnci bu ilacın güvenilirliğinin göstergesidir. Desfluran, kurutulmuş CO₂ absorbanları (özellikle baryum hidroksit laym) tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbon monoksit (CO) parçalanır. Burada kullanılan absorbanın tipi, ısısı ve kuruluğu da CO oluşumu ile doğrudan etkilemektedir. CO oluşumunun, bazik ortamda ajanın yıkımına bağlı olduğu savunulmaktadır. Ayrıca sodalime ile çok uzun süreli temasında düşük miktarlarda fluorofrom ortaya çıkmaktadır (CHF₃) (10,11,22).

Karaciğerinde metabolizması sonucu oluşan florid ölçülmeyecek derecede azdır. Desfluran kullanımından sonra hiç hepatotoksisite ve nefrotoksisite bildirilmemiştir. Desfluran düşük doku çözünürlüğü sayesinde daha hızlı vücuttan atılır. Eliminasyonu sırasında, alveoler konsantrasyonu hızla düşer (10,11).

2.3.3e. Sistemlere etkileri

1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Desfluranın insanda kontrollü ventilasyon sırasında 0.83 ile 1.66 MAC arasındaki değerleri kardiyovasküler fonksiyon ve miyokardiyal kontraksiyon üzerinde doza bağlı depresyon oluşturur. Santral venöz basınçta ve kalp hızında doza bağlı artış; sistemik vasküler direnç, art yük, atım hacmi ve ortalama arteriyel basınçta düşme gözlenir. Sol ventrikül atım hacminin azalmasına rağmen kalp debisi sabit tutulur. Desfluran anestezi süresinin artması (> 7 h) durumunda tolerans gelişimine bağlı olarak, kardiyovasküler depresyon etkileri daha da azalır. Desfluran koroner steal sendromuna neden olmaz (20).

2. Solunum sistemi üzerine etkileri: Desfluran doza bağımlı olarak tidal volümde düşme ve buna bağlı solunum frekansında artmaya neden olur. Desfluran ventilasyon hızındaki artmaya rağmen, dakika volümü ve alveoler ventilasyonu azaltır. Doza bağlı olarak diğer etkileri şunlardır; PaCO₂ artması, CO₂'e olan ventilasyon cevabında azalma, intrapulmoner şant oranının artması, ölü boşluk ventilasyonunun tidal ventilasyona olan oranının artması (23).

Keskin kokusu ve hava yolu irritasyonu nedeniyle desfluran indüksiyonu sırasında tükürük salınımında artma, nefesin tutulması, öksürük ve laringospazm oluşabilir (21).

3. Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Diğer inhalasyon anestezipler gibi desfluran serebral damarları direkt olarak genişleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımını ve intrakranial basıncı artırır. Desfluran ile oluşturulan hipotansiyon sırasında metabolik gereksinimler için yeterli perfüzyon sağlanır (19,23).

4. Böbrekler Üzerine Etkileri: Desfluran doza bağımlı olarak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Buna rağmen Desfluran kullanımı ile gelişen nefrotoksisite bildirilmemiştir.

5. Karaciğer Üzerine Etkileri: Desfluran karaciğer fonksiyon testlerini etkilemez. Karaciğer kan akımını azaltır. Diğer ilaçların klirensini etkileyebilir.

6. Nöromusküler Sisteme Etkileri: Desfluran, nöromusküler fonksiyonları deprese eder. Trakeal entübasyon için yeterli kas gevşemesi sağlar. Desfluran da diğer volatil ajanlar gibi non depolarizan kas gevşeticilerin etkisini artırmaktadır (19,24)

2.4. SERBEST RADİKALLER

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 (25-29).

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 (25,30). Serbest radikaller üç yolla meydana gelmektedir:

1. Kovalent bağların homolitik kırılması ile yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı atom üzerinde kalıyorsa, bu tür kırılmaya homolitik kırılma denir.

2. Bir molekülden tek bir elektron kaybı veya molekülün heterolitik bölünmesi ile radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa, radikal formu oluşur.

3. Moleküle tek bir elektron eklenmesi ile iki radikal reaksiyona girerse, her iki radikalde ortadan kalkar. Eğer bir radikal, radikal olmayan bir moleküle reaksiyona girerse yeni bir serbest radikal oluşur. Bu özellik onların zincir reaksiyonu oluşturmalarına neden olur Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu

meydana gelirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötr olabilirler (26,29).

2.4.1. Serbest oksijen radikalleri

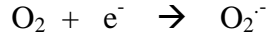
Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlardır. Moleküler oksijenin (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Ancak bu molekülün reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle 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. (Tablo 4) (25,26,31).

Tablo 4. Oksijen türevi bileşikler.

| Radikal Olmayanlar | | | |
|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Hidroksil | (HO^{\cdot}) | Hidrojen Peroksit | (H_2O_2) |
| Alkoksil | (RO^{\cdot}) | Singlet Oksijen | (O_2) |
| Peroksil | (ROO^{\cdot}) | Ozon | (O_3) |
| Süperoksit | ($O_2^{\cdot-}$) | Hipoklorid | ($HOCl$) |
| Nitrik oksit | (NO) | Lipid Hidroperoksit | ($LOOH$) |
| Azot dioksit | (NO_2) | Peroksinitrit | ($ONOO^{\cdot}$) |

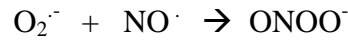
2.4.2. Süperoksit radikali (O₂⁻)

Süperoksit radikali; canlıda oluştuğu gösterilen ilk radikaldır. Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (25,26,31).



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (13).

Süperoksit anyonu hücre içinde oksitleyici veya redükleyici olarak görev yapar. Aldığı elektronu metal iyonuna, sitokrom c'ye veya bir radikale verirse tekrar oksijene oksitlenir. Sitokrom c'nin indirgenmesi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından inhibe edilir. Bundan yararlanılarak SOD aktivitesi ve fagositler tarafından üretilen O₂⁻ tayini yapılır (26,32). 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 (28,33).

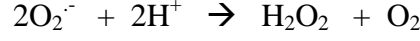
Süperoksit ile perhidroksil radikalleri reaksiyona girdiklerinde biri okside olurken diğeri indirgenir. SOD enzimi tarafından katalize edilen bu reaksiyon dismutasyon reaksiyonu olarak adlandırılır ve bu reaksiyon sonucunda oksijen ve hidrojen peroksit oluşur.



Süperoksit dismutaz enziminin yüksek katalitik etkisi nedeniyle hücrelerde süperoksit birikimine izin verilmez. Ancak çeşitli patolojik durumlarda süperoksit yapımının artmasıyla süperoksite özgü tepkimeler görülmeye başlar (34).

2.4.3. Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektron alması ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur. Hidrojen peroksid hücre membranlarından rahatlıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır (26,33).



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

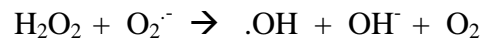
Hücrelerde H_2O_2 'in ortamdan uzaklaştırılmasını antioksidan enzimlerden katalaz ve peroksidaz sağlar (26).

2.4.4. Hidroksil radikali

Hidroksil radikali ($OH\cdot$) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Hidrojen peroksidin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle oluşur ve çok kısa ömürlüdür (26,28,35).



Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak için kolayca yıkılabilir.



Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Katalizör varlığında veya katalizörsüz oluşabilir (26,28,29). Hidroksil radikali aşırı hasar yapma yeteneğine sahiptir. Deoksiribonükleik asit'te (DNA) serbest radikal zincir değişiklikleri yaparak mutasyonlara ve onkojenik aktivitenin artmasına neden olmaktadır (26,36,37).

2.4.5. Singlet oksijen

Singlet oksijen (1O_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, billirubin, 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 (33,37).

2.5. HÜCREDE SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN KAYNAKLARI

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 (29,36).

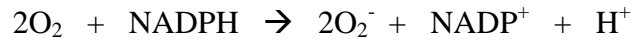
2- Fagositik hücreler; Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar fagositoz sırasında bakterileri ortadan kaldırmak ve nekrotize olmuş dokuları temizlemek için serbest oksijen radikallerini kullanırlar (31,36).

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 ($HClO$)(28,32,33,36).

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 (38).

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 (29,33,39).



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 (33).

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; glkolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin

oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde, makrofaj, nötrofil, eozinofilde bol miktarda bulunurlar (29,39).

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. Reoksijenasyonda hipoksantin ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksijenasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. Bu reaksiyon süperoksit üreten bir süreçtir ve aşağıdaki durumlarda görülebilir (40-42).

- Bazı damar tıkanması tabloları (Myokard infarktüsü, felç)
- Mikrosirkülasyon bozukluğu (Diyabet)
- Bütün hipoksi halleri
- Şok
- Cerrahi müdahale bölgesindeki kansızlık veya damarların klemlenmesi
- 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. Eksojen Kaynaklar (33)

1.Çevresel ajanlar: Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler; sigara dumanı, çözücüler, pestisitler, anestezikler, aromatik karbonlar.

2.Radyasyon.

3.Antineoplastik ajanlar (nitrofrontoin, bleomisin, doksorubicin gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar).

4. Stres.

2.6. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Organizmada çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan savunma sistemleri vardır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir. Eğer savunma azalır veya serbest radikallerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve istenmeyen durumlar meydana gelmektedir (27,42).

2.6.1. Proteinlere etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi aminoasit içeriklerine göre değişmektedir. Aminoasit moleküllerindeki sülfidril veya amino gruplarının serbest radikallerle etkileşmesi sonucunda proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler;

1. Aminoasitlerin modifikasyonu,
2. Proteinlerin fragmantasyonu ve
3. Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar.

Aromatik aminoasitlerde (triptofan, tirozin, fenilalanin) doymamış yapılar olduğundan serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Sülfürlü aminoasitler sistein ve sistin de serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Proteinin temel yapısında meydana gelen değişme, antijenitesinde değişmeye ve proteolize hassaslaşmasına yol açar. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir ve nörotransmitter, enzim ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (33,43).

İmmunglobulin G (IgG) ve albumin gibi yapısında fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin yapısı serbest radikallerin etkisiyle bozulur. Normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Sitoplazmik ve membran proteinleri ozon ve protoporfirin IX gibi okside edici ajanlara bağlanarak dimerik bileşenlere veya daha büyük agregatlara dönüşebilir. Prolin ve lizin serbest radikallerle etkileşimlerinde nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler (26,33).

2.6.2. 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 (26,28,33).

2.6.3. 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. Yine gözün vitreus humourunda bol miktarda bulunan hyalüronik asitin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (33,44).

2.6.4. 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 (26,33,43,45).

Lipid peroksidasyonu ya toplayıcı reaksiyonlarla sonlandırılır ya da otokatalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam eder. Plazma membranı ve organel lipid peroksidasyonu, daha önce bahsedilen serbest radikal kaynaklarının tümüyle stimüle edilebilir ve metallerin varlığında artar. Bu metaller redoks katalizatörü olarak görev yaparlar. Hidrojen peroksidin ve süperoksidin daha güçlü oksidanlara dönüşümünü katalizlerler (33,46). Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen lipid hidroperoksidlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksidleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif yapıda olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar (26,33).

Malonildialdehid (MDA) üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelir ve tiyobarbitürik asitle ölçülebilir. Bu metod lipid peroksid düzeylerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA; yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermektedir (27,47).

Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına etkiyerek, dolaylı reaktif aldehidler üreterek hücre elemanlarına zarar verir. Bu şekilde doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur (26).

Lipid radikalleri hidrofobik yapıya sahip olduklarından reaksiyonların birçoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Bu olay sonucu membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenmektedir. MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da bozulma, iyon taşınması, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi bazı membran özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca, diffüze olma özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA bu özellikleri nedeniyle, mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (48).

2.7. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

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 (33).

Endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

A. Endojen antioksidanlar

1- Enzim olanlar; SOD, GSH-Px, CAT, GSH-Rd, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,

2- Enzim olmayanlar; α -tokoferol (E vitamini), β -karoten, askorbik asit, melatonin, ürik asit, billirubin, glutatyon, seruloplazmin, albumin, transferin, ferritin gibi.

B. Eksojen antioksidanlar

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox- C, asetilsistein, mannitol, adenzin gibi (33,49).

2.7.1. 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.

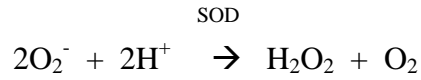
C. Onarıcı (repair) etki:

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 (33).

2.8. ENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR

2.8.1. 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 (33,36).



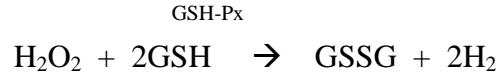
Bu reaksiyon spontan olarak da meydana gelebilir. Fakat SOD ile katalizlendiği zaman reaksiyon hızı 4000 kat artar. SOD bir grup metalloenzim olup iki tipi vardır; SOD-1, Cu-Zn SOD stoplazmada bulunur. SOD-2, Mn SOD mitokondride bulunur.

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 (50).

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 (36,51).

2.8.2. Glutasyon peroksidaz

Glutasyon 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 glutasyon tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetramerik 4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (43, 52).



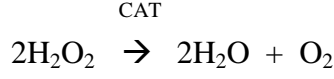
Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesi sırasında oksitlenen GSH, başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH ve GSH-Px enzimi yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamlılığı sağlanır.

Glutasyon 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. Glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (53) .

2.8.3. 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 diğeri de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir (54).



Katalazın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksit metil ve etil hidroperoksidler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksidleri ise etkilemez (33).

2.9.ENZİMATİK OLMAYAN ANTİOKSİDANLAR

- *C Vitamini (Askorbik Asit)
- *A Vitamini (Beta Karoten)
- *E Vitamini (α -Tokoferol)
- *Polifenoller/Flavanoidler
- *Transferin ve Laktoferrin
- *Seruloplazmin
- *Albümin
- *Ürik Asit
- *Bilirubin
- *Melatonin
- *Glutation (GSH)
- *Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)
- *Ferritin
- *Mannitol
- *Ubikinon (Koenzim Q)
- *Allopurinol/Oksipurinol
- *Sistein/Asetilsistein
- *Haptoglobin
- *Adenozin
- *Hemopeksin
- *Lipoik asit

- *Histidin
- *Selenyum
- *Sitokinler
- *Eksojen antioksidanlar

2.10.Total Antioksidan Kapasite (TAOK)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile m¼cadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. V¼cudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını s¼rd¼rebilmesinde kan ¼ok ¼nemlidir. Kan antioksidanların b¼t¼n v¼cuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (55). Total antioksidan kapasiteye en b¼y¼k katkı plazmada bulunan antioksidan molek¼llerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Alb¼min, ¼rik 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, ¼rik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim i¼indedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme ¼rnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferol¼ yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ¼l¼m¼, antioksidanların tek tek ¼l¼m¼nden daha değerli bilgiler verebilir. Bu y¼zden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ¼l¼m¼ yaygınlaşmaktadır (56,57).

2.11.Prolidaz

Prolidaz, EC 3.4.13.9. iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D olarakta bilinen hidrolazlar sınıfında bulunan bir enzimdir. Prolidaz, mikroorganizmalarda ve bir¼ok

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 (58).

Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol almaktadır (59).

2.11.1. Prolidaz İnhibitörleri Ve Aktivatörleri

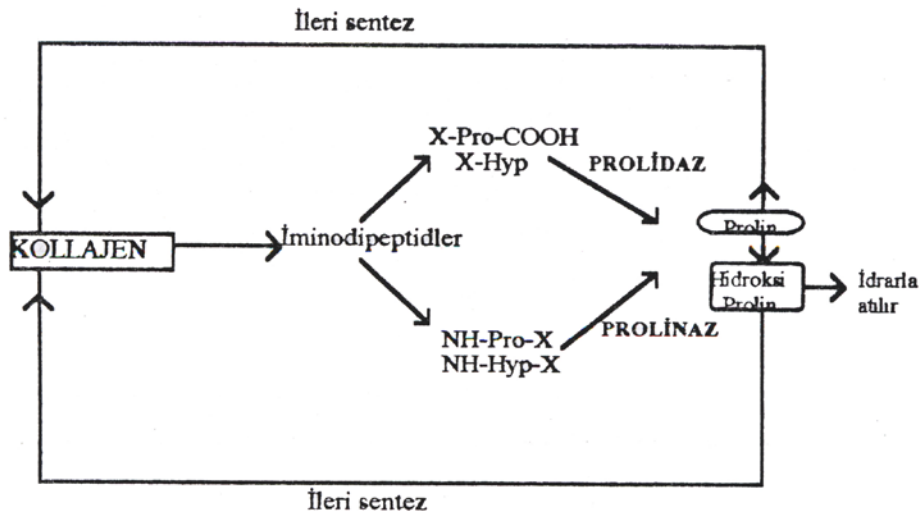
Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan Mn^{+2} iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar domuz böbrek prolidazı üzerinde 1957 yılında yapılmıştır. Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Ag^{+1} , Hg^{+2} , Pb^{+2} 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 (60,61).

2.11.2. Prolidazın Kollajen Yapım Ve Yıkımının 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 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 hidroksprolin idrarla atılmaktadır (61).

Kollajen dokudaki amniyon asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksprolin 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 5).



Şekil. 5. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri

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 hidroksprolin üre ile dışarı atılır. İmino peptidler 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. İmino peptiduri, aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat İmino peptiduri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir.

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokularındaki anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır. İdrara salınan peptidler prolidaz için substrat olarak görev yaparlar. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif olarak kalıtımsaldır. Prolidaz geni

başka bir kalımsal 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 enfeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (62).

2.11.3.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 hidroksiprolin 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 (62).

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 kalımsaldır (63). Prolidaz geni başka bir kalımsal 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.

2.12. Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif 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 lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküllerine zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir

2.13. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Total peroksidlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (64-66).

$$\text{OSI} = \frac{\text{TOS}}{\text{TAS}} \times \text{AU X faktör}$$

3. MATERİYAL METOD

3.1. Hasta seçimi

ASA I-III, 18-50 yaş arası, ek patolojisi olmayan en az 2 saatlik bir süre boyunca akciğer kist hidatik operasyonu planlanan 40 hasta dâhil edilecektir.

3.2. Çalışma dışı bırakma kriterleri

İlaça karşı alerjisi olanlar, hastanın veya ailesinin kabul etmemesi, kullandığı diğer ilaçlarla bizim kullanacağımız ilaçlar arasında ilaç etkileşiminin olması, bradikardi, hipotansiyon, hipovolemik şok, metabolik, renal, endokrin ek patolojisi olan, vitamin desteği alan desfluran grubundan 2 hasta, sevofluran grubundan 3 hasta çalışma dışı bırakıldı.

3.3 Demografik Veriler

Çalışmaya katılan tüm hastaların adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, kilosu, boyu, dosya numarası, ASA risk grubu, yapılacak operasyon, ek hastalığı olup olmadığı, sigara içip içmediği ve ilaç kullanıp kullanmadığı kaydedildi.

Anestezi öncesi, anestezi uygulanımını takiben ve her 5 dk da bir olmak üzere tüm operasyon süresince non - invaziv yöntem ile Kalp Atım Hızı (KAH) , Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diastolik Arter Basıncı (DAB), Transdermal Periferik Oksijen Satürasyon (SpO₂), ve end – tidal (ET) CO₂ izlenerek kaydedildi. Hastaların anestezi, cerrahi, TAV süreleri kaydedildi. Hastalara arteriyel kanülasyon yapıldı.

Grupların Oluşturulması

Hastalar bilgisayar veri tabanlı bir program aracılığı ile rastgele iki gruba ayrıldı.

Grup I (n:17, sevofluran grubu): Olgulara %2-3 sevofluran + hava 3 L/dk +O₂ 2 L/dk verildi

Grup II (n:18, desfluran grubu): Olgulara %5-8 desfluran+ hava 3 L/dk + O₂ 2 L/dk verildi

. Preoperatif Hazırlık

Tüm hastalara operasyondan 40 dk önce premedikasyon amacı ile 0,1 mg/kg' dan midazolam intramuskuler uygulandı.

Peroperatif İşlemler

Tüm hastalar operasyon masasına alındıktan sonra 18 G (Gauge) branül ile antekubital ven veya el sırtı venlerinden kanülasyon yapılarak damar yolu açıldı ve % 0,9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Hastalar EKG monitörizasyonu için elektrodlar D II derivasyonu olacak şekilde yerleştirildi. Non-invazif arteriyel kan basıncı ve SpO₂, monitörizasyonu yapıldı. . Hastalara arteriyel kanülasyon yapıldı.

Çalışmaya; 18-50 yaşlarında, ASA I - III risk grubuna giren, elektif akciğer kisthidatik operasyonu planlanan 40 hasta dâhil edildi. Ancak sevofluran grubundan 3 hasta, desfluran grubundan 2 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 35 hasta ile çalışma tamamlandı. Anestezi öncesi, anestezi uygulanımını takiben ve her 5 dk da bir olmak üzere tüm operasyon süresince non - invaziv yöntem ile KAH, SAB, DAB, SpO₂ ve ET CO₂ basıncı izlenerek kaydedildi.

İndüksiyon:

Preoksijenasyonu takiben anestezi indüksiyonunda 2-3 mg/kg propofol, 2 µg/kg fentanil, 0,6 mg/kg intravenöz rokuronyum uygulandı. Daha sonra çift lümenli endotrakeal tüp ile endotrakeal entübasyon 2-3 dakika sonra sorunsuz olarak gerçekleştirildi.

İdame:

Hastalar entübasyondan sonra solunum cihazı ile hacim kontrollü olarak 8-10 ml/kg tidal volüm ve 12/dk solunum hızı sağlanacak şekilde ayarlandı. Hastaların sıvı desteği % 0.9 NaCl ve ringer laktat solüsyonları ile karşılandı. Dolaşım ve akciğerlerdeki oksidatif stres cevabı değerlendirilebilmek için; eş zamanlı olarak arteriyel kan ve BAL örnekleri alındı. Arteriyel kan ve bronkoalveoler lavaj örnekleri anestezi indüksiyonundan sonra, cerrahi işlem bittikten sonra olmak üzere 2 kere yapıldı. BAL; Akciğer kisthidatik operasyonlarında uygulanan rutin bir işlemdir. Operasyon sırasında ihtiyaç halinde akciğerlere serumfizyolojik verilerek BAL yapılır. Derlenme odasında; 10'ar dk Aralıklarla 30 dk boyunca non - invaziv yöntem ile KAH, SAB, DAB ve SpO₂ kaydedildi.

Mekanik Ventilasyon:

Başlangıç solunum sayısı 12 soluk/dk, İ:E (inspiryum/ ekspiryum) oranı 1:2, inspiryum süresi 1, 8 saniye, PEEP (ekspiryum sonu pozitif basınç) 5 cm/H₂O, TV (tidal volüm) 8-10 ml/kg olacak şekilde hacim kontrollü mekanik ventilasyona başlandı. Operasyon esnasında ETCO₂ 25–35 mm Hg olacak şekilde gerekli ayarlamalar yapıldı.

Cerrahi başladıktan sonra torakotomi ile beraber tek akciğer ventilasyonu yapıldı. Tek akciğer ventilasyonu için çift lümenli bronşiyal tüpler tercih edildi. Tek akciğer ventilasyonunun en büyük riski hipoksemidir. Bu riski azaltmak için süre kısa tutulmalı ve 100% oksijen verilmelidir. Eğer peak havayolu basınçları çok fazla artarsa (>30 cm H₂O), tidal volüm 6-8 mL/kg'a düşürülebilir ve dakika ventilasyonunun aynı kalması için solunum frekansı arttırılabilir.

Ekstübasyon:

Her hasta için anestezi, TAV ve cerrahi süreleri hesaplanarak kaydedildi. Cilt altı, cilt dikişi atılırken anestezi idamesi sonlandırıldı. Operasyon bitiminde rezidüel blok 0,02 mg/kg atropin ve 0, 04 mg/kg neostigmin kullanılarak antagonize edildi. Kas gevşetici antagonize edildikten sonra ekstübasyon gerçekleştirildi. Bulantı, kusma şikâyeti olan hastalara 10 mg iv metoklopramid HCL verildi. Hasta derlenmesi Postoperatif Aldrete derlenme skorlaması ile değerlendirildi (Tablo.5). Derlenme skoru 9–10 olan hastalar Göğüs Cerrahisi kliniğine alındı

Tablo.5.Aldrete Derlenme Skorlanması

| | | |
|-----------------------------|---|---|
| Aktivite | Bütün eksterimitelerini hareket ettirebiliyor | 2 |
| | İki eksterimete hareketli | 1 |
| | Eksterimite hareketi yok | 0 |
| Solunum | Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor | 2 |
| | Solunum hareketleri yüzeysel, dispneik | 1 |
| | Apne | 0 |
| Arteryal kan basıncı | Normal değerden sapma % 10 veya daha az | 2 |
| | Normal değerden sapma % 11–20 | 1 |
| | Normal değerden sapma % 21 veya daha fazla | 0 |
| Bilinç durumu | Tamamen açık | 2 |
| | Sözlü uyarılara cevap veriyor | 1 |
| | Sözlü uyarılara cevap yok | 0 |
| Cilt rengi | Normal, pembe | 2 |
| | Solgun | 1 |
| | Siyanotik | 0 |

3.5. Prolidaz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

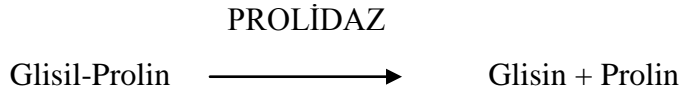
Bu konuda yapılan birçok çalışmada prolidaz enzim aktivitesi ölçümü yöntemi için en sık olarak Chinard tarafından tanımlanan ninhidrin tepkimesi kullanılmıştır (60,67).

Bu tepkime daha sonradan Myara ve arkadaşları tarafından bazı değişiklikler yapılarak optimize edilmiştir (68). Bu yöntemde $MnCl_2$ (Mangan klorür) ile 24 saat ön inkübasyon yapılarak aktive edilen enzim, Gly-pro (Glisil-prolin) substratı ile ($K_m=2,9$ mM) 30 dakika inkübe edilip, açığa çıkan prolin miktarı ölçülerek enzim aktivitesi hesaplanmıştır (69).

Biz kendi çalışmamızda Optimize Modifiye Chinard Metodu'nu kullandık.

3.5.1. Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi (Optimize Chinard Metodu)

Substrat olarak glisil-prolin kullanılarak enzim aracılığı ile oluşan prolinin asidik ortamda ısı etkisiyle ninhidrin ile renkli bir bileşik (pembe renk) oluşturma ilkesine dayanarak serum prolidaz düzeyi ölçülür. Rengin şiddeti prolin konsantrasyonuna bağlıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülür.



Deney 3 basamaktan oluşur:

1. Enzim aktivasyonu için; Numunenin Tris-HCl ve MnCl₂ ile preinkübasyonu
2. Örnek ile glisil - prolinin inkübasyonu
3. Serbestleşen prolinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi

3.5.1.1. Prolidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar

1. Ön inkübasyon çözeltisi: pH:7'de 50 mmol/L Tris HCl tamponu içerisinde, 1 mmol/L GSH, 50 mmol/L MnCl₂ çözdürüldü.

2. Substrat çözeltisi: Öninkübasyon çözeltisi içerisinde 144 mmol/L glisil-prolin dipeptidi çözdürüldü. Ancak substrat çözeltisi için pH: 7,8'lik Tris HCl tampon kullanıldı.

3. Tepkimeyi durdurma çözeltisi: 1 mL glasiyal asetik asit kullanıldı.

4. Ninhidrin çözeltisi (modifiye (optimize) chinard çözeltisi) : 0,5 mol/L'lik ortofosforik asit içerisinde 3 g/dL olacak şekilde ninhidrin manyetik karıştırıcı ve ısı yadımıyla 70 °C'de eritildi.

İşlem

a) Yöntemde, 100 µL serum ile 100 µL serum fizyolojik karıştırılıp bu karışımdan 25 µL alınıp, 1 mmol/L GSH ve 50 mmol/L MnCl₂ pH 7'de 50 mmol/L Tris HCl tampondan oluşan ön inkübasyon solüsyonundan 75 µL alınarak 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.

b) Karışımın üzerine 144 mmol/L Gly-pro içeren substrat çözeltisinden (pH 7,8) 100 µL eklenerek 37 °C'de 5 dakika inkübe edildi.

c) Daha sonra inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüpleri hazırlandı. İnkübasyonlu tüplere inkübasyonun sonunda 1mL glasiyal asetik asit ilave edilerek reaksiyon durduruldu. İnkübe edilmemiş örnek bulunan sıfır zaman tüplerine de aynı hacimde glasiyal asetik asit ilave edilip reaksiyon durduruldu.

d) İnkübasyonlu ve inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüplerin üzerine 300uL Tris-HCl tamponu (pH:7,8) ve 1 mL Ninhidrin çözeltisi eklendi.

e) Yukardaki işlemler uygulandıktan sonra tüplerin ağzı kapatılarak 90 °C' de su banyosunda 20 dakika bekletildi. Daha sonra buzlu su banyosunda soğutulup beklenmeden 515 nm'deki absorbanslar substratın katılmadığı örnek körüne karşı okutuldu. Prolidaz enzim aktivitesi birimi olarak, enzimin Gly-Prolin substratını parçalayarak prolin oluşturduğu basamaktaki 1 dakikada oluşan umol/L cinsinden prolin olarak tanımlandı. Ninhidrin tepkimesindeki prolinin molar absorbans katsayısı 27,2' dir (70,71).

3.6. Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması

Prolidaz aktivite düzeyi : $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$

A: İnkübasyon tüpü absorbans değeri

B: Sıfır zaman tüpü absorbans değeri (inkübasyonsuz)

[S] : Standart konsantrasyonu (mmol/L)

S: Standart absorbans değeri

Prolidaz aktivite düzeyi : $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$: 1 litrede 1 dakikada oluşan
mmol prolin miktarı

Prolidaz aktivite düzeyi : $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör} \times 60}{S}$: 1 litrede 1 saatte oluşan
mmol prolin miktarı

Serumda aktivite tanımı: 1µmol substratı 1 dakikada değişikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/L olarak tanımlanmıştır.

3.7. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

TAS Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar:

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH:1,8) içerisinde 10 mM o-dianisidine dihydrochloride ve 45 uM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Clark tamponu (pH:1,8) içerisinde 7,5 mM Hidrojen peroksit (H₂O₂) çözdürülerek hazırlanır.

240 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Prensip:

Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (mmol Troloks Eqv./L) (72).

3.8. Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

TOS Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar:

Reaktif 1: 140 mM NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında glycerol çözümlü daha sonra 250 uM xyleneol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-dianisidine dihydrochloride çözdürülüp sonra 5 mM Amonyum ferröz sülfat çözümlenerek hazırlanır.

560 nm’de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Prensip:

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$) (73).

3.9. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

$$\text{OSI} = \frac{\text{TOS}}{\text{TAS}} \times \text{AU X faktör}$$

3.10. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11,5 (SPSS Inc. Chicago USA) programı kullanıldı. Grup içi tekrarlayan hemodinamik verilerin değerlendirilmesinde Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi testi, gruplar arası karşılaştırmalarda preoperatif ve postoperatif değerlerde bağımsız t testi, grup içi karşılaştırmalarda preoperatif ve postoperatif değerlerde bağımlı t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard sapma olarak belirtildi ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik veriler

Bu çalışmaya; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Akciğer Kist Hidatik nedeniyle ameliyat edilen 35 erişkin hasta dahil edildi. Hastaların 18'i erkek (%51), 17'si kadın (% 49) olup, ort ± SD olarak, ortalama yaş 31,66 ± 10,65, ortalama kilo 72,37 ± 10,02 kg, ortalama boy 168,03± 7,89 cm, ortalama anestezi süresi 168,57±16,16 dk, ortalama cerrahi süresi 144,57±13,89 dk olarak bulundu.

Sevofluran grubunda hastaların E/K oranı 10/7, ortalama yaş 34,±11,11, ortalama ağırlık 74,82±7,51 kg, ortalama boy 168,71±7,08 cm, ortalama anestezi süresi 170,0±18,02 dk, ortalama cerrahi süresi 143,82±14,63 dk, ortalama TAV süresi 102±8,04 dk olarak bulundu. Desfluran grubunda hastaların E/K oranı 8/10, ortalama yaş 29,44±10,00, ortalama ağırlık 70,06±11,65 kg, ortalama boy 167,39±8,75 cm, ortalama anestezi süresi 167,22±14,57 dk, ortalama cerrahi süresi 145,28±13,55 dk, ortalama TAV süresi 104±7,02 dk olarak bulundu.

Gruplar arası demografik veriler Tablo 6 de gösterilmiştir.

Tablo. 6. Gruplar arası demografik veriler

| | Sevofluran (n:17) | Desfluran (n:18) |
|----------------------|-------------------|------------------|
| Yaş(yıl) | 34,±11,11 | 29,44±10,00 |
| Ağırlık (kg) | 74,82±7,51 | 70,06±11,65 |
| Boy(cm) | 168,71±7,08 | 167,39±8,75 |
| Cinsiyet(E/K) | 10/7 | 8/10 |
| Anestezi süresi (dk) | 170,0±18,02 | 167,22±14,57 |
| TAV süresi(dk) | 102±8,04 | 104±7,02 |
| Cerrahi Süresi (dk) | 143,82±14,63 | 145,28±13,55 |

cm: santimetre

kg: kilogram

E/K: Erkek/Kadın

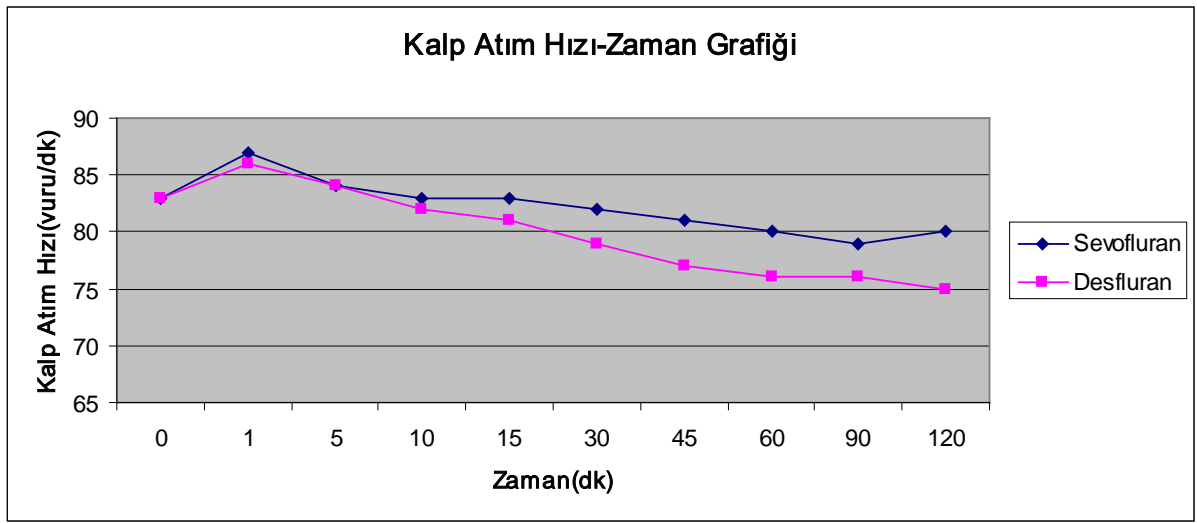
süre: dakika

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.2. Hemodinamik Değerlerin Karşılaştırılması

4.2.1. Kalp Atım Hızı

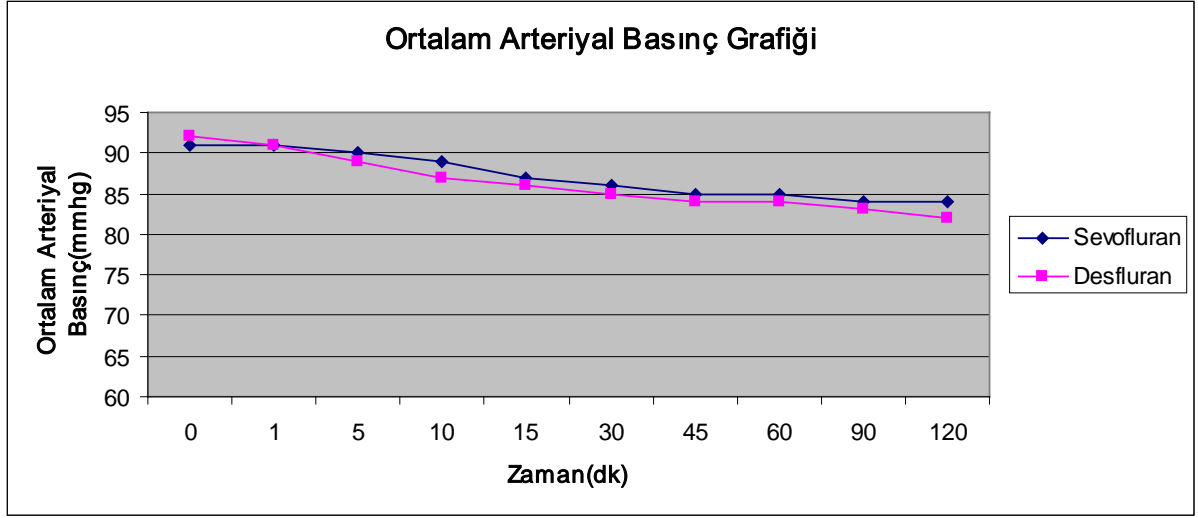
Gruplar arası bazal, 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120. dk. da kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gruplar arası kalp atım hızı Grafik 1 de gösterilmiştir.



Grafik 1. Grupların ölçüm aralıklarında kalp atım hızı değişiklikleri

4.2.2. Ortalama Arteriyel Basınç

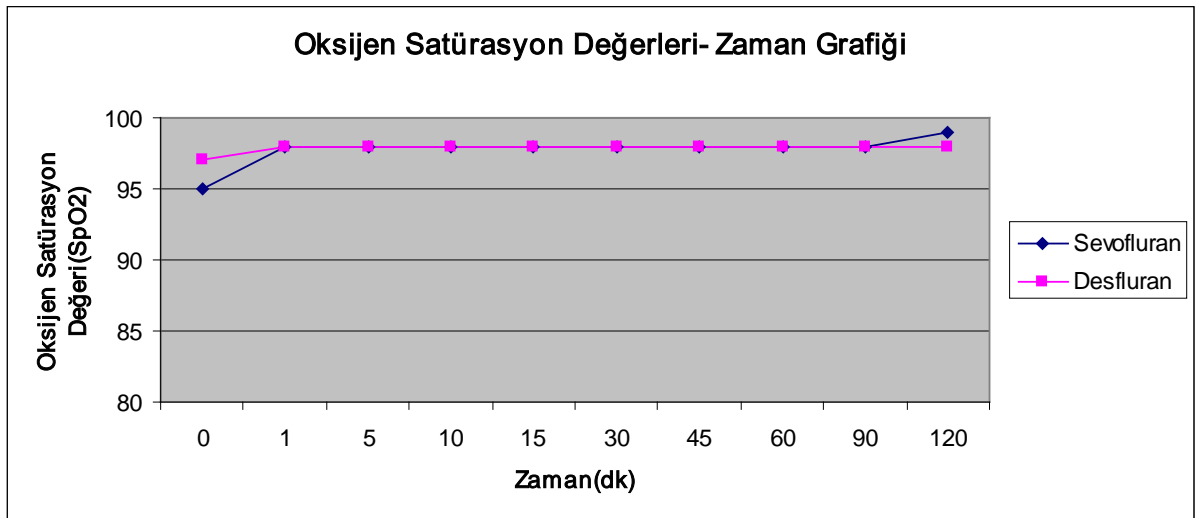
Gruplar arası bazal 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda ortalama arteriyel basınç değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gruplar arası Ortalama Arteriyel Basınç değerleri Grafik 2 de gösterilmiştir.



Grafik 2. Grupların ölçüm aralıklarında Ortalama Arteriyel Basınç değışiklikleri

4.2.3. Transdermal Oksijen Satürasyonu

Gruplar arası bazal, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda Oksijen satürasyon (SpO_2) değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gruplar arası SpO_2 değeri Grafik 3 de gösterilmiştir.



Grafik 3. Grupların ölçüm aralıklarında SpO_2 değışiklikleri

4.3. Hasta ve kontrol gruplarında preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

Hasta ve kontrol gruplarında preoperatif TAS, TOS, OSI, Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Hasta ve kontrol gruplarında preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri Tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

| | Hasta (n:35) | Kontrol (n:22) | p |
|--|--------------|----------------|--------|
| TAS (mmol TroloksEqv./L) | 0.97±0.129 | 1.20±0.168 | 0.001* |
| TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) | 48.46±11.53 | 15.85±3.60 | 0.001* |
| OSI (AU) | 5.05±1.29 | 1.32±0.28 | 0.001* |
| Prolidaz (U/L) | 758±19.53 | 737±33.27 | 0.004* |

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

4.4. Hastaların preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

Hastaların preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında TOS, OSI istatistiksel olarak postoperatif dönemde düşük bulundu ($p<0,05$). Hastaların preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri Tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

| | Cerrahi öncesi (n:35) | Cerrahi sonrası (n:35) | p |
|--|--------------------------|---------------------------|--------|
| TAS (mmol TroloksEqv./L) | 0.97±0.129 | 0.921±0.141 | 0.032 |
| TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) | 48.46±11.53 | 33.280±10.120 | 0.001* |
| OSI (AU) | 5.05±1.29 | 3.735±1.328 | 0.001* |
| Prolidaz (U/L) | 758±19.53 | 756.845±27.92 | 0.753 |

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye **TOS:** Total Oksidan Seviye

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

4.5. Grupların preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

Grupların preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Grupların preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri Tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9. Grupların preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

| | Sevofluran (n:17) | Desfluran (n:18) | p |
|--|-------------------|------------------|-------|
| TAS (mmol TroloksEqv./L) | 0.939±0.131 | 1.002±0.123 | 0.154 |
| TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) | 47.677±14.335 | 49.201±8.459 | 0.707 |
| OSI (AU) | 5.144±1.555 | 4.973±1.021 | 0.706 |
| Prolidaz (U/L) | 758.590±19.281 | 758.682±20.330 | 0.989 |

*Preoperatif değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

4.6. Grupların postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

Grupların postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında TOS ve OSİ istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Desfluran kullanılan hastalarda TOS ve OSİ değerleri daha düşük bulundu. Grupların postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri Tablo 10 da gösterilmiştir.

Tablo 10. Grupların postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

| | Sevofluran (n:17) | Desfluran (n:18) | p |
|--|-------------------|------------------|--------|
| TAS (mmol TroloksEqv./L) | 0.904±0.123 | 0.937±0.158 | 0.493 |
| TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) | 38.886±10.036 | 27.986±6.997 | 0.001* |
| OSI (AU) | 4.349±1.124 | 3.155±1.266 | 0.006* |
| Prolidaz (U/L) | 760.671±31.409 | 753.232±24.545 | 0.443 |

*Postoperatif değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

4.7. Hastaların BAL örneklerinin preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

Hastaların BAL örneklerinin preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında Postoperatif BAL örneklerinde TOS, OSI ve Prolidaz istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hastaların BAL örneklerinin preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri Tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların BAL örneklerinin preoperatif ve postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

| | Cerrahi öncesi (n:35) | Cerrahi sonrası (n:35) | p |
|--|--------------------------|---------------------------|--------|
| TAS (mmol TroloksEqv./L) | 0.089±0.028 | 0.098±0.029 | 0.209 |
| TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) | 6.985±2.139 | 5.864±1.645 | 0.024* |
| OSI (AU) | 8.203±2.507 | 6.155±1.550 | 0.001* |
| Prolidaz (U/L) | 474.935±52.898 | 425.453±94.519 | 0.011* |

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

4.8. Grupların BAL örneklerinin preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

Grupların BAL örneklerinin preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Grupların BAL örneklerinin preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri Tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 12. Grupların BAL örneklerinin preoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

| | Sevofluran (n:17) | Desfluran (n:18) | p |
|--|-------------------|------------------|-------|
| TAS (mmol TroloksEqv./L) | 0.088±0.022 | 0.089±0.033 | 0.932 |
| TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) | 6.858±1.520 | 7.112±2.663 | 0.736 |
| OSI (AU) | 8.105±2.470 | 8.300±2.616 | 0.825 |
| Prolidaz (U/L) | 486.118±35.101 | 463.752±65.372 | 0.226 |

*Bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

4.9. Grupların BAL örneklerinin postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

Grupların BAL örneklerinin postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Grupların BAL örneklerinin postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri Tablo 13 de gösterilmiştir

Tablo 13 Grupların BAL örneklerinin postoperatif TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

| | Sevofluran (n:17) | Desfluran (n:18) | p |
|--|-------------------|------------------|-------|
| TAS (mmol TroloksEqv./L) | 0.091±0.021 | 0.106 ±0.034 | 0.153 |
| TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L) | 5.779±1.744 | 5.949±1.588 | 0.769 |
| OSI (AU) | 6.314±1.037 | 5.996±1.955 | 0.560 |
| Prolidaz (U/L) | 410.390±91.547 | 440.516±97.790 | 0.361 |

*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

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ilk olarak kisthidatikli hastalarla, sağlıklı bireylerin bazal TAS, TOS, OSİ ve Prolidaz değerleri serumda karşılaştırıldı.

Daha sonra hasta grubu genel anestezide kullanılan inhalasyon ajanına göre sevofluran ve desfluran grubu olarak ikiye bölünerek, bazal TAS, TOS, OSİ ve Prolidaz değerleri ile postoperatif değerler hem serumda hem de BAL'da grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre TOS, OSİ ve Prolidaz değerleri kisthidatikli hastalarda yüksek bulunurken, TAS değeri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Literatür taramamızın sonucuna göre kisthidatikli hastalarda oksidatif stres araştırılan tek bir çalışma bulduk. Bu çalışmada Kotlaş ve ark. 57 kisthidatikli hasta ile 45 sağlıklı bireyi karşılaştırdıklarında, Kisthidatikli hastalarda serum MDA (Malondialdehit) seviyesinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. (74) Akciğer Kisthidatik kronik bir seyir gösteren, hücrel savunma mekanizmalarının bozulduğu, doku hasarının olduğu, yerleştiği lokalizasyona bağlı olarak hem hücrel hemde sistematik düzeyde bozuklukların zaman içerisinde giderek arttığı bir hastalıktır. Akciğer kisthidatiği tüm bunlara ek olarak kist büyüklüğüne ve yerleştiği yere göre doku oksijenizasyonu ve oksidatif stresi doğrudan etkileyebilen ve hastalığın kronik seyri esnasında kistin büyümesi ile doku hasarının daha da arttığı bir durumdur. Çalışmamızın bulgularında da TAS'ın hasta grubunda düşük, TOS ve OSİ'nin yüksek çıkması da bu hastaların kronik oksidatif strese maruz kaldıklarını ve antioksidan savunma mekanizmaların da olumsuz etkilendiğini göstermektedir.(74) Prolidaz enzimi önemli birçok dokunun yapısında yer alan kollajenin metabolik döngüsünde spesifik bir enzimdir. Kollajenin yıkımında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında aktif görev alır, kollajen turn-over belirteçidir. Bu enzimin çalışmamızda hasta grubunda yüksek çıkması akciğer kisthidatiğinin oluşturduğu doku hasarının kollajen turn-over ını etkileyecek kadar büyük olduğunu göstermektedir. Bazal alınan kan örneklerinde artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasite ile beraber prolidaz seviyesinin de kontrol grubuna göre hasta grubunda yüksek çıkması, bu hasta grubunun preoperatif değerlendirilmesinde ve genel anestezi yaklaşımında göz önünde bulundurulmalıdır. Torasik cerrahinin kendine has özellikleri nedeniyle mevcut riski bu hasta grubunda preoperatif bozulmuş hücrel sistemler ve savunma mekanizması

nedeniyle daha da artmıştır. Akciğer hidatik kistlerinin temel tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavide standart yaklaşım yeterli görüş sağlaması nedeniyle 5-6. interkostal aralıktan uygulanan posterolateral torakotomidir. Akciğer ameliyatlarında cerrahi görüşü artırmak, işlemleri kolaylaştırmak için Tek akciğer ventilasyonu (TAV) oldukça sık uygulanan bir yöntemdir. Bu, mevcut fizyolojiyi zorlayan yöntemin pek çok sistem üzerinde etkisi gösterilmiştir. TAV'nun oksidatif stres üzerine olan etkisi sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu konuda ki ilk çalışma Yunanistan'dan Misthos ve ark. tarafından 2005 yılında yayınlanmıştır (75). Araştırmacılar 2001-2003 yılları arası opere edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanserli ve minör göğüs travması olan 212 hastayı reekspansiyon-reperfüzyon hasarı açısından prospektif olarak incelemiştir. Hastalar;

- 1- TAV yapılmayacak lobektomi grubu
- 2- TAV yapılacak pnömonektomi grubu
- 3- 60 dak. TAV yapılan lobektomi grubu
- 4- 90 dak. TAV yapılan lobektomi grubu
- 5- 120 dak TAV yapılan lobektomi grubu
- 6- Minör göğüs travması olan hasta grubu olarak 6 gruba bölünmüştür.

Tek akciğer ventilasyonu ile lobektomi yapılan tüm hasta gruplarında, diğer gruplara göre istatistikî olarak anlamlı olmak üzere oksidatif stresin göstergesi olan malondialdehid plazma seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Yine istatistiki olarak anlamlı olmak üzere TAV'nun süresi ile oksidatif stresin büyüklüğü birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Yazarlar sonuç olarak, akciğer reekspansiyonunun ciddi derecede oksidatif stresi proveke ettiğini, oksidatif stresin büyüklüğünün TAV süresi ile ilişkili olduğunu, akciğer kanserli hasta grubunun normal populasyana göre daha fazla serbest oksijen radikali ürettiğini, tümör rezeksiyonu ile organizmadan büyük bir oksidatif stres kaynağının uzaklaştığını, mekanik ventilasyon ve cerrahi travmanın zayıf serbest radikal oluşturucu olduğunu, manipüle edilen akciğer dokusunu yalnız intraoperatif değil sonraki saatlerde de serbest oksijen radikali açısından kaynak oluşturduğunu bildirmişlerdir (9, 75).

Sadece TAV değil, torasik cerrhede başlı başına oksidatif stresi arttıran bir durumdur. Dolayısıyla bu hasta grunda seçilecek anestezi yöntemi başta inhalasyon seçimi olmak üzere özellik taşımaktadır.

Bizim çalışmamızda ise hastalarda postoperatif TOS ve OSİ istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Hastalara TAV uygulanmasına, torasik cerrahi geçirmelerine rağmen oksidatif stresin postoperatif dönemde düşük çıkmasının sebebi

hasta yaş ortalamasının genç olması, ek hastalıklarının az olması ve cerrahi ile akciğer dokusuna bası yapan kistin çıkarılmış olmasına bağlı olabilir. Genç yaş grubunda basının ortadan kalmasıyla akciğerde daha iyi ventilasyon sağlanmış ve oksijenasyon daha da artmıştır. Hücresel düzeyde daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Genel anesteziye kullanılmakta olan anesteziik maddeler ve anestezi süresi, cerrahi travmanın oluşturduğu stresle birlikte, vücudun immünolojik ve antioksidan savunma sistemlerini bozan önemli faktörlerdendirler. İnhalasyon anesteziiklerinin mekanik ventilasyon sırasında BAL da proinflatuar sitokinleri ve serbest radikal oluşumunu artırdığı bilinmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, inhalasyon anesteziiklerin alveoler makrofajların sitotoksik kapasite ve fagositoz yanıtını baskılayıcı etkileri de gösterilmiştir (1, 2)

Akciğer kisthidatik, anestezi altında cerrahi olarak tedavisi yapılırken, genel anesteziinin de oksidatif stresi arttıracığı unutulmamalıdır. Uygulanacak inhalasyon anesteziğinin seçiminde anesteziik ajanın antioksidan sistem üzerine olan etkilerinin de bilinmesi gerekmektedir.

Sevofluran ve desfluran klinikte sıkça kullanılan inhalasyon anesteziikleridir. Sevofluran, hızlı bir anestezi indüksiyonu için hem çocuklarda hem erişkinlerde kullanılabilir. Desfluran ise kan ve dokulardaki çözünürlüğü düşük olduğundan hızlı indüksiyon, yağda eriyebilirliği düşük olduğu için de çabuk derlenme sağlar. Sevofluran ve desfluranın oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemleri üzerine olan etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Khaled Abou-Elanain'in yaptığı bir çalışmada torasik cerrahi uygulanan 60 hastada BAL da MDA, GPX, SOD, proinflatuar sitokinler (TNF- α , IL-8) ve proteinaz seviyelerine sevofluran veya propofol grubunda ayrı ayrı incelenmiş, Propofol grubunda plazma ve BAL da MDA azalma, GPX'da artma, Sevofluran grubunda plazma ve BAL da MDA 'da artma, GPX'de azalma görülmüştür. Her iki grupta SOD düzeyinin değişmediği, intra alveolar hücre sayısı, IL-8, TNF- α , polimorfonükleer elastaz konsantrasyonu artmakla beraber, artışın sevofluranda daha belirgin olduğu görülmüş. Sonuçta propofolun antioksidan özellikte olduğu, Sevofluranın ise lokal ve sistemik oksidatif stresi arttırdığı ve intrapulmoner proinflatuar cevabı daha fazla arttırdığı bildirilmiştir (76).

Eun Jung Cho ve ark. ise kardiyo pulmoner bypass cerrahisi uygulanan 30 hasta üzerinde Sevofluranın ve sufentanilin akciğerler üzerindeki inflamatuvar yanıtını incelemişler, ilk gruba anesteziye ve priming solüsyonun da sevofluran diğer gruba ise

sulfentanil kullanmışlar ve indüksiyon sonrası kardiyopulmoner bypass öncesi ve kalp vurumunun dönmesi sonrası 10. dakikada olmak üzere pulmoner arter (PA) ve pulmoner venden (PV) kan örnekleri toplamışlardır. Kan örneklerinde IL-6, IL8, IL10, TNF- α 'nın PV/PA oranlarına bakılmış, sulfentanil grubunun diğer gruba göre lökosit sayısı ve sitokinlerin plazma seviyelerinde artış olduğu ve kalp vurumunun dönmesi sonrası dönemde nötrofillerin PV/PA oranındaki değerlerinin azaldığı fakat sevofluran grubunda ise değişmediği görülmüştür. Sonuç olarak sevofluranın nötrofil ve lökositlerin pulmoner sekestrasyonunu azalttığı, erken dönem pulmoner reperfüzyonunda sitokinlerinin akciğerler tarafından tüketimini ve CABG süresince inflamatuvar yanıtı azalttığı bildirilmiştir (77).

Türkan ve ark. in vivo desfluran ve sevofluranın rat dokuları üzerine oksidatif stres ve antioksidan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, .Sevofluran ve desflurana verilen sıçanlarla sadece hava verilen sıçanlarda karaciğer, akciğer, böbrek ve beyin dokusu üzerine olan oksidatif stres etkilerini ölçmüşler. Bir gruba sadece hava, bir gruba %8 sevofluran, bir gruba %4 desfluran vermişler. Maruziyetten 4 saat sonra MDA, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, bakır ve çinko seviyeleri ölçülmüş, sevofluran ve desfluran gruplarında kontrole göre akciğer dokusunun direk etkilenmesine bağlı olarak MDA seviyesi yüksek bulunmuştur.(78)

Allaouchiche ve ark. domuzlarla yaptıkları çalışmada 4 saat boyunca sevofluran, desfluran ve propofol genel anesteziyi uygulamışlardır. Her grupta bronkoalveolar lavaj (BAL) ve venöz kanda MDA, SOD ve GPX düzeylerini araştırmışlar ve Desfluran grubunda plazma ve BAL'da MDA artışı, kanda ve BAL'da GPX'te düşüş tespit edilirken, Propofol grubunda BAL ve plazmada MDA'da azalma, GPX seviyesinde artış bulunmuştur. Sevofluran grubunda ise değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak desfluranın lokal ve sistemik oksidatif strese neden olduğu propofol ve Sevofluranın ise anti oksidan özellikte olduğunu belirtmişlerdir (79).

Sıvacı ve ark. yaptıkları çalışmada laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda desfluran grubunda MDA seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. (80)

Bizim çalışmamızın sonucuna göre hem sevofluran hem desfluran anestezisinde bazal değerlere göre TOS ve OSİ ve değerleri postoperatif anlamlı bulundu. TOS ve OSİ değerleri desfluran kullanılan hastalarda daha düşük bulundu.

Yapılmış çalışmalar arasında desfluran ve sevofluran arasında fark olması, çalışmalar içinde bir standartizasyon olmamasına, hasta grublarının farklı olmasına, kullanılan markerların farklı olmasına bağlı olabilir.

Sevofluran ve desfluranın, özellikle büyük cerrahi girişimlerde oksidatif stres ve antioksidan sistemler üzerine olan etkilerini ortaya koymak için geniş sayıda daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda hastaların BAL ında postoperatif TOS, OSİ ve Prolidaz değerlerinin bazal değerlere göre anlamlı düşük olduğu, grup içi karşılaştırmalarda da grupların preoperatif ve postoperatif değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

Yapılan cerrahi tedavi sonrasında kistin çıkarılması ile akciğer dokusunun lokal olarak olumlu etkilendiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak akciğer kisthidatikli hastalar kronik oksidatif stres altındadırlar. Cerrahi tedavi ile birlikte postoperatif erken dönemde bile hem lokal hem de sistematik düzeyde oksidatif stres ve kollajen tun-overı açısından olumlu sonuçlar alınabilmektedir. İnhalasyon ajanları karşılaştırıldığında desfluran ile oksidatif stres açısından daha olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Bu bulguların daha geniş ve farklı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Akciğer Kisthidatik kronik bir seyir gösteren, hücrel savunma mekanizmalarının bozulduğu, doku hasarının olduğu, yerleştiği lokalizasyona bağlı olarak hem hücrel hemde sistematik düzeyde bozuklukların zaman içerisinde giderek arttığı bir hastalıktır. Akciğer hidatik kistlerinin temel tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavide standart yaklaşım yeterli görüş sağlaması nedeniyle 5-6. interkostal aralıktan uygulanan posterolateral torakotomidir. Akciğer ameliyatlarında cerrahi görüşü artırmak, işlemleri kolaylaştırmak için Tek akciğer ventilasyonu (TAV) oldukça sık uygulanan bir yöntemdir. Sevofluran ve desfluran klinikte sıkça kullanılan inhalasyon anesteziğleridir. Sevofluran, hızlı bir anestezi indüksiyonu için hem çocuklarda hem erişkinlerde kullanılabilir. Desfluran ise kan ve dokulardaki çözünürlüğü düşük olduğundan hızlı indüksiyon, yağda eriyebilirliği düşük olduğu için de çabuk derlenme sağlar. Sevofluran ve desfluranın oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemleri üzerine olan etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Akciğer kisthidatiğinin cerrahi tedavisinde sevofluran ve desfluranın antioksidan sistem ve oksidatif stres üzerine olan etkilerini araştırdık.

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

- TOS, OSİ ve Prolidaz değerleri kisthidatikli hastalarda yüksek bulunurken, TAS değeri kontrol grubuna göre düşük bulundu.
- Bazal alınan kan örneklerinde artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasite ile beraber prolidaz seviyesinin de kontrol grubuna göre hasta grubunda yüksek çıkması, bu hasta grubunun preoperatif değerlendirilmesinde ve genel anestezi yaklaşımında göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hastaların kist dokusunun çıkarılmasıyla birlikte akciğer dokusuna olan basının ortadan kalkmasıyla akciğerde daha iyi ventilasyon ve oksijenasyon sağlanarak oksidatif stres parametrelerinin azaldığını düşünüyoruz.
- Hem sevofluran hem desfluran anesteziğinde bazal değerlere göre TOS ve OSİ değerleri postoperatif anlamlı bulundu. TOS ve OSİ değerleri desfluran kullanılan hastalarda daha düşük bulundu.

- BAL ında postoperatif TOS, OSİ ve Prolidaz değerlerinin bazal değerlere göre anlamlı düşük olduğu, grup içi karşılaştırmalarda da grupların preoperatif ve postoperatif değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak akciğer kisthidatikli hastalar kronik oksidatif stres altındadırlar. Cerrahi tedavi ile birlikte postoperatif erken dönemde bile hem lokal hem de sistematik düzeyde oksidatif stres ve kollajen tun-overı açısından olumlu sonuçlar alınabilmektedir. İnhalasyon ajanları karşılaştırıldığında desfluran ile oksidatif stres açısından daha olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Bu bulguların daha geniş ve farklı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Kotani N, Lin CY, Wang JS, et al MF. Loss of alveolar macrophages during anesthesia and operation in humans. *Anesth Analg.* 1995;81(6):1255-62
- 2- Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, et al. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 1998;89(5):1125-32.
- 3- Aslan M, Nazlıgöl Y, Horoz M, et al. Serum prolidase activity and oxidative status in helicobacter pylori Infection. *Clinical Biochemistry.* 2007;40(1-2): 37-40.
- 4- Yüksel M, Kalaycı G, Göğüs Cerrahisi. Akciğer Kist hidatiğinin cerrahi tedavisi. Yüksel M, Kalaycı G. Eds.. İstanbul: Bilmedya grup. 2001;.647-58.
- 5- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Anesthesia for thoracic surgery. In: *Clinical Anesthesiology.* 3th edition, New York: Mc Graw-Hill, 2002: 525-51.
- 6- Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, et al. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients: the role of one-lung ventilation. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2005; 27:379–383.
- 7- Misthos P, Katsaragakis S, Theodorou D, Milingos N, Skottis I. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29: 591-595.
- 8- Cheng YJ, Chan KC, Chien CT, Sun WZ, Lin CJ. Oxidative stress during 1-lung ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132: 513-518
- 9- Yalçın Ş. Tek akciğer ventilasyonu ile lobektomi yapılan hastalarda pulmoner oksidatif stres üzerine desfluran ve propofolün etkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Ankara.2007
- 10- Kayhan Z: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 270-291.
- 11- Morgan G, Mikhail M., Murray M. Klinik Anesteziyoloji. 3 ed, Ankara; Güneş Kitabevi. 2004; 475–524.
- 12- Hall JE, Stewart JI, Harmer M, Single-breath inhalation induction of sevoflurane anaesthesia with and without nitrous oxide: a feasibility study in adults and comparison with an intravenous bolus of propofol. *Anaesthesia,* 1997; 52: 5, 410–415.

- 13- Patel SS, Goa KL, Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*, 1996; 51: 4, 658–700.
- 14- Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth*, 1996; 76:3, 435–445.
- 15- Walpole R, Logan M, Effect of sevoflurane concentration on inhalation induction of anaesthesia in the elderly. *Br J Anaesth*, 1999; 82:1, 20–24.
- 16- Miller R. Anesthesia. *Pulmonary Pharmacology*. 5 ed. Philadelphia; Churchill Livingstone ed. Vol. 1. 2000: 125–143.
- 17- Hatch DJ, New inhalation agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999; 83:1, 42–49.
- 18- Loscar M, Conzen P, [Volatile anesthetics]. *Anaesthesist*, 2004; 53: 2, 183–198.
- 19- Eger EI. The clinical use of desflurane. *Yale J Biol Med*, 1993; 66: 5, 491–500
- 20- Patel SS, Goa KL. Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs*, 1995; 50:742-67.
- 21- Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet*, 1989; 17: 5, 308–326
- 22- Elar Z. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3 ed. İstanbul, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 1997; 128–138
- 23- O'Keeffe NJ, Healy TE. The role of new anesthetic agents. *Pharmacol Ther*, 1999; 84: 3, 233–248
- 24- Çiğdem A. Sevofluran ve desfluran anestezişinin dna hasarı ve oksidatif stres üzerine etkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi. Şanlıurfa 2008.*
- 25- Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1987;79:990-7
- 26- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993;49:481-93.
- 27- Erden M. Serbest radikaller. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1992; 12: 201-207.
- 28- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 1994; 344:721-4

- 29- McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26:351-7.
- 30- Williams AT, Burk RF. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury, *Semin Liver Dis*, 1990; 10: 4, 279-284.
- 31- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991 Sep 30;91(3C):14S-22S
- 32- Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 1990;186:1-85.
- 33- Akkuş İ: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Ed Mimoza Yayınları, Konya, 1995
- 34- Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2002; 33: 2, 110-118.
- 35- Shayevitz JR, Varani J, Ward PA, et al. Halothane and isoflurane increase pulmonary artery endothelial cell sensitivity to oxidant-mediated injury, *Anesthesiology.* 1991; 74: 6, 1067-1077.
- 36- Barber D, Harris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review, *Am Pharm*, 1994; 34: 9, 26-35.
- 37- Sies H. Oxidative stress. From basic research to clinical application., *Am J Med*, 1991; 91: 3, 31-38.
- 38- 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):519-20.
- 39- Bellavite P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes, *Free Radic Biol Med*, 1988; 4: 4, 225-261.
- 40- Das DK, Maulik N. Antioxidant effectiveness in ischemia-reperfusion tissue injury, *Methods Enzymol*, 1994; 233: 601-610.
- 41- Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury, *Br J Surg*, 1994; 81: 5, 637-647.
- 42- 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.
- 43- Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals, *Jpn J Physiol*, 1996; 46: 1, 15-32.
- 44- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, *Diabetes*, 1991; 40: 4, 405-412.

- 45- Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, *Am J Clin Nutr*, 1993; 57: 5 Suppl, 715S-724S; discussion 724S-725S.
- 46- Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy, *Lancet*, 1984; 1: 8391, 1396-1397.
- 47- Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress, *Life Sci*, 1991; 48: 4, 301-309
- 48- Suryaprabha P, Das UN, Ramesh G, et al. Reactive oxygen species, lipid peroxides and essential fatty acids in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1991; 43: 4, 251-255.
- 49- Baysal Z. Desfluran ve propofol anesteziyelerinin oksidan-antioksidan özelliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Şanlıurfa 2004.
- 50- Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes, *Clin Chem*, 1992; 38: 1, 66-70.
- 51- Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase, *Cancer Treat Rev*, 1986; 13: 1, 17-44.
- 52- Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system, *Adv Exp Med Biol*, 1990; 262: 145-158.
- 53- Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals, *Biochem J*, 1990; 265: 3, 659-665.
- 54- Aebi H. Catalase in vitro, *Methods Enzymol*, 1984; 105: 121-126.
- 55- Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia, *Schizophr Res*, 1998; 32: 1, 1-8.
- 56- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clin Biochem*, 2004; 37: 2, 112-119.
- 57- 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.
- 58- 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 Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:1023-8.

- 59- Iwahashi M, Ooshima A, Nakano R. Increase in the relative level of type V collagen in the placenta of patients with pre-eclampsia. *Molecular Human Reproduction* vol.3 no.8 pp. 725- 728, 1997
- 60- Kodama H. Mikasa H. Biochemical Investigations on Prolidase and Prolinase in Erythrocytes from Patients with Prolidase Deficiency. *Clin Chim Acta*, 1988; 173: 317- 24.
- 61- 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
- 62- Göçebe M. Prolidaz enziminin serum aktivite değerlerini kardiyak hipertrofi hastalarda tespit ederek hastalığın erken tanısı açısından prolidaz enzim aktivitesinin bir rolü olup olmayacağını incelemek. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Şanlıurfa. 2007
- 63- Zuyderhoudt MC, Brugman AM, Smith JH, Jong L. Plasma prolidase in the rat; noindex of liver fibrosis. *Clinical Chemistry* 31: 4, 1985
- 64- Harma M, Erel O: Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 2005; 192(2): 656-7.
- 65- Harma M, Erel O: Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2005; 118(1): 47-51.
- 66- Erol MK. Yoğun bakım hastalarında propofol, deksmedetomidin ve midazolam infüzyonlarının sedasyon, oksidan – antioksidan sistem üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık tezi. Şanlıurfa. 2011.
- 67- Chinard P: Photometric determination of proline and ornithine. *J Biol Chem*. 1952;199: 61-65.
- 68- Myara I, Charpentier C, Lemonnier A. : Optimal conditions for prolidase assay by proline colorimetric determination: Application to iminodipeptiduria. *Clin Chim Acta*. 125:193-205, 1982.
- 69- Ohhashi T, Ohno T, Arata J, Sugahara K, Kodama H. 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.
- 70- Mock WL, Green PC. : Mechanism and inhibition of prolidase. *J Biol Chem*. 265 (32): 19606-19610, 1990.

- 71- Hamilton PB, Ortiz PJ: Proline and hydroxyproline: purification, reaction with ninhydrine and some properties of their N-nitrosoderivatives. *J Biol Chem.* 184 (2): 607-615. 1950.
- 72- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clin Biochem*, 2004; 37: 2, 112-119.
- 73- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry.* 2005; 47:119-29
- 74- Koltas IS, Yucebilgic G, Bilgin R, Parsak CK, Sakman G. Serum malondialdehyde level in patients with cystic echinococcosis. *Saudi Med J.* 2006; 27(11):1703-5.
- 75- Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, et al. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients: the role of one-lung ventilation. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2005; 27:379–383.
- 76- Abou-Elenain K. Study of the systemic and pulmonary oxidative stress status during exposure to propofol and sevoflurane anaesthesia during thoracic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:566-71.
- 77- Cho EJ, Yoon JH, Hong SJ, Lee SH, Sim SB. The effects of sevoflurane on systemic and pulmonary inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:639-45.
- 78- Türkan H, Aydın A, Sayal A, Eken A, Akay C, Karahalil B. Oxidative and Antioxidative Effects of Desflurane and Sevoflurane on Rat Tissue in Vivo. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2011 Jun 1;62(2):113-119.
- 79- Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg.* 2001;93:981-5.
- 80- Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem.* 2006;39:293-8.