

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROPOFOL İLE ANESTEZİYE ALINAN KOLELİTHİAZİS
HASTALARINDA KAPİLLER KAN OKSİJEN
SATÜRASYONU OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN
ENZİM AKTİVİTELERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZEYNEP AĞLAMIŞ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa ZERİN**

ŞANLIURFA - 2011

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROPOFOL İLE ANESTEZİYE ALINAN KOLELİTHİAZİS
HASTALARINDA KAPİLLER KAN OKSİJEN
SATÜRASYONU OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN
ENZİM AKTİVİTELERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZEYNEP AĞLAMİŞ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa ZERİN**

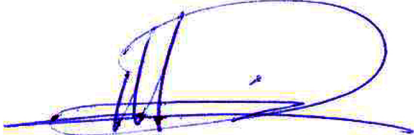
Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 1056
proje numarası ile desteklenmiştir.


ŞANLIURFA - 2011

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

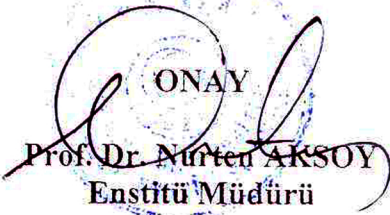
Zeynep AĞLAMİŞ'in hazırladığı "Propofol İle Anesteziye Alınan Kolelithiazis Hastalarında Kapiller Kan Oksijen Satürasyonu Oksidatif Stres Ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri" konulu çalışma, 07/07/2011 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Fizyoloji Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK
Harran Üniversitesi
BAŞKAN


Doç. Dr. Mustafa ZERİN
Harran Üniversitesi
ÜYE (Danışman)


Yrd. Doç. Dr. Şahbettin SELEK
Harran Üniversitesi
ÜYE

13/09/2011


ONAY
Prof. Dr. Nürten AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitim yaşam boyu sũregelen çok önemli bir etkinliktir, geleceğimizdir.Daha iyi olmaya çalışmayan iyi olarak da kalamaz fikriyle başlamıştı yũksek lisans eğitimim. Őimdi de bu eğitimimin sonuna geldim. Bu çalışmanın gerçekleşmesinde katkılarından dolayı, bilim ve insanlık yolunda daima örnek alacağım değerli hocalarım;

Değerli eleştirileriyle yol gösteren ve araştırmamın her aşamasında destek olan danışman hocam Sayın *Doç. Dr. Mustafa ZERİN* 'e ; hiçbir desteği esirgemeyen hep olumlu yaklaşımlar gösteren, her zaman bize umutla bakan değerli hocam *Pof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK*'a ; tezimin labaratuvar aşamasında bana her tũrlũ kolaylığı sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı ğretim ũyesi Değerli hocam *Pof. Dr. Nurten AKSOY* 'a ; araştırma verilerinin değerlendirilmesi ve yorumlanmasına değerli katkılarından dolayı ğretim Görevlisi *Abdullah TAŞKIN*' a ; değerli arkadaşım hemşire *Nilgũn OKŐAK*'a, Meslektaşım, kız kardeşim ve en zor durumlarda hep yardımına seve seve koşan *Selma AğLAMİŞ*'a,

Yũksek lisans eğitimim ve daha önceki eğitim hayatım boyunca bũyũk fedakrlıklar gösteren aileme teřekkũrũ bir borç bilirim.

Zeynep AğLAMİŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİ
TABLolar DİZİNİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	Vİİİ
KISALTMALAR.....	İX
ÖZET.....	Xİİ
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.KOLELİTHİAZİS (SAFRA KESESİNDE TAŞ).....	3
2.1.1.Tarihçe.....	3
2.1.2.Safra Kesesi.....	3
2.1.2.1. Embriyoloji.....	3
2.1.2.2.Anatomisi.....	4
2.1.2.3.Fizyolojisi.....	6
2.1.2.4.Epidemiyoloji.....	7
2.1.2.5. Safra Sekresyonu.....	8
2.1.2.6. Safranın Fonksiyonları.....	9
2.1.2.7.Safra Kesesinin Boşalması – Kolesistakinin Uyarıcı Rolü.....	10
2.1.2.8. Karaciğerden Kolesterol Salgısı ve Safra Taşı Oluşumu.....	10
2.1.2.9. Safra Taşı Oluşumu (Kolelithiazis).....	11
2.1.2.10. Safra Kesesi Taşlarının Klinik Belirtileri.....	15

2.1.2.11. Safra Kesesi Hastalıklarında Tanı.....	16
2.1.2.12. Safra Kesesi Taşlarında Cerrahi Tedavi	17
2.1.2.13. Safra Kesesi Hastalıkları	18
2.2. GENEL ANESTEZİ.....	19
2.2.1. Tanım.....	19
2.2.1.1. Genel Anestezinin Dönemleri.....	20
2.2.2. Anestezi Riskinin Belirlenmesi.....	20
2.2.3. Propofol.....	21
2.2.3.1. Klinik Farmakolojisi.....	22
2.2.3.2. Endikasyonları.....	24
2.2.3.3. Kontrendikasyonları.....	24
2.2.3.4. Yan etkiler.....	24
2.2.3.5. Propofol -Oksidan –Antioksidan İlişkisi	24
2.3. LAKTİK ASİT	24
2.3.1. Laktik Asitin Uzaklaştırılma Yolları.....	25
2.4. KAPİLLER OKSİJEN SATURASYONU.....	26
2.5. SERBEST RADİKALLER	27
2.5.1. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	28
2.5.2. Reaktif Oksijen Türleri.....	35
2.5.2.1. Süperoksit Radikalleri (O_2^-).....	35
2.5.2.2. Hidroksil Radikalleri (HO^\cdot).....	34
2.5.2.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	35
2.5.2.4. Hipoklorik Asit ($HOCl$).....	36
2.5.2.5. Singlet O_2 ($O_2^{\uparrow\downarrow}$).....	36
2.5.3. Reaktif Nitrojen Türleri (NO , NO_2 , NO^+ , NO^-).....	36

2.5.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	37
2.5.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri.....	38
2.5.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	39
2.5.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	39
2.5.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri.....	39
2.5.4.5. Serbest Radikallerin Hücre Düzeyinde Oksidatif Etkileri.....	39
2.6. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ.....	40
2.6.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	42
2.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (E.C.1.15.1.1).....	42
2.6.1.2. Katalaz (E.C. 1.11.1.16).....	42
2.6.1.3. Glutasyon Peroksidaz (E.C 1.11.1.9).....	43
2.6.1.4. Glutation-S-Transferaz (E.C.2.5.1.18).....	44
2.6.1.5. Glutasyon Redüktaz.....	45
2.6.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz.....	45
2.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	46
2.6.2.1. C Vitamini (Askorbik Asit).....	46
2.6.2.2. A Vitamini (β -Karoten).....	46
2.6.2.3. E Vitamini (α -Tokoferol).....	47
2.6.2.4. Polifenoller/Flavanoidler	47
2.6.2.5. Transferin ve Laktoferrin.....	48
2.6.2.6. Seruloplazmin.....	48
2.6.2.7. Albümin.....	48
2.6.2.8. Ürik Asit.....	48
2.6.2.9. Bilirubin.....	48
2.6.2.10. Melatonin	49

2.6.2.11. Glutation (GSH)	49
2.6.2.12. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)	49
2.6.2.13. Ferritin	49
2.6.2.14. Mannitol	49
2.6.2.15. Ubikinon (Koenzim Q).....	49
2.7. TOTAL OKSİDATİF STRES (TOS).....	49
2.8. TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS/SEVİYE (TAS)	50
2.9. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ)	51
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. Verilerin Toplanması.....	52
3.2. Çalışma gruplarının oluşturulması.....	52
3.2.1. Hasta Grubu.....	52
3.2.2. Kontrol Grubu.....	52
3.3. Kan Örneklerinin Alınması.....	53
3.4. Kullanılan araç gereçler.....	53
3.5. Total Antioksidan Statü (TAS) Ölçümü.....	54
3.6. Toplam Oksidatif Status (TOS) Düzeyi Ölçümü.....	54
3.7. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü.....	54
3.8. Glutasyon Redüktaz (GSHRx) Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	54
3.9. Glutasyon Peroksidaz (GSHPx) Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	55
3.10. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesi Ölçümü	55
3.11. Myeloperoksidaz (MPO) Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	55
3.12. İstatistiksel Analiz.....	55
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	65

6. KAYNAKLAR.....	70
7. EKLER.....	83
8. ÖZGEÇMİŞ.....	85

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Safra kesesi taşının ülkelere göre,yıllık görülme prevalansı	7
Tablo 2 : Safranın Bileşimi.....	10
Tablo 3 : Nomenklatür (adlandırma).....	11
Tablo 4: Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünleri.....	30
Tablo 5 : Oksijen türevi bileşikler.....	33
Tablo 6: Hasta ve Kontrol gruplarının Demografik ve Karakteristik Bilgilerinin Karşılaştırılması.....	56
Tablo 7 : Taşlı kese hastalarında ve kontrol grubunda TOS ,TAS , OSİ değerleri ve bu değerlerin ortalama ve standart sapmaları minimum ve maksimum	57
Tablo 8 : Taşlı kese hastalarında ve kontrol grubunda GSHRX , GSHPX, SOD ,MPO değerleri ve bu değerlerin ortalama ve standart sapmaları minimum ve maksimum aralıkları.....	59
Tablo 9 : Taşlı kese hastalarında ve kontrol grubunda PO, Nabız ,Laktik Asit değerleri ve bu değerlerin ortalama ve standart sapmaları minimum ve maksimum aralıkları.....	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Ekstrahepatik safra yolları.....	4
Şekil 2 : Propofolün kimyasal formülü	21
Şekil 3: Serbest Oksijen Radikalinde Hücre Hasarı	37
Şekil 4: Normal Metabolizma.....	38
Şekil 5: Glutasyon Redüktaz	45
Şekil 6 :Oksidatif Stres.....	50
Şekil 7. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Laktik Asit fark, dağılım ve standart sapmaları.....	63
Şekil 8. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Kapiller Oksijen Saturasyonu fark, dağılım ve standart sapmaları.....	63
Şekil 9. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Total Oksidan Statü fark, dağılım ve standart sapmaları.....	64
Şekil 10. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Total Antioksidan Statü fark, dağılım ve standart sapmaları.....	64
Şekil 11. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Oksidatif Stres İndeksi fark, dağılım ve standart sapmaları.....	65
Şekil 12. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Myeloperoksidaz fark, dağılım ve standart sapmaları.....	65
Şekil 13: Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Glutasyon Peroksidaz fark, dağılım ve standart sapmaları.....	66
Şekil 14: Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Süperoksit Dismutaz fark, dağılım ve standart sapmaları.....	66

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADEK :	A,D,E,K vitaminleri
AST :	Aspartat aminotransferaz
ALP :	Alkalen fosfataz
ALT :	Alanin aminotransferaz
ASA :	American Society of Anesthesiologists
BMI :	Beden Kitle İndeksi
ABD :	Amerikan Birleşik Devletleri
Ca⁺ :	Kalsiyum
Cl⁻ :	Klor
CO₂ :	Karbondioksit
CCK :	Kolesistokinin
CAT :	Katalaz
DNA:	Deoksiribonükleik asit
ERCP:	Endoskopik retrograd kolanjio pankreatikografi
ETZ :	Elektron transport sistemi
Fe :	Demir
GSH-RX:	Glutasyon Redüktaz,
GSH-PX:	Glutasyon Peroksidaz,
GABA :	Gama aminobütirik asit
GGT :	Gamma-glutamyltransferase
GR/LT :	Gram / Litre
GSH :	Glutation
GST :	Glutation-S-Transferaz
HMG-Co A:	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
HDL :	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HCO₃⁻ :	Bikarbonat
HOCl :	Hipoklorik Asit
H₂O₂ :	Hidrojen Peroksit
K⁺ :	Potasyum

KOS:	Kapiller kan oksijen satürasyonu,
LDL :	Düşük dansiteli lipoprotein
LA :	Laktik asit,
MPO :	Myeloperoksidaz
mEq / lt:	Miliekivalan / Litre
mm :	Milimetre
mL :	Mililitre
mM:	Milimol
Min:	Minimum
Max :	Maksimum
Na⁺ :	Sodyum
OSI :	Oksidatif stres indeksi
OKS :	Oral Kontraseptiv
O₂ :	Oksijen
OH':	Hidroksil
PUFA :	Poliansatüre yağ asitlerinin
PH :	Parsiyel Hidrojen
PaO₂ :	Arteriyel kanda oksijen
PTK:	Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi
PO :	Parsiyel Oksijen
RNA:	Ribonükleik asit
SOR:	Serbest Oksijen Radikalleri
SaO₂ :	Oksijen satürasyonuna
SOD:	Süperoksit Dismutaz ,
TOS:	Total oksidan statü,
TAS :	Total antioksidan statü,
TPN :	Total Parenteral Nutrisyon
XOD :	Ksantin oksidaz
XDH :	Ksantin dehidrogenaz

ÖZET

Safra taşı hastalığı gelişmiş ülkelerde sık görülen bir sorundur. Prevalansı yaş, cinsiyet ve etnik gruplara göre değişir. Otopsi ve klinik incelemeler erişkinlerin en az %10'unda safra taşı olduğunu göstermektedir(2).

Safra kesesi hastalıkları nedeniyle uygulanan kolesistektomi, en sık yapılan karın ameliyatıdır. Safra kesesi taşları genellikle asemptomatiktir ve prevalansı yaşla birlikte artar. 60 yaşına gelmiş kadınların % 30'unun, erkeklerin ise % 15'inin safra keselerinde taş bulunduğu saptanmıştır(1).

Cerrahi girişimler oksidatif strese yol açarlar. Kolesistektomi ameliyatında iskemi, ameliyat sonrası dönemde ameliyat öncesi döneme göre oksidatif strete anlamlı derecede artış görülebilir. Ameliyat öncesi aralarında oksidan stres olarak herhangi bir fark bulunmayan her iki hasta grubunda da, ameliyat sonrasında TAS değerlerinde literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede düşme saptanmıştır (1)

Kolelithiazis hastalarında preop ve postop dönemde kapiller oksijen saturasyonu, laktik asit, oksidatif-antioksidatif durumları araştırılmıştır. Çalışmamızda, Kolelithiazis hastalarında literatürle oksidan - antioksidan parametreleri ve ameliyat ile ilişkilerini araştırdık.

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's *t* testi ile karşılaştırılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır.

Elde ettiğimiz bulgulara göre, Kolelithiazis hastalarının ve kontrol grubunun preoperatif ve postoperatif dönemde Hastaların oksidan parametreleri olan myeloperoksidaz ,Total oksidatif stres ve Oksidatif stres İndeksi değerleri ile Kapiller kan oksijen saturasyonu ve Laktik asit değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kolelithiazis hastalarının ve kontrol grubunun preoperatif dönem ile kontrol grubu arasında yaptığımız çalışmada hastaların oksidan parametreleri olan Total Oksidatif Stres, Oksidatif Stres İndeksi değerleri ile antioksidan enzimler olan GSHPx, SOD değerleri ile kapiller kan oksijen saturasyonu ve laktik asit değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kolelithiazis hastalarının ve kontrol grubunun postoperatif dönem ile kontrol grubu arasında yaptığımız çalışmada hastaların oksidan parametreleri olan myeloperoksidaz ile

antioksidan enzimler olan GSHPx, GSHRx, SOD değerleri ile kapiller kan oksijen saturasyonu ve laktik asit değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bulgularımız ışığında, ameliyatın kolelithiazis hastalarında oksidatif stres indeksini düşürdüğünü, antioksidan değerlerini artırdığını, kapiller kan oksijen saturasyonunu düşürüp laktik asit değerini yükselttiğini belirledik.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, antioksidan enzim, kapiller oksijen saturasyonu, propofol , kolelithiazis.

SUMMARY

Gallstone Disease is a problem seen frequently in developed Countries. Its prevalence is changing according to age, sexuality and ethnic groups. Autopsy and clinical examinations are shows that at least 10% of adults have gallstones (2). Cholecystectomy which is applied for gall diseases is the most frequent done abdomen operation. Gallstones are generally asymptomatic and its prevalence increases with age. It is determined that 30% of women and 15% of men those are 60 years old has stone in their galls (1).

Surgical approaches cause oxidative stress. A significant rise can be seen on oxidative stress after ischemia surgery at cholecystectomy operation compared to before of operation. As compatible with literatures, after operation, it is determined a significant decrease at TAS values of two groups of whose oxidative stress was not different before operation (1).

At terms of preop and pospop of Kolelithiazis patients, lactic acid, oxidative-antioxidative status has been researched. In our study, we searched oxidant-antioxidan parameters by literatures and relation of those with operations on Kolelithiazis patients.

Statistical analysis has been realized by computer program of SPSS Version 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA). The importance of difference between averages of groups has been compared by Student's test. Relation between parameters has been searched with Pearson co-relation analysis.

According to symptoms we obtained, myeloperoxidase, total oxidative stress and Capillary blood oxygen saturation with oxidative stress index values and lactic acid values of Kolelithiazis patients and control group at preoperative and postoperative terms has been found meaningful.

At the study we did between Kolelithiazis patients and control group at preoperative and it has done with control group, values of total oxidative stress, oxidative stress index and antioxidant enzymes GSHPx, SOD values, capillary blood oxygen saturation, lactic acid values which are oxidant parameters have been obtained meaningful statistically.

At the study we did between Kolelithiazis patients and control group at preoperative and it has done with control group, values of myeloperoxidase and antioxidant enzymes GSHPx, SOD values, capillary blood oxygen saturation, lactic acid values which are oxidant parameters have been obtained meaningful statistically.

Under luminary of our symptoms, we detect operation's decreasing oxidative index at Kolelithiazis patients and increasing antioxidant value, also decreasing capillary blood oxygen saturation and increasing lactic acid value.

Key Words: Oksidative Stress, Antioxidan Enzyme, Capillary Oxygen Saturation, Propofol, Kolelithiazis.

1. GİRİŞ

Safra taşı hastalığı gelişmiş ülkelerde sık görülen bir sorundur. Prevalansı yaş, cinsiyet ve etnik gruplara göre değişir. Otopsi ve klinik incelemeler erişkinlerin en az %10'unda safra taşı olduğunu göstermektedir (2,16). Safra kesesi hastalıkları nedeniyle uygulanan kolesistektomi, en sık yapılan karın ameliyatıdır. Safra kesesi taşları genellikle asemptomatiktir ve prevalansı yaşla birlikte artar. 60 yaşına gelmiş kadınların % 30'unun, erkeklerin ise % 15'inin safra keselerinde taş bulunduğu saptanmıştır (1).

Kolelithiazis ameliyatlarında kullanılan Propofol; diğer hipnotik maddelerle yapısal benzerliği olmayan çabuk ve güvenilir hipnoz oluşturan, GABA reseptörleri üzerinde etkili olan bir ajandır. Son yıllarda kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Aynı zamanda benzodiazepinlerin bağlandığı yerden daha uzak bir bölgede GABA ile düzenlenen geçişi artırması son zamanlarda tespit edilmiştir (3,4). Propofol, invitro bir tür antioksidan gibi davranarak serbest radikalleri toplamaktadır. Bu bakımdan doku hasarı ile ilgili çalışmalarda önem kazanabilir (4,5,7).

Serbest radikaller en dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulduran ve oldukça reaktif kimyasal parçalardır. Lipid peroksidasyonunun; zar lipid yapısındaki değişiklikler nedeniyle zar işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğer hücre bileşenleri üzerine etkisi, son ürünler olan aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir (10,21) .

Serbest oksijen radikallerinin etkilerini ortadan kaldırmak için antioksidanlar adı verilen çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Antioksidanlar lipid peroksidasyonunu engellemeleri yanında protein, nükleik asitler ve karbonhidratların korunmasını sağlarlar (9,10,24). Serbest radikaller ve reaksiyon ürünleri biyomoleküller, fagositler ve myofibroblastların aktivitelerini artırır. Lipid peroksidasyonu ve lipid peroksidasyon ürünleri ile oluşturulan fibrozun, bazı hayvan modellerinde antioksidanların kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir (10,11,24).

İskemik bir dokunun yeniden kanlandırılması doku nekrozunu önleme açısından önemli olmasına rağmen, kan akımının yeniden sağlanması ile iskemik dokuda reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon

peroksidaz (GSH-Px), glutatyon ve vitamin E gibi antioksidanlar oksidan strese karşı organizmanın savunma hattını oluşturmaktadır. Oksidan moleküllerin oluşum hızı ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması oksidan strese yol açmaktadır (14,15,19).

Cerrahi girişimlerin oksidatif stres oluşturdukları bilinmektedir. Kolesistektomi ameliyatında iskemi, ameliyat sonrası dönemde ameliyat öncesi döneme göre oksidatif streste anlamlı derecede artış görülebilir. Ameliyat öncesi aralarında oksidan stres olarak herhangi bir fark bulunmayan her iki hasta grubunda da, ameliyat sonrasında TAS değerlerinde literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede düşme saptanabilir (1).

Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde anesteziik maddelere bağlı olarak antioksidan enzim aktiviteleri ve kapiller kan oksijen satürasyonunda değişiklikler olabilir. Bu nedenle özellikle propofol ile anesteziyeye alınan Kolelithiazis hastalarında total oksidan (TOS), antioksidan statü (TAS) değerleri, oksidatif stres indeksi (OSI), kapiller kan oksijen satürasyonu (KOS), kan laktik asit (LA) düzeyleri, nabız sayıları, endojen antioksidan enzimler SOD, GPx, GRx ve MPO aktiviteleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KOLELİTHİAZİS (SAFRA KESESİNDE TAŞ)

Kolelithiazis, safra kesesi içinde taş bulunmasıdır (8,25). Erişkin yaş grubundaki insanların ortalama % 10' unda safra taşı bulunmaktadır. Bu oran İsveç, Çekoslovakya ve Şili gibi bazı ülkelerde, Amerika yerlileri gibi bazı etnik gruplarda %50 'lere kadar çıkmaktadır. Doğu Afrika ve bazı 3. dünya ülkelerinde %2-3'tür. Ülkemize ait gerçek insidans bilinmemekle birlikte yapılan bir araştırmaya göre %10,3'tür (8).

Safra taşı hastalığının cerrahi müdahale gerektiren en sık medikal problemlerden biri olduğu ve ABD' de her yıl yaklaşık 700.000 kolesistektomi operasyonu yapıldığı bildirilmektedir. Türkiyede bu konuda çok az bir çalışma vardır. Ultrasonografi ile yapılan bir taramada ülkemizde normal bir populasyonda safra kesesi taşı prevalansı % 5.25, Ege bölgesinde sessiz safra kesesi taşı sıklığı % 7.79 olarak bulunmuştur (136).

2.1.1.Tarihçe

Gray; 3000 yıllık Mısır mumyalarında safra taşlarının varlığını göstererek, bu patolojinin çok eski zamanlardan beri var olduğunu bildirmiştir(6,29).

Safra kesesi rahatsızlıkları nedeniyle cerrahi girişim ilk kez 1867 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde kolesistostomi yapılan bir hastada gerçekleşti. İlk kolesistektomi ise 1882 yılında Berlin'de Langenbuch tarafından yapıldı. Daha sonraları Koledok taşı nedeni ile İsviçre'de Courvoisier 1890 yılında ilk koledokolitotomiye gerçekleştirmişti (2,17).

Safra yolları hastalıklarına yönelik bilinen ilk tedaviyi İbn-i Sina (980-1037) uygulamış ve karın duvarının absesinin drenajı sonrası eksternal safra fistülü olabileceğini söylemiştir(8).

2.1.2.Safra Kesesi

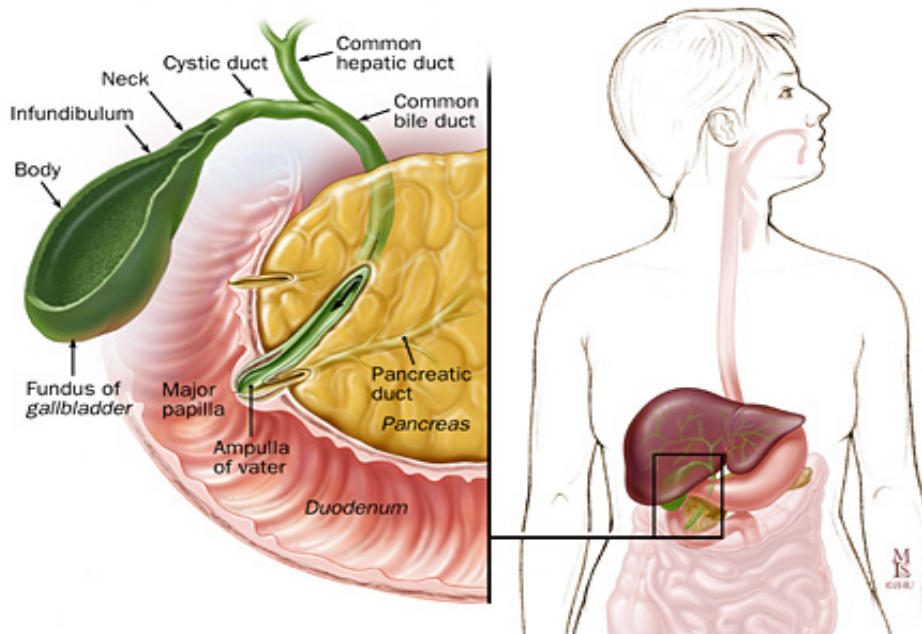
2.1.2.1. Embriyoloji

Karaciğer ve safra yolları fetal hayatın 4. haftasında, vitellus kesesinin tam baş kısmında, primer ön barsağın ventral duvarından tomurcuk şeklinde keselenme başlar. İki

hücre tomurcuğu karaciğerin sağ ve sol loblarını oluştururken ilk ana tomurcuk uzar. Bir yandan ana safra kanalını yaparken diğer tarafında hepatik kanalı oluşturur. Safra kesesi ilk tomurcuktan ikinci bir tomurcuklanma şeklinde oluşur. 5. haftada safra kesesi, sistik kanal ve hepatik kanal anatomik şeklini alır. 3. ayda da fetal karaciğer safra salgılamaya başlar (32).

2.1.2.2. Anatomisi

Safra kesesi karaciğerin sağ ve sol lobunu birleştiren anatomik çizgi üzerinde ve kendi yatağı (fossa vesicae fella) içinde yerleşmiş, safra depolayan armut şeklinde bir organdır. Safra kesesi 7-10 cm. uzunluğunda, genişliği 3-4 cm 'dir. 35-50 cc hacminde bir oluşumdur. Fakat duvarları sağlam ve genişleme kabiliyeti çok olduğundan dolayı yırtılmadan 200-250 ml. kadar mayı alabilir (2,32). Ekstrahepatik safra pasajı, sağ ve sol hepatik kanallar, ana hepatik kanal, safra kesesi, sistik kanal ve koledoğu içerir. Sağ ve sol hepatik kanallar karaciğerden çıktıktan sonra birleşerek 3-4 cm uzunluğundaki hepatik kanalı meydana getirirler. Karaciğerde oluşan safra, kesede konsantre olur ve hormonal ve nöral mekanizmalar aracılığıyla boşalması sağlanır (13).



Şekil 1: Ekstrahepatik safra yolları

Distal 1/3'ü pankreasın arkasından geçerek ampulla Vateri içine girer. Safra kesesi fundus, korpus, infundibulum (Hartman poflu) ve boyun olarak isimlendirilen dört

anatomik bölge içerir. Safra kesesinin duvarı, düz kas ve fibröz dokudan oluşmuştur. Lümen kolumnar epitelle döşelidir. Safra kesesi sağ hepatic arterden dallanan sistik arter aracılığıyla kanlanır. Sekretuar bezler daha çok infundibulum ve boyun bölgesinde bulunur(25).

Safra kesesi fundus, korpus, infundibulum ve kolum olmak üzere dört anatomik bölüme ayrılmaktadır(2,32).

1 -Fundus; Karaciğerin alt kenarında olup tamamen peritonla kaplıdır. Dokuzuncu kıkırdak kaburga seviyesinde, rektusun lateral kenarı hizasında karın ön duvarı ile temas halindedir (2).

2 -Korpus: Arkaya, yukarıya ve içe doğru bir eğilimle yer almaktadır. Bu kısım daha ziyade elastik dokulardan oluşmaktadır. Duodenum, pilor ve transvers kolonla komşudur. Ekstrahepatik olarak periton tarafından örtülüdür (2,6).

3 -İfundibulum: Boyun ile gövde arasındaki parçadır. Boynun konkavitesi bir dilatasyon şeklinde görülmekte ve buna 'İfundibulum' veya 'Hartmann poşu' adı verilmektedir. Sekretuar bezler daha çok infundibulum ve boyun bölgesinde bulunur (2,6).

4 -Kolum: Duktus sistikus ile birleşen ve genellikle S şeklinde olan son kısımdır (2).

A) Hepatik duktuslar

İntrahepatik segmenter safra duktusları birleşerek lobar duktusları, daha sonra bunlar da kendi aralarında birleşerek sağ ve sol hepatic duktusları meydana getirmektedirler. Böylece ekstrahepatik safra sistemi başlamış olmaktadır. Sağ ve sol hepatic duktuslar porta hepatisin dışında birleşmektedirler ve ortak hepatic kanal halini almaktadırlar. Ortak hepatic duktus bu birleşmeden itibaren başlamakta, 3 - 4 cm. devam ettikten sonra duktus sistikus ile birleşip koledoku oluşturmaktadır (18).

B) Duktus sistikus

Safra kesesi, değişiklikler göstermekle birlikte yaklaşık 3 mm. genişliğinde ve 2 - 4 cm. uzunluğundaki duktus sistikus aracılığı ile ekstrahepatik kanallara açılmaktadır.

Duktus sistikus aşağı arkaya, kese boynunun medialine uzanmakta ortak hepatik kanalla birleşerek koledoku oluşturmaktadır (18).

C) Koledok

Duktus sistikus, duktus hepatikus komminusa açılarak koledoku oluşturmaktadır. Ortalama 8,5 cm. uzunluğunda olup dış çap 4-10 mm arasında değişmektedir (18,19). Koledok supraduodenal, retroduodenal, infraduodenal ve intraduodenal olmak üzere 4 bölümde incelenmektedir (2).

D) Sistik arter

Sistik arter %95 oranında sağ hepatik arterden çıkan terminal bir arterdir. %5 oranında sol hepatik arter, hepatik komminus arter, gastroduodenal arter veya superior mezenter arterden çıkabilmektedir. Hastaların %25 'inde çift sistik arter olabilmektedir. Sistik arter, safra kesesini, hepatik duktusları ve st koledoku beslemektedir (2).

2.1.2.3.Fizyolojisi

Karaciğer tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde safra kesesinde depo edilerek gerektiķe duodenuma akar (31,32,63). Safra yolları ve safra kesesinin en önemli fizyolojik rolü; safrayı yoğunlaştırmak, sessiz ve etkili bir şekilde ve iyi zamanlanmış olarak belirli miktarlarda barsağa iletmektir . Günlük toplam safra sekresyonu yaklaşık 500-1500 ml arasındadır. Bu miktar hepatositlerden salgılananlar ile safra kanalı hücrelerinden salgılananların toplamıdır. Safra hacmini ayarlayan esas etken safra kanalcıkları içine safra tuzlarının aktif olarak salgılanmasıdır. Sodyum ve su, izoosmolalite ve elektriksel nötralite için pasif olarak salgılanır. Lesitin ve kolesterol de safra tuzu değişimlerini izleyecek şekilde çıkarılır. Bilirubin hepatosit tarafından aktif olarak salgılanır. Safra yollarının epiteli, safra kanalcıklarında oluşturulan bu sıvının bikarbonatını zenginleştirir. Bununla beraber 12 saatlik safra salgısı kesede depo edilebilir. Açlıkta, Oddi sfinkterinin tonik kasılması sonucu karaciğer safrasının yaklaşık olarak yarısı, depolanmak ve yoğunlaştırılmak üzere safra kesesine aktarılır. Yemekler arası dönemde safra kesesinde biriken safra genellikle yaklaşık 5 kat yoğunlaştırılır. Ancak maksimum 12-18 kat kadar yoğunlaştırılabilmesi de mümkündür. Sodyum, bikarbonat ve klor aktif transport ile lümeni terkeder; safra bileşimi değişir (32).

Karaciğer içindeki safranin dansitesi 1008-1016, PH'sı 7.1-7.3, safra kesesi içindeki safranin dansitesi 1012-1040, PH'sı 6,9-7,7'dir(2).

2.1.2.4.Epidemiyoloji

Kolelitiazis, safra kesesinde taş olması durumudur. Neden olduğu belirtilere göre asemptomatik, hafif semptomlu ve semptomlu olarak sınıflanabilir. Safra taşları gastrointestinal sistemin en sık görülen sorunlarından biri olmakla birlikte, akut ve kronik safra kesesi hastalıklarının en önemli nedenidir. Ülkemize ait gerçek insidans bilinmemektedir. ABD'de 20-25 milyon bireyde safra kesesi taşı olduğu tahmin edilmekte ve bunların yalnızca % 20' sinde semptomatik bozukluk geliştiği bildirilmektedir. Her yıl 1 milyon yeni olgu teşhis edilmektedir. Son 30 yıl içerisinde vakalarda artış olduğu görülmektedir. Hastalığın insidansı, yaşlılarda, kadınlarda ve beyaz ırkta belirgin olarak daha yüksektir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte safra taşı riski artar. Batı ülkelerindeki 50 yaş altındaki kadınların % 10-15' inde, erkeklerin ise %3-11' inde ultrasonografi ile safra taşı saptanmaktadır. Kolelitiazis görülme oranı, 60 yaş ve üzeri kadınlarda % 50' ye, erkeklerde ise % 15' e kadar çıkmaktadır(8).

Tablo 1: Gelişmiş ülkelerde dahi önemli morbidite kaynağı olan safra kesesi taşının, yıllık görülme prevalansı, ülkelere göre aşağıdaki tablodaki gibidir (137).

ÜLKELER	YÖRE	YIL	%	%PREVALANS	
				Erkek	Kadın
İsveç	Malmö	1979	20	---	20
Danimarka	Kopenhag	1982	10.50	7	14
İngiltere	Oxford	1983	10.30	---	21
Hollanda	Maastricht	1985	10.50	5	16
İtalya	Roma	1980	12.50	11	14
Türkiye	Ege Bölgesi	1992	7.79	4,28	10,97
Norveç	Bergen	1983	24	21	27

Safra taşı prevalansı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Güneybatı Amerika ülkelerinde oldukça yüksek, üçüncü dünya ülkelerinde nadirdir (33-35). Yüksek taş prevalansı olan ülkelerde kolesterol safra taşlarının, düşük prevalansı olan ülkelerde pigment taşlarının baskın olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda erişkinlerin yaklaşık %10'unda safra taşı bulunduğu gösterilmiştir (33,36). Prevalans yaşla artar ve 50-65 yaşlarda pik yapar. Erkek/kadın oranı 1/2'dir. Kadınlarda 20-50 yaşları arasında prevalans %5-20, 50 yaş sonrası ise %25-30'dur. Yetmişli yaşlardaki kadınların %50'sinde, erkeklerin %16'sında; 90'lı yaşlardaki kadın ve erkeklerinse %80'inde taş bulunduğu gösterilmiştir (33,37).

2.1.2.5. Safra Sekresyonu

Safra yağlı gıdaların sindirimi için gerekli enzim adı verilen maddeleri içeren sarı renkte bir sıvıdır. Safra karaciğerde üretilir. Sentezlenen safra, iki hepatik hücre dizisi arasında seyreden safra kanaliküllerine verilir. Bu kanalcıklardan akan safra terminal safra kanallarında toplanır. Terminal kanallarda toplanan safra buradan hepatik kanala verilir. Safra bundan sonra ya doğrudan duodenuma verilir ya da safra kesesi (vesica fella) içinde depo edilir. Safra kesesinde toplanan safranın suyu ve elektrolitleri vücuda geri emilir ve safra burada 10 – 12 kat konsantre edilir. Gerektiğinde safra kesesinden çıkan safra, sistik kanal yolu ile hepatik kanalla birleşir ve bu ikisi birleşerek ortak safra kanalını ductus choledoctus'u oluştururlar. Bu kanal da duodenuma açılır. Ortak safra kanalının duodenum ile birleştiği yerde bir sfinkter bulunur. Buna oddi sfinkteri denir. Safra kesesi gelen safrayı, içindeki suyun bir kısmını emerek, daha yoğun bir hale getirir. Yemek yeme sonrası safra kesesi kasılarak büzülür ve içerisindeki yoğun safrayı ana safra kanalına boşaltır. Bu sırada kanalın ucundaki kapak açılır ve yenen gıdalar ile safra karışır ve sindirim faaliyeti başlar (28).

Safra kesesinin boşalması için 2 temel koşul gereklidir:

- 1) Safranın koledok kanalından duodenuma akması için Oddi sfinkterinin gevşemesi,
- 2) Safra kesesinin kasılarak safranın koledok kanalına itilmesi.

Safra kesesi depoladığı konsantre safrayı kolesistokinin stimülasyonu ile duodenuma boşaltır. Besinlerde yağ bulunmuyorsa safra kesesi az boşalır, yeterli yağ varsa safra kesesi 1 saat içinde tamamen boşalır (2,27).

2.1.2.6. Safranın Fonksiyonları

Karaciğerin önemli fonksiyonlarından biri normal düzeyi 600 – 1000 ml/gün olan safrayı salgılamaktır. Safranin sindirim sistemindeki fonksiyonu safra tuzları aracılığı ile olur. İnsan duodenumuna safra tuzları verildiğinde, safra tuzlarının miktarı oranında, pankreas salgısı salındığı görülmüştür. Safra tuzları duodenuma girdikçe pankreastan duodenuma daha çok lipaz ve öteki enzimler akmaktadır. Besinlerle alınan yağlar ince bağırsağa geldiklerinde, küçük yağ damlacıkları halindedirler. Yağ sindiriminde rol oynayan lipaz enzimi, bu durumdaki yağları etkileyemez. Safra tuzları yağ damlacıkları üzerine absorbe edilerek bunları emülsiyon haline getirirler. Lipaz emülsifiye edilen yağlara kolayca tutunur ve bunları hidrolize eder. Böylece nötral yağlar gliseridlere parçalanırlar ve barsaklardan emilirler. Yağlar emilirken yağda eriyen vitaminler de (ADEK) adsorbe edilirler. Yalnız K vitamini vücutta depo edilemez. A,D ve E vitamini vücutta depo edilir. Safra tuzları bağırsaklardan geçerken ileumda % 90 kadarı geri kana emilir, vena portea yoluyla tekrar Karaciğer'e getirilirler ve tekrar kullanılırlar. Bu olaya safra tuzlarının enterohepotik dolaşımı denir. Safra kandan çeşitli önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynar. Bunlar arasında kolesterol ve özellikle, hemoglobin parçalanma ürünü olan bilirubin yer alır (28).

Tablo 2: Safraanın Bileşimi (28)

Bileşenler	Safra Kesesi Safrası
Su	92 gr / dl
Safra Tuzları	6 gr / dl
Bilirubin	0,3 gr / dl
Kolesterol	0,3-0,9 gr / dl
Yağ Asitleri	0,3-1,2 gr / dl
Lesitin	0,3 gr / dl
Na ⁺	130 mEq / lt
K ⁺	12 mEq / lt
Ca ⁺	23 mEq / lt
Cl ⁻	25 mEq / lt
HCO ₃ ⁻	10 mEq / lt

2.1.2.7.Safra Kesesinin Boşalması – Kolesistokinin Uyarıcı Rolü

Kolesistokinin (CCK) safra kesesi kontraksiyonunu ve pankreasın enzim sekresyonunu artırır. Kolesistokinin, ayrıca, hepatik safra sekresyonunu, Brunner bezi sekresyonunu, pankreatik polipeptid sekresyonunu ve kalsitonin sekresyonunu artırır. Kolesistokininin santral sinir sisteminde doygunluğun oluşmasında rol aldığı gösterilmiştir. Safra asitlerinin safra sekresyonu üzerine güçlü uyarıcı etkilerine ek olarak, sekretin hormonu da safra salgısını artırır. Bu salgı safra kanal ve kanalcıklarındaki epitelium hücrelerinden salgılanan ve esas olarak hemen tamamen bikarbonattan zengin sulu bir çözelti şeklindedir (28).

2.1.2.8. Karaciğerden Kolesterol Salgısı ve Safra Taşı Oluşumu

Safra tuzları karaciğer hücreleri tarafından kan plazmasındaki kolesterolden oluşur. Safra tuzlarının salgılanması sırasında günde 1 – 2 gr kadar kolesterol kandan safraya salgılanır. Anormal koşullarda, safra kesesinde kolesterol çökebilir ve kolesterol taşları oluşabilir. Safradaki kolesterol miktarı kısmen kişinin besinlerle aldığı yağ miktarı ile belirlenir. Zira hepatik hücreler kolesterolü yağ metabolizmasının bir ürünü olarak

sentezlerler. Bu nedenle, uzun süre yağ oranı yüksek diyetle beslenenler safra taşı gelişimi ile karşılaşabilirler. Safra kesesi epitelinin inflamasyonu genellikle düşük dereceli kronik inflamasyona bağlıdır. Bu durum safra kesesi mukozasının emilim özelliklerini değiştirir ve bazen kolesterolün solüsyonda kalmasını sağlayan su, safra tuzu veya diğer maddelerin aşırı absorpsiyonuna yol açar. Sonuç olarak kolesterol çökmeye başlar ve inflamasyonlu mukoza yüzeyinde önce çok sayıda küçük kolesterol kristalleri daha sonra da büyük safra taşları oluşur (28).

2.1.2.9. Safra Taşı Oluşumu (Kolelithiazis)

Safra taşı önemli morbidite nedenidir ve kolesistektomi birçok ülkede en yaygın yapılan abdominal operasyondur (33).

Tablo 3: Nomenklatür (adlandırma) (63)

Safra kesesi taşı	Cholelithiasis
Safra yollarında taş.....	Choledocholithiasis
Safra Kesesi iltihabı	Cholecystitis
Safra yolları iltihabı	Cholanjitis
Taşlı safra kesesi iltihabı.....	Calculous. cholecystitis
Taşsız safra kesesi iltihabı.....	Acalculous. cholecystitis

A) Safra Taşı Yapısı

Yapılan çalışmalarda safra taşlarının yılda yaklaşık 1-2 mm büyüdüğü ve büyüme zamanının ilk 2-3 yıllık periyotta en hızlı olduğu yönündedir. Genellikle sessiz kliniğe sahip olan safra taşları sağ üst kadranda ağrısı ve yağlı yiyeceklere intolerans gibi klasik bulgular verebilir. Hastaların % 70- 80' i hayat boyu asemptomatik kalabilir. 2 mm üzerindeki taşlar ultrasonografi ile tanınabilir. Semptomatik hastalarda tedavi kolesistektomidir (136).

Morfoloji ve içeriklerine göre üç tür safra taşı mevcuttur (30,33, 38).

1) Kolesterol Taşı: En yaygın tiptir. Kolesterolde yapılmıştır. Sarıdan yeşil – kahverengi rengindedir. Tek veya çok sayıdadırlar. Milimetrik veya çok daha büyük yapıdadırlar. Yuvarlak ya da köşeli şekilde olabilirler (33).

2) Pigment Taşları: En sık siroz ve kronik hemoliz durumlarında görülür (33,38). Safra taşlarının %30'unu teşkil ederler. Siyah pigment taşları ve kalsiyum bilirubin taşları olarak ikiye ayrılır (2).

3) Kahverengi taşlar: Kahverengi pigment taşları kalsiyum tuzları ve ankonjuge bilirubin ile değişen miktarlarda kolesterol ve proteinden oluşur, sıklıkla infeksiyonla birlikte. Taşlar safra kesesinde, ana safra kanalında ya da intrahepatik safra kanallarında gelişebilir (33).

B) Safra taşı hastalığı oluşumunda risk faktörleri ve erken mekanizmalar

Kolesterol taşlarında ve pigment taşlarındaki risk faktörleri şunlardır:

a) Kolesterol Taşlarında Risk Faktörleri

1) İleri yaş: Artmış kolesterol sekresyonu ve azalmış safra asidi sekresyonu (39)

2) Kadın cinsiyet: Artmış kolesterol sekresyonu ve artmış intestinal geçiş zamanı (40)

Kadınlarda safra taşları, erkeklere göre iki-üç misli fazla oluşmaktadır. Gebelik, doğum kontrol hapları ve menopoza izleyen hormon replasman tedavisi safra taşı oluşumuna yol açabilir. Östrojen, hepatik kolesterol sentezini artırıp safra tuzu sentezini azaltarak süpersatüre safra oluşumuna yol açmaktadır. Gebelikte safra kesesinin rezidüel hacmi (kese boşalımı sonundaki hacim), normalin iki katına çıkar. Bu durum, doğurgan kadınlardaki artmış kolesterol taşı sıklığını izah eder. Menstrüel siklusun bir döneminde ve bazı oral kontraseptiflerin kullanımında serum progesteron seviyesi yükselir. Safra kesesi boşalımının yetersiz oluşu ve rezidüel hacmin artması bununla ilişkilidir. Keza kolesterol taşlarına, prostat kanseri nedeniyle östrojen tedavisi gören erkeklerde de sık rastlanmaktadır.(65)

3) Obezite: Safraya kolesterol hipersekresyonu ve artmış HMG-Co A redüktaz aktivitesi nedeniyle yüksek kolesterol sentezi (41)

- 4) Kilo kaybı: Safra kolesterol hipersekresyonu, azalmış safra asidi sentezi ve safra kesesi hipomotilitesi (42)
- 5) Total parenteral n trisy n: Safra kesesi hipomotilitesi (43)
- 6) Gebelik: Artmış kolesterol sekresyonu ve safra kesesi hipomotilitesi (44,45)
- 7) İlaçlar: Klofibrat-fibrik asit deriveleri, azalmış safra asidi konsantrasyonu 7 α -hidroksilaz (46)
- 8) Oral kontraseptifler: Artmış kolesterol sekresyonu (47)
- 9) Kadında  strojen tedavisi: Safra kolesterol hipersekresyonu ve azalmış safra asidi sentezi (48)
- 10) Erkeklerde  strojen tedavisi: Safra kolesterol hipersekresyonu (49)
- 11) Seftriakson: İnsolubl kalsiyum seftriakson tuzunun  okelmesi (50)
- 12) Oktreotid: Azalmış safra kesesi aktivitesi (somatostatin analogu) (51)
- 13) Terminal ileum hastalıkları: Azalmış safra asidi havuzundan azalmış safra tuzu sekresyonu (52)
- 14) Lipid profili: Azalmış HDL (53); artmış trigliseridler (54)-artmış HMG-Co A redüktaz aktivitesi
- 15) Apolipoprotein E4 [24]: Çekirdek oluşturucu
- 16) Diğer nedenler: Diabetes mellitus (55) Spinal kord yaralanmaları (56)

b) Pigment taşlarında Risk Faktörleri

- 1) Siroz; özellikle alkolik siroz (57)
- 2) İleri yaş (39), ileal hastalık, rezeksiyon veya by-pass cerrahiler; Hem kolesterol hem de pigment taşları için risk faktörüdür.

3) Biliyer infeksiyon; Özellikle safra kanallarındaki kahverengi pigment taşları hemen daima biliyer bakteriyel infeksiyon (genellikle β -glukronidaz üreten *Escherichia coli* ile) (58)veya parazitik infeksiyonla birlikte (*Clonorchis sinensis* veya *Ascaris lumbricoides*)(59)

4) Duodenal divertikül; Safra kanallarının bakteriyel infeksiyonunu kolaylaştırarak pigment taşına neden olduğu düşünülmektedir (60).

5) Safra kesesi staz sendromları; (61).

6) Diğer nedenler; Trunkal vagotomi, hiperparatiroidi, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, Caroli hastalığı, pankreatitis, kronik hemoliz durumları (hemolitik anemiler, suni kalp kapakları ve sıtma hastalığı) (62).

c) Oral Kontraseptifler(OKS) - Östrojen Tedavisi ile Taşlı Kese İlişkisi

İsveç'te yapılan bir çalışmada; 1971 yılında 20-30 yaş arası kadınlarda kolesistektomi operasyon sayısında artma gözlenirken, erkeklerde değişiklik gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda doğum kontrol haplarının 1970' li yıllarda bu ülkeye girdiği ve koruyucu tedavinin kese taşları oluşumuna neden olduğu saptanmıştır. 1973 yılında ABD' de yapılan bir çalışmada; OKS kullanan kadınlarda, kullanmayanlara oranla, safra taşının iki kez daha sıklıkta oluştuğu görülmüştür. Sirmione çalışmasında, OKS' nin alımından sonra safra taşı oluşum sıklığının arttığı görüşünün anlamlı bulunmadığı açıklanmıştır. Bu sonuçların diğer bazı otörlerin çalışma sonuçlarına göre uygunsuzluğu, olasılıkla yeni OKS ajanların çok az östrojen içerecek şekilde düzenlenmiş olmasındandır. İngiltere' de yapılan bir çalışmayla 50 mg. Östrojene karşılık, 100-150. mg Östrojen içeren hapların, safra taşı gelişme olasılığını iki kez artırdığı saptanmıştır (137).

2.1.2.10. Safra Kesesi Taşlarının Klinik Belirtileri

Safra taşına bağlı klinik belirtiler, taşların lokalizasyonuna bağlı olarak belirgin farklar gösterebilir. Tipik olarak yemeklerden 15-60 dk sonra başlayan sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede ani başlayan ve sağ scapula ya da omuza vuran ağrı olur. Yağlı, baharatlı, sütlü ve kızartma türü yiyecekler sonrası ağrı daha belirgindir. Ancak ağrı ,bu tür yiyeceklerin alınmasına bağlı değildir. Ağrı birkaç dakika ya da saatlerce sürebilir. Beraberinde bulantı ve safralı kusma olabilir. Bu semptomların tümüne “Biliyer Kolik” denir. Biliyer kolik, renal kolik gibi paroksizmal değildir. Bu tür şikayetleri olan hastaların semptomatik olduğu kesindir. Semptomatik olan hastaların % 44’ ünün 6 yıl içinde safra yolu cerrahisine ihtiyaç duyduğu belirtilmektedir. Yine bu hastaların % 6,5’ inde 10 yıl içinde ciddi komplikasyonlar geliştiği bildirilmektedir. Safra taşı olan pek çok hasta hafif geçici bir karın ağrısı, bulantı, dispepsi veya şişkinlik dönemleri tarif etmektedir. Bu tür şikayetler safra taşına özgü olmayıp, peptik ülser, gastroözefagalreflü ve spastik kolit gibi çeşitli gastrointestinal sistem hastalıklarında da gözlemlenebilir (8,25).

Klinik belirtileri şu şekilde özetleyebiliriz; (8)

- 1) Taşların lokalizasyonuna bağlıdır.
- 2) Klasik belirtilerin kapsamı; sağ üst kadranda ışınal yayılan şiddetli ağrı, ani başlayan 1-3 saat süren sağ scapula yada omuzda başlayan ağrı,
- 3) Erkeklerde hızlı kilo almadan sonra meydana gelmesi,
- 4) Bulantı, kusma mide yanması ve karında şişkinlik,
- 5) Akut kolesistit gelişmesi ile üşüme ve ateş oluşması,
- 6) Taşlar sistik yada sıklıkla safra kanalını tıkadığında biliyer kolik ya da kramp tarzında ağrı,
- 7) Taşlar kanalı tıkadığında cerrahi sarılık ya da mekanik sarılık ve bunu takiben kaşıntı oluşması,
- 8) Pozitif Murphy belirtisi; sağ üst kadranda inspirasyonu durduran şiddetli ağrı olur.

d) Ameliyata Bağlı Komplikasyonlar (8)

- 1) Pnömotorax,

- 2) Pnömoomentum,
- 3) Subcutan ve medistinel amfizem,
- 4) Omentum ve karın duvarında kanama,
- 5) Gastrointestinal sistem perforasyonları,
- 6)Gaz embolisi,
- 7) Aritmi,
- 8) Karaciğer ve dalak yaralanmaları,
- 9) Kardiyovasküler komplikasyonlar,
- 10) Retroperitoneal hematom,
- 11) Büyük damar yaralanmaları,

2.1.2.11.Safra Kesesi Hastalıklarında Tanı

Fizik muayenede, sağ subkostal bölgede hassasiyet, rebound ve kas rijiditesi saptanır. Akut kolesistitin başlangıç evresindeki klasik fizik muayene bulgusu "Murphy" işaretidir, sağ üst kadranda, derin palpasyon sırasında ağrı hissedilmesi nedeniyle inspirasyonun kesilmesi olarak tanımlanır. İnflamasyonun ana safra kanalına ulaşması ile veya koledokolitiazisle ilişkili olarak hafif sarılık olabilir. Laboratuvar değerlerinde hafif sola kaymayla birlikte 12000 – 15000/mm³ arasında hafif lökositoz görülür. Serum billirubini %33 vakada hafifçe yükselmiştir. Serum amilazı %15'inde yükselmiştir. Radyopak safra taşları hastaların %5-15'inde abdominal grafide görülebilir. Abdominal ultrasonografi safra taşların, safra kesesi duvarında kalınlaşmayı, ultrasonografik transduserin kompresyonu sırasında oluşan hassasiyeti (sonografik Murphy işareti) gösterir. Akut kolesistitin tanımlanmasında, ultrasonografik sensitivite ve spesifite %90'dan daha fazladır (13).

Safra sistemi hastalıklarının tanı ve tedavisinde yardımcı olan çok sayıda laboratuvar testi mevcuttur. Özellikle yapılması gerekenler kan sayımı, ALT, AST, GGT, ALP, bilirubinler, amilaz ve idrar tetkikidir (65).

Biliyer Sistemin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri (32)

- Direk karın grafisi
- Oral kolessistografi
- Karın Ultrasonografi
- Bilgisayarlı Tomografi
- Magnetik Rezonans
- Magnetik Rezonans kolanjiografi
- Kolanjiografi (ERCP, PTK, T tüp)

Yüksek sensitivite ve doğruluk oranları, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olması ve iyonizan radyasyon içermemesi, safra kesesi incelemesinde ultrasonografiyi birincil yöntem haline getirmiştir. Ultrasonografi ile safra taşlarının tespitinde %100'e yakın, akut kolesistit tanısında ise yaklaşık %95 gibi doğrulukla tanı sağlanmaktadır. Ayrıca kolesistik komplikasyonları (perforasyon, gangren) ve safra kesesi lezyonlarının (polip, primer ve metastatik tümörler) değerlendirilmesinde kullanılır (32).

2.1.2.12. Safra Kesesi Taşlarında Cerrahi Tedavi

Tedavi kolesistektomidir. Tedavi edilmezse % 10 perforasyon ve % 1 peritonit riski vardır. Taşlı kolesistitin % 1, Taşsız kolesistitin % 40' a ulaşabilen mortalitesi vardır (136).

Safra taşlı asemptomatik insanlarda hastalığın doğal gidişi selimdir. Akut kolesistit tablosunda gelen hastalar vakit geçirilmeden hastaneye yatırılmalıdır (2).

Hastalığın kesin tanısından sonra intravenöz sıvı ve antibiyotik tedavisine başlanılır. Kusma varsa nazogastrik ile dekompresyon uygulanır. Konservatif tedavi ile akut kolesistit % 40-80 oranında iyileşmekle birlikte hastalığın ilerleyerek perforasyon ve gangren gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bugün kabul edilen görüş erken ameliyattır. Bu da konservatif tedaviyi takiben 2-4 gün içinde olmalıdır. Akut tablonun geçmesini ve

daha elektif şartlarda operasyon için 6-8 hafta sonra operasyon planlanır. Semptomatik kronik kolesistitte önerilen tedavi biçim kolesistektomidir (29).

Safra taşlarının medikal tedavisi için yıllarca çeşitli tedavi yöntemleri denenmiş; Ancak hiçbir yöntemden istenen sonuç alınmamıştır. Safra taşlarının günümüzde bilinen en etkin tedavisi kolesistektomidir (2,8).

2.1.2.13.Safra Kesesi Hastalıkları

Safra kesesi hastalıkları genellikle safra taşının eşlik ettiği kronik kolesistitler olarak görülmektedir. Bununla birlikte akut kolesistitler acil kolesistektomilerin en sık nedenleri olarak izlenmektedir. Neoplastik olmayan durumlar sık görülmez ancak bunları neoplastik değişikliklerden ayırt etmek önemlidir (136).

Safra kesesi hastalıkları şöyle sıralayabiliriz (136);

- 1) Kolelithiazis
- 2) Kolesterolozis
- 3) Akut Kolesistit
- 4) Kronik Kolesistit
- 5) Neoplastik Olmayan Epitel değişiklikleri
- 6) Neoplastik Olmayan Lezyonlar

A. Akut Kolesistit

Safra kesesinin ani hasarı nedeniyle karakterize klinik bir durum olarak tanımlanır. Sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma ve ateş ana semptomlarıdır. Büyük çoğunluğu (%90-95) safra taşları ile ilişkilidir. Akut Taşlı Kolesistit, Akut Kolesistitlerin % 95' ini oluşturur. Safra taşlarının primer komplikasyonudur ve acil kolesistektomilerin en sık nedenidir. Taşlar genellikle sistik kanalda veya kese boynunda obstrüksiyona neden olarak safra akımına engel olur ve mukozada kimyasal veya iskemik hasar gelişir. Akut kolesistit' in karakteristik bulguları görülmeyebilir. Etiyolojisi tam olarak bilinmez ancak tipik olarak major travma, yanıklar, multisistem organ yetmezliği, major cerrahi girişim, kanser, diyabet ve vaskülit gibi şiddetli güçsüzlük durumlarında görülür (136).

Akut kolesistit en sık karşılaşılan abdominal yangısal olaylardan biridir. Tedavi edilmediğinde veya yanlış tedavi edildiğinde; safra kesesi rüptürü, abse ve peritonit gibi komplikasyonlarından dolayı yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir hastalıktır (12).

Akut kolesistit her yaşta görülebilir. Hastalar genellikle skapüler bölgeye yayılan, orta veya ağır şiddetli özellikle geceleri belirginleşen üst abdominal ağrı hissederler. Hastalarda zaman zaman dispeptik şikayetlere rastlanılabilir. Bunlar yağlı yiyeceklere karşı intolerans, şişkinlik, geğirme şikayetleri şeklindedir. Her ne kadar bu şikayetlerin kronik safra yolu hastalıkları ile ilişkili olduğu düşünülse de henüz bu ilişki kesin olarak ispat edilememiştir (13).

B.Kronik Kolesistit

Kronik Kolesistit safra kesesinin en sık karşılaşılan hastalığıdır ve kolesistektomilerin ezici çoğunluğu kronik kolesistitler için yapılır. Vakaların % 90'ı kolelithiazis ile ilişkilidir (136).

Kronik kolesistit, klinik semptom veren safra kesesinin kronik inflamasyonu için kullanılan bir terimdir. Genellikle kolelithiazis ile birlikte ve safra kesesi duvarında kalınlaşma eşlik eder. Bazı hastaların başlangıcında bir akut kolesistit atağı vardır ve sonradan kronik kolesistit gelişir, diğerlerinde ise doğrudan kronik kolesistit belirir. Safra taşlarına bağlı olarak sistik kanalındaki tıkanıklık neticesinde safra kesesi mukoseli (hidrops) oluşur.(13).

2.2. GENEL ANESTEZİ

2.2.1. Tanım

Anestezi, an (olumsuzluk eki) ve estezi (duyu, his) sözcüğünden oluşur ve duyarsızlık, hissizlik demektir. Genel Anestezi beyin, kalp, akciğer ve böbrek gibi vital organlarda herhangi bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterize bir durumdur. Bu durum, genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp bazal gangliyonlar, serebellum medulla spinalis ve medullar merkezler sırasını izleyerek oluşturduğu inisi bir

depresyonun sonucudur. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezinin triadını oluşturmaktadır. Anestezi sözcüğü, bugünkü anlamda ilk kez Yunanlı filozof Dioscorides tarafından kullanılmıştır. 1844’ de Horace Wells adlı bir diş hekimi, bir gösteri sırasında azot protoksitin analjezik etkinliğini fark etmiştir. Daha sonra Morton, eteri kendi üzerinde ve hayvanlarda denemiş, 16 Ekim 1846’ da bir hastayı başarı ile uyutmuş; olay inanılması güç bir başarı olarak değerlendirilmişve hızla yayılmıştır (142).

2.2.1.1. Genel Anestezinin Dönemleri (20)

- 1-Analjezi
- 2-Delirium
- 3-Cerrahi anestezi
- 4-Solunum kaybı

İntravenöz anestezikler kimyasal yapıları, solüsyonlarının şekli, etki şekli veya etki hızlarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Etki şekli ve kimyasal yapılarını dikkate alan aşağıdaki sınıflama kullanılabilir(20).

1. Barbituratlar (tio ve metil türevleri)
2. Narkotikanaljezikler (morfin, meperidin, fentanil, alfentanil, sufentanil)
3. Nöroleptik, sedatif ve hipnotikler (butirofenon ve benzodiazepinler)
4. Steroidler (Altezin, Minaksolon)
5. Aromatik bileşikler (Öjenol ve Fensiklidinler)
6. Diğerleri (Etomidat, Propofol, Alkol, Heminevrin, GABA)

2.2.2. Anestezi Riskinin Belirlenmesi (8, 64, 66)

Anestezi riskinin belirlenmesinde çeşitli değerlendirmeler ve puanlamalar yapılmaktadır. Bunlar içinde en çok kullanılan Amerikan Anesteziyoloji Derneği

[American Society of Anesthesiologists (ASA)]’ nin 1961 yılında benimsediği ve hastaları, genel durumları ve risklerine göre ayırdıkları gruplamadır:

ASA I: Normal, sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında bir hastalık veya sistemik sorunu olmayan sağlıklı kişi.

ASA II: Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi.

ASA III: Aktivitesini sınırlayan ancak gcsz bırakmayan hastalığı olan kişi.

ASA IV: Gücünü tamamen yitirmesine neden olan, hayatına sürekli bir tehdit oluşturan hastalığı olan kişi.

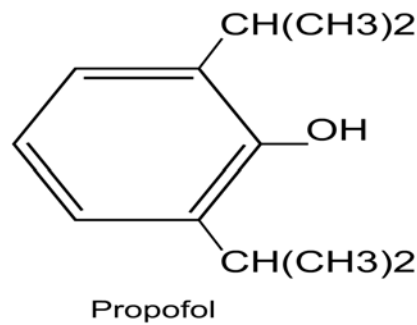
ASA V: Ameliyat edilse de edilmese de 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son mit olarak ameliyat düşünülen kişi.

ASA VI: Beyin lm olanlar

Acil cerrahi girişim gerektiğinde hastanın sınıflama numarasından sonra “ E” harfi eklenmektedir. Örneğin ASA II E gibi...

2.2.3. Propofol

Propofol bir alkil fenol bileşiğidir. Propofol (2-6 diizopropilfenol) 1977 yılında Kay ve Rolly tarafından tanımlanan ve bugünü anestezi indüksiyonu ve idamesinde yaygın olarak kullanılan i.v bir anestezik ajandır (20).



şekil 2 : Propofolün kimyasal formülü (143)

Propofol, lipofilik özelliğinin fazla olması nedeniyle kandan santral sinir sistemine ve periferik dokulara hızlı dağılır. Dağılım yarı ömrü 1.8-9.5 dakika arasındadır. Kan beyin eşitleme süresi ise 2.9 dakika olarak tespit edilmiştir. Propofolün plazma proteinlerine bağlanma oranı ise %96-99'dur. Propofol primer olarak idrar ile sülfat ve glukronid konjugatı olarak (>%88) ve %2'den daha azı da feçesle hidrosile olmuş metaboliti olarak atılır (143).

Varolan formüllerinde % 1 veya % 2 oranında propofol, % 10 oranında soya yağı, % 2.25 oranında gliserol ve % 1.2 oranında pürifiye yumurta fosfatidleri içermektedir. pH'sı 7' dir ve belirgin olarak visköz, süt beyazı bir maddedir. Propofol % 1 veya % 2'lik solüsyonlar halinde 20 mL'lik ampuller halinde ve 50 mL'lik vialler halinde satılmaktadır. Oda ısısında stabildir ve ışığa duyarlı değildir. Eğer propofolün dilüe solüsyonlarına ihtiyaç olursa % 5 dekstroze ile sulandırılabilir. Propofol bakteri ve mantar hücreleri için besin ortamı oluşturabildiğinden, uygulanması sırasında asepsi kurallarına çok dikkat edilmesi gereklidir (142)

Kısa etkili intravenöz anestetik olan propofol, köpeklerde indüksiyon ve idamede geniş oranda kullanılmaktadır. Propofol zayıf analjezik etkiye sahiptir. Propofol anestezisinin trankilizanlar, sedatifler ya da analjeziklerle kombine edilerek kullanılması popüler olmuştur. Propofol intravenöz uygulanmasını izleyen süreçte arteriyel kan basıncını düşürmektedir. Propofolün oluşturduğu vazodilatasyon, sistemik vasküler direncin azalmasına ve doza bağımlı olarak miyokardiyal kontraktilitenin depresyonuna yol açar. Venodilatasyon, venöz dönüşü azalttığı, böylece kardiyak debiyi düşürdüğü bildirilmiştir. Bu değişikliklerin negatif inotropik etkiyle de ilgili olduğu bilinmektedir (22).

2.2.3.1. Klinik Farmakolojisi

Propofol, anestezi indüksiyonunda ve idamesinde veya mekanik ventilasyon sırasında sürekli sedasyon sağlamak amacıyla kullanılan, kısa etkili, intravenöz bir sedatif hipnotiktir. Terapötik dozdaki propofolün intravenöz enjeksiyonu, minimal eksitasyonla birlikte, genellikle enjeksiyon başlangıcını izleyen 40 saniye (kol-beyin dolaşım süresi) içerisinde ortaya çıkan, çabuk ve rahat hipnoz sağlar. Çabuk etki eden diğer intravenöz anestetikler gibi kan-beyin eşitliğinin yarılanma süresi, 1-3 dakikadır ve bu sayede hızla

anestezi indüksiyonu sağlanır. Propofol, idame anestezisi sırasında ventilasyonu azaltır ve buna genellikle karbon dioksit basıncında, ilacın verilme hızına ve birlikte kullanılan diğer ilaçlara (opioidler, sedatifler vs.) bağlı olarak belirgin nitelik kazanabilen bir artış eşlik eder. Propofol, arteriyel karbondioksit basıncında meydana gelen azalmalar karşısındaki serebrovasküler reaktiviteyi etkilemez. Anesteziden çıkış, düşük insidansta başağrısı ve postoperatif bulantı ve kusma ile birlikte, genellikle hızlı ve berrak bir bilinçle olur. Genellikle % 1 propofol anestezisini takiben ortaya çıkan postoperatif bulantı ve kusma, inhalasyon ajanlarıyla görüldenden daha azdır. Bu durumun propofolün düşük emetik potansiyeline bağlı olabileceğini gösteren bilgiler mevcuttur(20).

2.2.3.2. Endikasyonları

Propofol, erişkinlerde ve en az 3 yaşında olan çocuklarda, hastalar hastaneye yatırılarak veya yatırılmadan yapılan ameliyatlarda uygulanan dengeli anestezi tekniğinin bir bölümü olarak anestezi indüksiyonunda ve/veya idamesinde kullanılabilen, intravenöz bir anesteziktir.

2.2.3.3. Kontrendikasyonları

Propofol enjeksiyonu propofole veya preparatın komponentlerine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda ya da genel anestezinin veya sedasyonun sakıncalı olduğu hastalarda kontrendikedir. Propofol enjeksiyonu ayrıca 3 yaşından küçük çocuklarda, hamilelikte, obstetrik anestezide ve 16 yaşından küçük çocuklardaki sedasyonda kontrendikedir (21).

2.2.3.4. Yan etkiler

Propofol kullanımında karşılaşılan advers olayların hemen hepsi, hafif ve geçici türdendir. Enjeksiyon yerinde hissedilebilecek ağrı, birlikte lidokain verilerek ve koldaki geniş venlerden enjeksiyon yapılarak azaltılabilir. Tromboz ve flebit enderdir. Kazaen propofolün damar dışına çıkması, minimal doku reaksiyonuna neden olmuştur. Az sayıda hastada öksürük, regürjitasyon ve kusma; kullanım sonrası çok ender olarak bronkospazm, eritem ve hipotansiyon dâhil anafilaksi bildirilmiş olduğundan, hava yolu her zaman için yakından izlenmelidir. Bradikardi, taşikardi ve ekstrasistol, propofolün

dolaşım üzerindeki daha seyrek karşılaşılan etkilerindedir. Akciğer ödemi de bildirilmiştir (20).

2.2.3.5. Propofol -Oksidan –Antioksidan İlişkisi

Son yıllarda antioksidan sistem üzerine pek çok araştırma yapılmış; bu çalışmalarda antioksidan sistemin hasta mortalite ve morbiditesi üzerine major etkileri olduğu saptanmıştır. Lipid peroksidasyonu üzerine inhibitör etkili E vitamini bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır. Propofolün antioksidan etkinliği ve E vitaminine olan benzerliği gösterilmiştir. Süperoksid dismutaz, oksijen toksisitesine karşı organizmadaki ilk savunma sistemidir. Organizmada oksidatif stresin arttığı durumlarda SOD enzim aktivitesini arttırarak koruyucu rol oynar. Her iki grupta(propofol ve desfluran ile anesteziye alınan) da intra ve postoperatif dönemdeki eritrosit SOD düzeyleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında artış saptandı De La Cruz ve ark. trombosit membranında lipit peroksidaz üretiminin inhibisyonu ve glutatyon antioksidan sistemindeki değişikliklerle propofolün antioksidan etkilere sahip olduğunu göstermişlerdir. Propofolün antioksidan etkisini üç önemli özelliğine; etkisinin hızlı olmasına, lipid çözücüsüne (solvent) bağımlı olmamasına ve intravenöz infüzyondan sonra devam etmesine bağlamışlardır. Tek bir bolus dozdan beş dakika sonra propofolün neredeyse tüm etkisi tespit edilebilir. Sürekli iv. infüzyonundan sonra propofolün antioksidan etkisi tek dozdan hemen sonra gözlenen etkiyle neredeyse aynıdır. Propofol biyolojik membranlardan kolaylıkla geçebilmektedir. Bu nedenlerden ötürü, organlarda plateletlerde tespit edilene benzer bir etkinin bulunması muhtemel olabilir. Propofolün antioksidan etkileri bütihidroksitolüen ve alfa-tokoferol benzeri diğer bilinen antioksidanlarla gösterdiği kimyasal benzerliğe atfedilebilir (142).

2.3. LAKTİK ASİT

Laktik asit Carl Wilhelm Scheele tarafından 200 yıl kadar önce bulunan bir moleküldür. Scheele, laktik asiti ekşimiş süttten ayırmıştır. Laktik asit; doğal laktik asit diye adlandırılan L(+) form' da ve D(-) form' da bulunabilen optik aktif bir moleküldür. Yetişkin bir insan günde yaklaşık 120 g laktik asit üretir ve L(+) asit, kanda, kaslarda, organlarda, saçta ve deride bulunur(26).

Anaerobik glikozun son ürünü olan laktik asit kas hücresinde üretilmekte ve oradan kana difüze olmaktadır. Laktik asit, vücut sıvılarında laktat olarak adlandırılmaktadır. Yüksek yoğunluktaki egzersiz sırasında laktat birikmesi, laktik asidoz, yorucu kassal egzersize karşı bir cevaptır. Laktik asidoz hem kardiak hem de kas performansı üzerinde etkili olmaktadır, laktat da metabolik rolünden dolayı önemlidir (139).

Laktik asit anaerobik metabolizma sırasında oluşan bir üründür ve glikozun oksijensiz bir ortamda parçalanmasıyla ortaya çıkar. Kanda ve kas da birikerek yorgunluğa neden olur ve PH' ı düşürerek metabolik asidoza yol açar. Normal şartlarda 100 cc kanda 10 mg laktik asit bulunur. Egzersizde anaerobik metabolizmanın etkisiyle laktik asit miktarı artar ve egzersizin süresi ve şiddeti bu artışın düzeyini belirler. Yüksek şiddette yapılan egzersizde laktik asit birikimi daha çok artar. PH düşürerek metabolik asidoz yorgunluğa neden olur. %50' lik yüklenme anaerobik metabolik olayların cereyan etmesinden dolayı laktik asit miktarında aşırı laktik birikme olduğundan laktik asitin kandan ve kasdan uzaklaştırılması süresi düşecektir. Laktik asitin vücuttan uzaklaştırılmasına etki eden bir etken ise egzersiz sonrası yapılan soğuma çalışmalarıdır. Toparlanma döneminde sürekli yapılan egzersizler (jog) gibi interval yapılan egzersizlere göre daha avantajlıdır. Maksimal egzersiz sonrasında biriken laktik asitin yarısının uzaklaştırılması için 25 dakikalık dinlenme – toparlanma periyoduna ihtiyaç vardır. Ayrıca laktik asitin %95' i 1 saat 15 dk' lık bir sürede uzaklaştırılır (139).

2.3.1. Laktik Asitin Uzaklaştırılma Yolları (139)

- 1) Ter ve idrarla dışarı Atılır:** Bu yol önem taşımaz
- 2) Glikoz ve Glikojene Çevrilir:** Karbonhidratların anaerobik ortamında parçalanması sonucu oluşan laktik asit tekrar glikoz ve glikojene dönüşür. Fakat bu yolla uzaklaştırma minimaldir.
- 3) Proteine Dönüşür:** Vücutta kimyasal olarak laktik asit proteine dönüşebilir. Bu dönüşüm laktik asitin uzaklaştırılmasında önemsizdir.
- 4) Oksidasyona Uğrar:** Laktik asit O₂ varlığında pürivik aside dönüşür ve kreps siklusuna girerek CO₂ ve HO₂ ye kadar indirgenir ve böylece kalp kası, iskelet kasları, beyin karaciğer ve böbrekler laktik asidi enerji olarak kullanır. Bu yolla laktik asidin

metabolik bir yakıt olarak kullanımı egzersiz sonrası toparlanma ve laktik asidin uzaklaştırılması için büyük önem taşır. Bu durum aktif toparlanmanın laktik asidin uzaklaştırılmasına ne kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Bilindiği gibi doku hipoksisi nedeni ile anaerobik glikolizis hızlanmakta ve dokularda laktik asit üretimi artmaktadır. Normal şartlarda kan laktik asit değerleri 1.2 mM/l'tnin altında bulunur (140).

Hafif bir laktik asit yükselmesi ameliyat sonrası erken dönemde görülür, ancak genellikle 12-24 saat sonra normal değerlere düşer (23).

2.4. KAPİLLER KAN OKSİJEN SATURASYONU

Pulse oksimetre, ilk olarak 1970' lerin ortalarında Takuo Aoyagi tarafından geliştirilmiştir (35). Asit baz dengesinin ve solunum dengelerinin tayini için arteriyel kanda oksijen (PaO_2) ve oksijen saturasyonuna (SaO_2) bakılması önemlidir. Oksijen saturasyonunu ölçmek için kullanılan oksimetre cihazları birkaç saniyede sonuç vermesi ve kabaca hastanın oksijenasyonunu gösterdiği için özellikle acillerde ve ventilatöre bağlı hastanın monitorizasyonu sırasında kullanılır. Hastanın oda havasında ve deniz seviyesinde soluk aldığı düşünüldüğünde yaşa göre PO_2 değeri şu formülle hesaplanabilir. PaO_2 60-79 mm Hg arasındaysa hafif Hipoksemi, 40-59 mm Hg arasındaysa Orta Hipoksemi, 40 mmHg altındaysa Ağır Hipoksemi gelişir (34).

$$PaO_2=104.2-(0.27 \times \text{Yas}) \text{ ya da kabaca: } 100-(\text{yas}/3)$$

Normal arteriyel kan gazı değerleri;(34)

PaO_2 (PO_2) 80-100 mmHg

SaO_2 (SO_2) %95-97

2.5.SERBEST RADİKALLER

İnsanın etkin olabilmesi için gerekli olan mekanik enerjinin kaynağı, aslında besinlerin vücudumuzda kimyasal enerjiye dönüşmeleridir (67-68). Her türlü fiziksel etkinliğin gerçekleşmesi için enerji gereklidir. Efor şiddeti arttıkça, gereksinim duyulan enerji miktarında da artma olur (69). Kas aktivitesindeki artış, enerji üretimi ve tüketimi dolayısıyla çalışan kasa kan akımını ve oksijen kullanımını önemli derecede artırır (67,70).

Maddelerin en küçük parçacığı olan atom, bir çekirdek ve etrafında çift oluşturarak dönen elektronlardan oluşur. Birçok kimyasal bileşik dış orbitalinde iki elektron taşır ve bu elektronlar birbirine zıt yönlerde dönerler (1).

En dış yörüngesinde çiftleşmemiş elektron bulunan atom ya da moleküllere serbest radikal denir. Serbest radikaller reaktif yapılardır ve tek elektronlarını çiftlemek üzere diğer moleküller ile hızla reaksiyona girmeye, dolayısıyla onların yapılarını değiştirmeye eğilimlidirler. Yeryüzünde hayatın doğuşuna serbest radikallerin neden olduğuna inanılmakla birlikte bu bileşiklerin aynı zamanda hemen hemen tüm canlılarda yaşam süresince oluşan hasarın ve ölümün temel nedeni olarak da kabul edilmektedir (71-73) .

İlk defa 1969 yılında Mc Cord ve Fridovich'in yapmış olduğu bir çalışmada Süperoksit Dismutaz (SOD)'ın enzimatik fonksiyonları ve biyolojik sistemlerde Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)'nin varlığı gösterilmiştir. Daha sonraki bilimsel çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin ve antioksidan enzimlerinin hastalık ve sağlıktaki önemi gösterilmiştir (75) .

Organizmanın yaşamı ve bütünlüğü, homeostatik dengenin sürdürülmesine bağlıdır. Homeostazis hem iç hem de dış etkenlerle devamlı tehdit altındadır. Serbest radikallerin yıkıcı etkilerine karşı hücreler ve bir bütün olarak da organizma antioksidan sistemlere sahiptir. Bu mekanizmalar serbest oksijen radikallerinin öncül maddelerini safdışı ederek ya da oluşan serbest radikalleri temizleyerek etki etmektedirler(74).

Serbest radikaller yaşam süreleri çok kısa olmasına karşın, yüksek aktiviteleri nedeniyle organizmada yüksek düzeyde tahrip edicidirler. Serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında denge olduğu sürece, organizma bundan

etkilenmemektedir. Bu denge bozulduğunda, oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizma oksidatif strese maruz kalır. Bunun sonucunda, hücrel metabolizma işleyişi bozulur, oluşan moleküler yıkım ile kalp, böbrek, karaciğer, mide, akciğer, beyin gibi birçoğu yaşamsal öneme sahip organlarda doku hasarı meydana gelir (76-79).

2.5.1. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmırlar. Sitokrom P-450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETZ), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluşturmırlar (80-81).

Serbest radikal oluşturan kaynaklar iki gruba ayrılabilir(79).

A) Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

B) Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

A) Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Normal olarak metabolizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller oluşmaktadır. Her ne kadar serbest radikal yapısına sahip maddelerin organizmaya zarar verme potansiyelleri varsa da, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bunların oluşması kaçınılmazdır.

1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi

Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır. Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal

oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (82).

2. Endoplazmik Retikulum

Endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P-450 moleküler oksijeni kullanarak birçok substratı oksitler. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanır, diğer atomu ise su oluşturur. Bu reaksiyon monooksijenaz veya karışık fonksiyonlu oksidaz reaksiyonu olarak adlandırılır. Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur. Son durumda bir elektron eksikliği vardır ve elektrofilik bileşik oluşur. Oluşan bu elektrofilik ürün bir nükleofil ile reaksiyona girer. Bu elektrofilik bileşiği çeken en önemli bileşik sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubudur. Tiyol grubu ise pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu için reaktif ara ürünler bu moleküllerle kovalent bağlanarak toksisite gösterebilirler (83).

3. Redoks Döngüsü

Ksenobiyotiklerden serbest radikal oluşumu sadece mikrozomal reaksiyonlarla olmamaktadır. Menadion, parakuat, dikuat, nitrofurantoin, gibi bileşikler alternatif bir redoks siklusuna girerler. Bu bileşikler, ilave bir çiftlenmemiş elektron kazanma eğilimindedirler. Bu ajanlardan oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için kolayca oksijenle oksitlenir süperoksit radikalini oluştururlar (84)

Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri intrasellüler ferritin depolarından demiri serbest hale getirirler. Sitozole salınan demir, serbest radikaller arasında en reaktif olan ve dolayısıyla daha yıkıcı olan hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin olduğu Fenton reaksiyonunda katalitik rol oynar (85).

4. Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü arşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında arşidonik asidin salınımına yol açar. Araşidonik

asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur. Araşidonik asid oksidasyonu başlatılmış bir serbest radikal reaksiyonudur. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin her ikisi de aktiviteleri için peroksitlere ihtiyaç duyarlar. Siklooksijenaz aktivitesi daha sonra prostaglandinlerin sentezi içinde gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır. Öte yandan lipooksijenaz lipid peroksitleri üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalize eder (86).

5. Fagositoz

Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırlar. Aktive fagositler intrasellüler radikal oluşumuna neden olurlar. Aktive olmuş fagositlerde üretilen serbest radikaller patojenlerle savaşta önemli rol oynar.

Tablo 4. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler

Trombositler	H_2O_2 , O_2^- , OH^\cdot
Nötrofiller	H_2O_2 , O_2^- , OH^\cdot , $HOCl$
Eozinofiller	H_2O_2 , O_2^- , OH^\cdot , $HOCl$
Makrofajlar	H_2O_2 , O_2^- , OH^\cdot , $HOCl$, NO^\cdot

Monositler, makrofajlar (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar) gibi fagositik hücreler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granüositler, immunojenik veya özel bir uyararla uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Reaktif oksijen

oluşumunun yanısıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosit edilmiş patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanısıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; oto-toksik, immunosupresif ve mutajenik etki oluşturabilirler (86).

6. Oto-oksidasyon

Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak stabil değildirler ve metabolik şartlar altında az ya da çok oto-okside olurlar. Kolayca oto-okside olabilen bu bileşenler doku ve hücrelerin son derece önemli komponentleridir. Bunlar arasında, hemoglobin, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipitleri sayılabilir (87,88).

7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları

Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı birçok reaksiyonda oksijenin tek değerlikli indirgenmesiyle süperoksid anyonu meydana gelebilir. Glikojen oksidaz, XOD, NADPH oksidaz, NADH oksidaz, diamin oksidaz, urat oksidaz gibi enzimler bunlardan bazılarıdır.

Üzerinde en çok çalışılan ksantin oksidaz (XOD) aslında ksantin dehidrogenaz (XDH) olarak sentezlenmekte ve dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim elektronlarını moleküler oksijene değil NAD'ye verir ve süperoksit anyon radikali oluşturmaz. Fakat XOD sülfidril oksidasyonu ya da sınırlı proteolizis ile dehidrogenaz formunda oksidaz formuna dönüşebilir. XOD moleküler oksijeni kullanarak H_2O_2 ve O_2^- oluşturmaktadır (89).

B) Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Serbest radikal oluşumunun ekzojen kaynakları arasında sigara, pestisitler, çözücüler, petrokimya ürünleri, ilaçlar, alkol, güneş ışınları, stres, X-ışınları hatta

yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler en önemlileridir. Ağır bedensel aktivite de oksijen kullanımındaki artışla beraber radikal oluşumunu artırmaktadır. (77,90-91).

Başlıca Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynaklarını şöyle sıralayabiliriz.(101).

1-Hava kirliliği: Havadaki azot dioksit ve kükürt dioksit gazları

2-Sigara dumanı: Sigara içenlerde veya dumanına maruz kalanlarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'lerin oksidasyona duyarlılığının arttığı buna mukabil antioksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür.

3-Kimyasal maddeler: Çözücüler, pestisitler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar, asbest

4-Antineoplastik ilaçlar: Nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin

5-Glutation tüketen ilaçlar: Asetaminofen, kokain

6-Radyasyon: Radyasyon su molekülüne etki ederek hidroksil radikali oluşturmaktadır.

7-Stres: Stres sonrası lipit peroksit düzeyleri artar, protein ve DNA hasarı oluşur.

8-Alkol: Alkol hepatotoksik etkisi nedeniyle karaciğerde serbest radikal oluşumunu arttırarak lipit peroksidasyonuna neden olur.

9-Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA): Yapılarındaki çift bağlardan dolayı kolayca otooksidasyona uğramaktadırlar. Bundan dolayı çoklu doymamış yağ asitlerini fazla tüketen canlılarda lipit peroksidasyonu artmakta ve antioksidan rezervleri azalmaktadır

10-Yüksek kalorili diyet: Yüksek kalorili gıdaların biyolojik moleküllerde daha fazla oksidatif hasar oluşturduğu gözlenmiştir.

11-Aşırı demir ve bakır alınması: Metal iyonları biyolojik sistemlerde serbest radikal ve metal-oksijen kompleksleri üretmek için süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girmektedir. Sonuçta oksidatif DNA hasarı oluşmaktadır

2.5.2. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen 8 atom numaralı doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir. Oksijen molekülündeki, aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir (Tablo 5)

Tablo 5. Oksijen türevi bileşikler

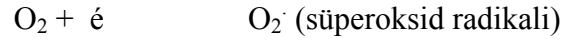
Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ($HO\cdot$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Alkoksil ($RO\cdot$)	Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)
Peroksil ($ROO\cdot$)	Ozon (O_3)
Superoksit ($O_2\cdot^-$)	Hipoklorid ($HOCl$)
Nitrik oksit ($NO\cdot$)	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
Azot dioksit ($NO_2\cdot$)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

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdaki kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler (92-93).

2.5.2.1. Süperoksit Radikalleri ($O_2\cdot^-$)

Süperoksit radikalleri ($O_2\cdot^-$), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedirler. Süperoksit oluşumu; a-) elektron taşıyıcısının redoks

durumuna ve b-) ortamdaki oksijen derişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalinin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O_2 ve H_2O_2 demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan $HO\cdot$ radikallerini oluşturmaktadırlar(101).



Üretilen bu $OH\cdot$ radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (101).

$O_2\cdot$ radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H_2O_2 ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir(101).



2.5.2.2. Hidroksil Radikalleri ($HO\cdot$)

Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikal olarak bilinir. Hidroksil radikalının en güçlü serbest radikal olmasının nedeni hücre nükleusundaki membran bariyerleri kolayca geçmesi ve mutajenik olarak DNA'yı etkilemesidir. Bu nedenle *in vivo* oluşan bir $OH\cdot$ radikali hemen her moleküle saldırır ve olduğu yerde de büyük hasara neden olur. Nonradikal biyolojik moleküllerle zincirleme reaksiyonları başlatır (94-96).

Hidroksil radikali, hidrojen peroksitin geçiş metalleri varlığında indirgenmesi ile (Fenton reaksiyonu) oluşan son derece reaktif bir radikaldir. Ayrıca hidrojen peroksitin süperoksit radikali ile reaksiyonu sonucunda da (Haber-Weiss reaksiyonu) meydana

gelir. Bu reaksiyon katalizörsüz çok yavaş olduğu halde Fe^{+3} katalizörlüğünde çok hızlı oluşur (94,97).

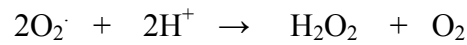
Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali oluşur (103,107). Bir hidroksil radikali, yüzlerce yağ asidini ve yan zincirini lipid hidroperokside çevirebilir. Bu oluşan hidroperoksitler birikerek membran bütünlüğünü bozar ve hücrenin kollabe olmasına neden olur. Ayrıca bu hidroperoksitlerden son ürün olarak toksik ve reaktif olan aldehitler de oluşabilir. Bunlardan en önemlilerden biri de malondialdehit (MDA)'dır (98).

Hidroksil radikali, organik ve inorganik bileşiklerde elektron transfer tepkimelerine neden olur. Ancak normalde OH' radikali oluşmaz. Çünkü OH' oluşumu için moleküler oksijenin üç değerlikli olarak indirgenmesi gerekir ki, bu oldukça zordur. OH' meydana gelebilmesi için $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 gereklidir. Bunlarda SOD, CAT veya GSH-Px enzim sistemiyle uzaklaştırılır. Böylece fizyolojik şartlarda fazla miktarda OH' oluşmaz. Bu üç enzim intrasellüler major antioksidanlardır (96,99).

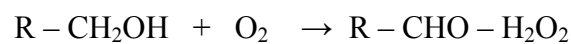
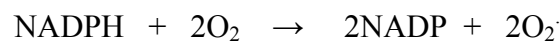
2.5.2.3.Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun ($O_2^{\cdot-}$) hidrojenle yaptığı reaksiyona dismutasyon reaksiyonu adı verilir ve dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır (93,100).

Reaksiyon şu şekilde ifade edilir;

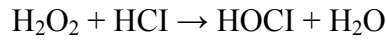


Bazı enzimler ya tekli (NADPH oksidaz) ya da çiftli (Glukoz oksidaz) elektron eklenmesini katalize ederek $O_2^{\cdot-}$ veya H_2O_2 oluşmasını sağlarlar.



2.5.2.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini (O_2^-) üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O_2^- 'in oluştururlar vedaha sonra dismutasyonu ile hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'i meydana getirirler (101).

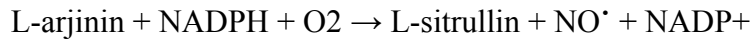


2.5.2.5. Singlet O_2 ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

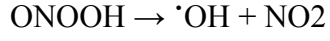
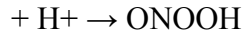
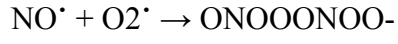
Singlet oksijen eşleşmemiş elektron içermediği için serbest radikal değildir. Bununla birlikte dönme yönlerinin farklılığından dolayı oksijenin yüksek reaktif formudur(102-103). Moleküler oksijende paylaşılmamış iki dış elektron aynı yönde, aynı yörüngelerdedir. Singlet oksijende ise elektron dönme yönleri birbirine zıttır ve oluşturdukları delta veya sigma formuna göre aynı veya ayrı yörüngelerde bulunurlar. Aynı yörüngede ise delta singlet oksijen, ayrı yörüngelerde iseler sigma singlet oksijen formu oluşur. Sigma formu delta formuna göre daha enerjetik olup kolayca delta formuna dönüşebilir (104-105).

2.5.3. Reaktif Nitrojen Türleri (NO , NO_2 , NO^+ , NO^-)

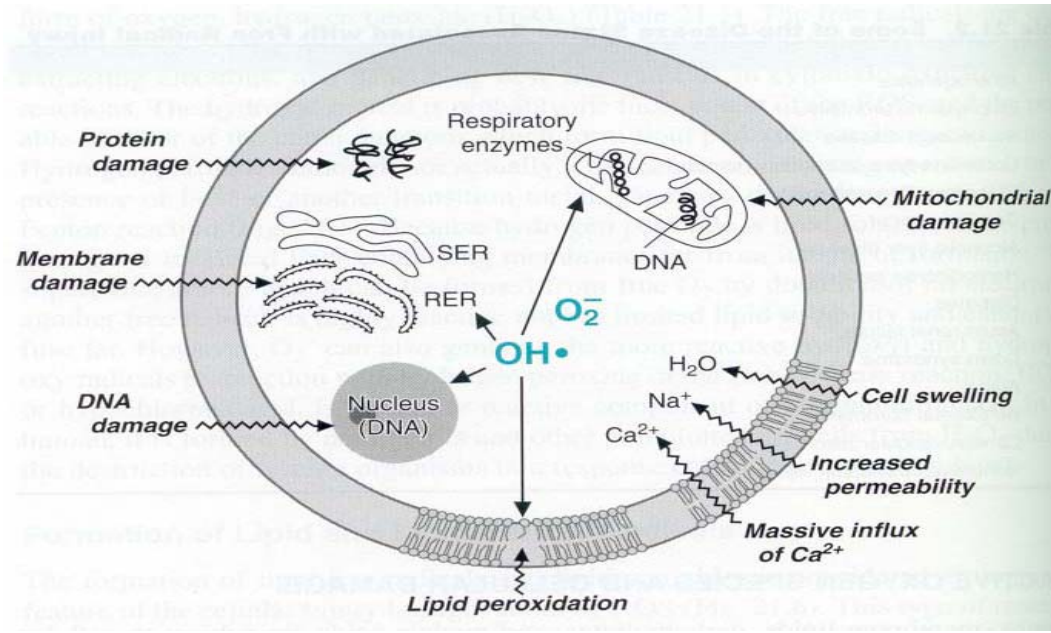
NO^* enzimatik olarak nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjinin'den sentezlenir.



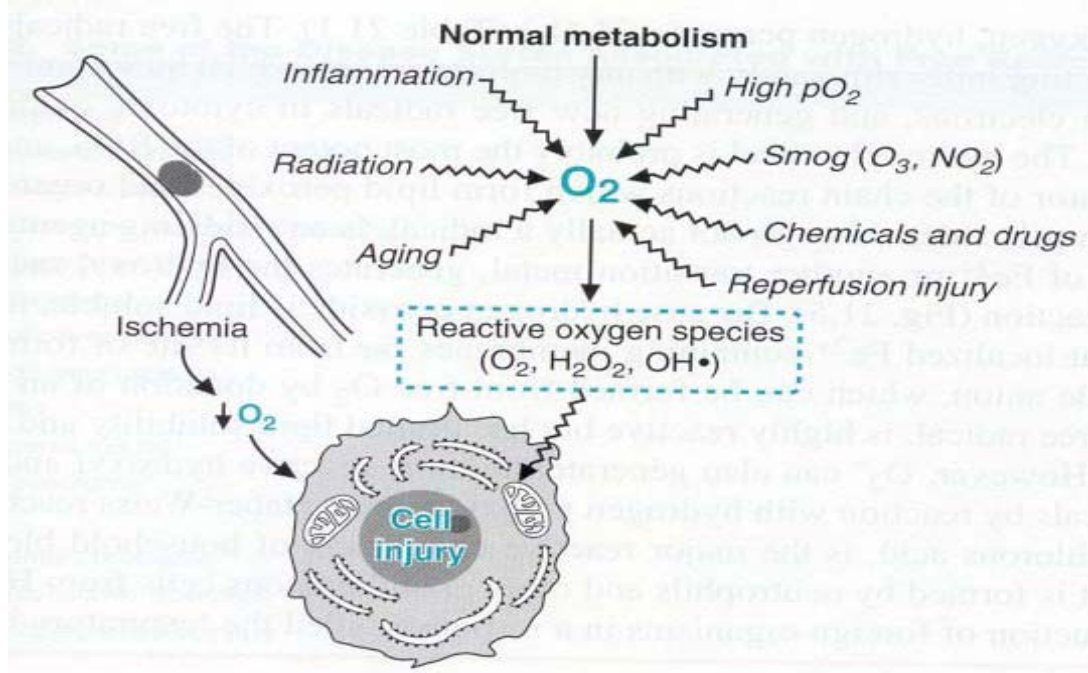
NO^* eşleşmemiş elektron bulundurmasına rağmen birçok biyomolekül ile kolayca tepkimeye giremez, öte yandan peroksil, alkil gibi diğer serbest radikallerle kolayca tepkimeye girerek daha az reaktif moleküller oluşturur (115).Yüksek miktarlarda O_2^* yapımı NO^* ile paraleldir ve birbirlerini etkileyerek *OH ve *NO_2 oluşumuna neden olurlar. Tepkime sırasında ise peroksinitrit ($ONOO^-$) ve peroksinitröz asit ($ONOOH$) ara ürünleri oluşur (106).



2.5.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri



Şekil 3: Serbest Oksijen Radikalinde Hücre Hasarı



Şekil 4: Normal Metabolizma

2.5.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalin süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır. Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve RH'dan yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder (101).

2.5.4.2.Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler, radikallerin etkilerine lipitlere oranla daha az hassastır ve amino asit dizilişlerine bağlı olarak etkilenirler. Özellikle doymamış bağ ve sülfür içeren molekülün serbest radikallerle etkileşimi yüksektir. Bu nedenle triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. İmmungulobin G ve albumin gibi disülfid bağı fazla olan proteinlerin ise üç boyutlu yapıları bozulur (94,103,107).

2.5.4.3.Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosokkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki göstererek etki eder ve böylece kanser ve yaşlanmaya neden olabilirler (116).Serbest oksijen radikalleri bağ dokunun önemli bir bileşeni olan hiyalüronik asit gibi karbohidratların parçalanmalarına da yol açabilirler (108).

2.5.4.4.Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri

İyonize edici radyasyona maruz kalınması ile oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona neden olurlar. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit zarlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilir (107,109).

2.5.4.5.Serbest Radikallerin Hücre Düzeyinde Oksidatif Etkileri

Serbest radikaller, vücut için gerekli ve dengeli olduğu miktarı aşınca, yakın çevrelerindeki yapılarla etkileşime girerek dengeli hale gelirler. Ancak çevre yapıları bozar, doku ve hücrelerde hasara neden olurlar. Başlıca etkileri aşağıda sıralanmıştır: (1)

- 1) Lipid peroksidasyonu oluşturarak kaçış reaksiyonlarına neden olurlar. Bu zincirleme reaksiyon eğer engellenmezse hücre mebranını harap eder, bölmelere ayrılmış organelleri parçalayarak lizozomal enzimlerin salınmasına ve otolize neden olur.
- 2) Mutasyonlara ya da kansere neden olacak şekilde baz sekanslarında değişiklik yaparak nükleik asit fonksiyonunu bozarlar. Geri dönüşsüz DNA hasarı oluşturarak telomer uzunluğunu kısaltırlar. Gen ekspresyonunda değişikliklere, replikatif kapasitenin düşmesine neden olurlar.
- 3) Enzim aktivitelerinde değişiklik yaparlar.
- 4) Proteinlere zarar vererek, yeni immünolojik yapılar oluşturabilirler. Bu şekilde immünolojik disfonksiyon ya da inflamatuvar süreçlere neden olurlar.
- 5) Karbonhidratları etkileyerek reseptör aktivitelerini ya direkt olarak inaktive eder ya da normal fonksiyonlarını inhibe ederler.
- 6) Sistemik tiyol/disülfid redox durumunu bozarlar.
- 7) İyon pompalarını bozarlar.
- 8) Kollajen fragmantasyonuna ve fibril çapraz bağlarında artışa neden olurlar.

2.6. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemleri veya antioksidanlar” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler, güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi ve serbest radikal tutucuları etkili olmaktadır. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler (101).

Antioksidanlar etkilerini şimdiye kadar tespit edilen altı değişik mekanizma ile gösterirler (110-113). Bu mekanizmalar birbirinden bağımsız veya bir arada işleyebilmektedirler.

- 1) Oksijen ile reaksiyona girerek ya da onun yerini alarak lokal oksijen konsantrasyonunu azaltırlar.
- 2) Hidroksil radikali yapısında yer alan hidrojen atomları bağ oluşturabilecek yapıdaki ürünleri temizleyerek peroksidasyonun başlamasını önleyebilirler.
- 3) Membran lipitlerini direkt etkileyerek peroksit oluşturabilen singlet oksijeni baskılayabilir veya temizleyebilirler (112).
- 4) Metal iyonlarını bağlamak yoluyla reaktif grupların (OH, ferril ya da Fe /Fe /O₂ kompleksleri gibi) ve/veya lipit peroksitlerden peroksil ve alkoksil radikallerinin oluşumunu önleyebilirler. Membranlarda lipit peroksidasyonunun başlamasına hangi reaktif ürünlerin neden olduğu tartışılmaktadır, ancak hem başlangıç hem de oluşan lipit peroksitlerin dekompozisyonu için transisyonel metal iyonlarına ihtiyaç olduğuna dair genel bir kanı vardır.
- 5) Peroksitleri, alkol gibi nonradikal ürünlere çevirebilirler. Örneğin; GPx, peroksitleri bu yolla temizleyen bir antioksidandır.
- 6) Zincir kırabilirler yani; zincir oluşumuna neden olabilen serbest radikallerle reaksiyona girebilirler ve yağ asidi zincirlerinden sürekli hidrojen iyonu salınımını önleyebilirler. Zincir kırıcı antioksidanlar için de fenoller, aromatik aminler ve en yaygın olan a-tokoferol yer almakla birlikte başka lipit solubl zincir kırıcı antioksidanlar da vardır (112).

Lipit peroksidasyonunu yukarıdaki mekanizmalardan ilk dört tanesi ile önleyenler 'Koruyucu Antioksidanlar' olarak kabul edilmektedir. Dördüncü mekanizma ile etki edenler reaksiyon sırasında tüketilmezler. Beşinci mekanizma ile etki eden antioksidanlar ise koruyucu olmakla birlikte reaksiyon sırasında kimyasal karakterlere göre tüketilebilir veya tüketilemezler. Altıncı mekanizma ile etki eden zincir kırıcı antioksidanlar ise zincir uzama reaksiyonlarına neden olan radikallerle kompleks yaptıklarından kırma reaksiyonu sürecinde tüketilirler. Burada özellikle vurgulanması gereken nokta antioksidanların pek çoğunun tek bir mekanizma üzerinden etki etmediği, birden fazla mekanizma ile asıl etkisini oluşturduğudur. Ek olarak oksidatif hasarın hızlı tamiri ki bu, peroksidize yağ asitlerinin membran lipitleri arasından temizlenmesi şeklinde olur, lipit peroksidasyonunu

yavaşlatabilir. Membrandaki yapısal değişiklikler de peroksidabiliteye etki edebilir. Antioksidanlar sadece lipitlerin değil, belki okside olmaları çok daha zararlı olabilen DNA ve proteinlerin de korunmasında etkilidir (94-95,110,112,114-117).

2.6.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (E.C.1.15.1.1)

Süperoksit anyonu, oksijenin 1 elektron indirgenmesiyle oluşur ve radikal zincir reaksiyonunu başlatır. Serbest radikallere karşı organizmadaki ilk savunma işlemi süperoksit dismutaz enzimiyle gerçekleşir. Diğer antioksidan enzimlerden farklı olarak süperoksit radikalini substrat olarak kullanır. Memelilerde üç izoenzimi vardır. SOD1 geni CuZnSOD'u kodlar. Bu izoenzim çoğunlukla sitozoldedir ve metal kofaktör olarak Cu ve Zn kullanır. SOD2, MnSOD'u kodlar. Mn içeren mitokondrial izofomdur. SOD3, ECSOD'u yani ekstraselüler formu kodlar. Yapısı CuZnSOD 'e benzer; metal kofaktör olarak bakır ve çinko kullanır. Manganez bağımlı süperoksit dismutaz mitokondrial bir enzimdir ve süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve suya çevrilmesi işlemini katalize eder. Oluşan hidrojen peroksit, katalaz ve glutatyon peroksidazlar tarafınca etkisizleştirilir (1).

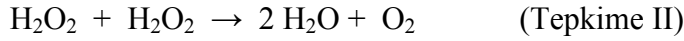
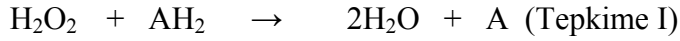
SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2^- 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H_2O_2 çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (118,119).

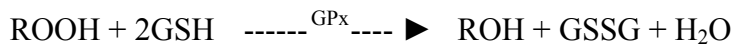
2.6.1.2. Katalaz (E.C. 1.11.1.16)

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (tepkime 1) veya H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (tepkime 2) hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (101).

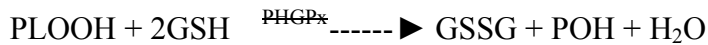
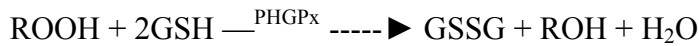


2.6.1.3. Glutasyon Peroksidaz (E.C 1.11.1.9)

Selenyum içeren peroksidazlara iyi bir örnek olan glutasyon peroksidaz (EC 1.11.1.19), GSH' ı kullanarak çeşitli hidroperoksitlerin (ROOH ve H₂O₂) redüksiyonunu katalizler ve bu sayede memeli hücrelerini oksidatif hasara karşı korur.



Memelilerde en az beş çeşit GPx izoenzimi bulunmaktadır. Her dokuda bulunmalarına karşın, her izoformun miktarı doku tipine göre değişir. Sitozolik ve mitokondrial glutasyon peroksidaz (GPx1), yağ asidi hidroperoksitlerini ve hidrojen peroksidi GSH kullanarak indirger. GPx1 ve fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz GPx4 (PHGPx) da çoğu dokuda bulunur. GPx4 hem sitozolde hem de membran fraksiyonlarında lokalizedir. PHGPx peroksidize membran ve oksidize lipoproteinlerde oluşan fosfolipit, yağ asidi ve kolesterol hidroperoksitlerini direk indirgeyebilir (132). GPx1 daha çok eritrosit, böbrek ve karaciğerde bulunurken; GPx4, renal epitel hücre ve testislerde bulunur. Sitozolik GPx2 (GPx-G1) ve ekstraselüler GPx3' e sırasıyla gastrointestinal sistem ve böbrek dışındaki çoğu dokuda az rastlanır. Bu aileye yeni katılan ve fare epidermisinde rastlanan GPx5' in selenyum bağlı olmaması ise ilginçtir.

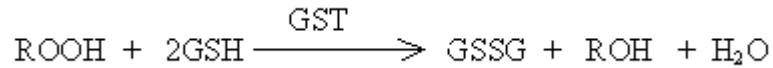


GPx'in molekül ağırlığı 80.000 Dalton'dur. Dört identik subünitesinin her birinde enzim aktivitesi için esansiyel olan bir selenosistein (Sec) kalıntısı içerir (133). GPx substratını (H₂O₂) katalazla paylaşmasına rağmen, lipit ve diğer organik peroksitlerle etkili şekilde tek başına reaksiyona girer. Glutasyon redoks döngüsü düşük seviyeli

oksidatif stres için ana savunma kaynağıdır ama Katalaz şiddetli oksidatif strese karşı korumada daha önemlidir (134). Katalaz' ın H₂O₂' ye düşük afinitesinin GPx' den daha düşük olması yüzünden uzun bir süre, hayvan hücrelerinde ve özellikle insan eritrositlerinde H₂O₂' nin detoksifikasyonunda esas antioksidan enzimin GPx olduğu düşünülmüştür (79).

2.6.1.4. Glutation-S-Transferaz (E.C.2.5.1.18)

Glutation-S-Transferaz (GST)'lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Son zamanlara kadar GST'lar katalizledikleri reaksiyona göre sınıflandırılmaktaydılar. Daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin söz konusu reaksiyonların herhangi birine özgül olmadığını, iç içe geçmiş substrat özgüllüğüne sahip olduğunu ortaya koymuş ve bunlar 'glutasyon-S-transferaz' lar adı altında toplanmıştır. Günümüzde ise türe bağımsız bir sınıflama yapıldığında GST'lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar. Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.



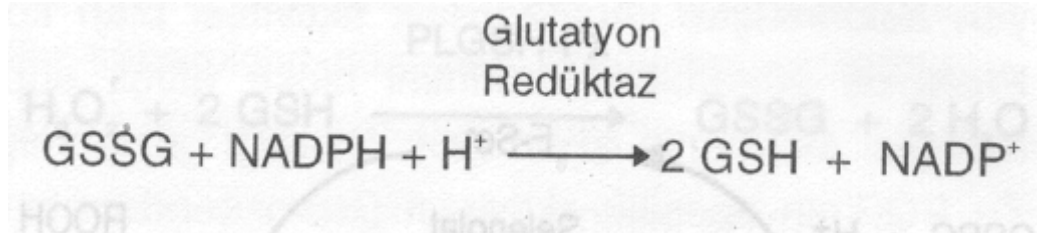
Homodimerik veya heterodimerik enzimler olan GST'ların, araştırılan tüm canlı türlerinde bulunması bunların hayati öneminin göstergesidir. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi taşıyıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutasyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu yol, GST'ların kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir.

Metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimler için depo ve taşıma rolü üstlendiğini gösterir. Birçok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfattalein, indosiyanın gren gibi), kolik asitler, steroid hormonlar,

polisilik arıomatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler (101).

2.6.1.5. Glutasyon Redüktaz

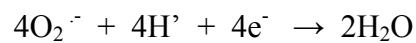
Glutasyon redüktaz (EC 1.6.4.2) molekül ağırlığı 120000 dalton olan 2 alt birimli bir proteindir (168,169). Hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen okside glutasyon (GSSG), Glutasyon Redüktaz' ın katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte hale (GSH) dönüşür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH' a ihtiyaç vardır (71,120-122)



Şekil 5: Glutasyon Redüktaz (101)

2.6.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksid üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar.

2.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.6.2.1. C Vitamini (Askorbik Asit)

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

C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur. C vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin bakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C vitamini, organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgen (redükta) olarak görev yapmaktadır. Askorbik asit güçlü bir indirgeyicidir. Dehidroaskorbik asit ile bir redoks sistem oluşturur. Standart şartlarda oksidan ve redükta kapasitesi eşittir. Ancak fizyolojik şartlarda bu eşitlik sağlanamadığı için askorbik asit elektron vericisi olarak görev yapar. Bu özelliğinden dolayı biyolojik sistemlerde askorbik asitin en önemli fonksiyonu hidrojen taşıyıcısı olarak rol oynamasıdır. Askorbik asit suda çözünen süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), single oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$) ve hidroksil radikalleri ($OH\cdot$) ile direk olarak reaksiyona giren zincir kıran bir antioksidandır (101).

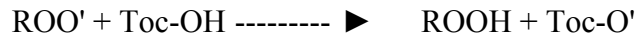
2.6.2.2. A Vitamini (β -Karoten)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı

zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (119,123).

2.6.2.3. E Vitamini (α -Tokoferol)

a-Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin a-tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar (93). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır.



Oluşan serbest a-tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece a-tokoferol kolay reversibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukoronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (138).

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (124-125).

2.6.2.4. Polifenoller/Flavanoidler

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.(79)

2.6.2.5. Transferin ve Laktoferrin

Transferin kanda demir taşıyan bir β -globindir. Laktoferrin ise dolaşımdaki serbest demiri düşük pH'larda bağlar.(94,126)

2.6.2.6. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Plazmada bakır taşıyan seruloplazmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Seruloplazmin ferro-oksidad aktivitesine sahiptir, ferro demiri (Fe^{+2}) ferri demire (Fe^{+3}) okside ederek fenton reaksiyonunu ve böylece hidroksil radikali oluşumunu ve bu şekilde demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.(101)

2.6.2.7. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40-60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.(101)

2.6.2.8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlar. Pek çok serbest radikali plazmadan temizler. C vitaminin oksidasyonunu engeller (101).

2.6.2.9. Bilirubin

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

2.6.2.10. Melatonin

Kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik etkili güçlü bir antioksidandır. Serbest OH radikalini ortadan kaldıran bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Antioksidan etkisi ile kanserin ilerleme ve gelişme safhalarını geciktirir (101).

2.6.2.11. Glutation (GSH)

Karaciğerde glutamikasit, sistein ve glisinden sentezlenen, suda çözünen antioksidandır. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur (101).

2.6.2.12. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)

HDL kolesterol, süperoksit ve hidroksil radikallerinin üretimini önleyerek koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etki gösterir (101).

2.6.2.13. Ferritin

Demiri depolayan antioksidan etkili bir plazma proteindir (101).

2.6.2.14. Mannitol

Ortamdaki OH radikalini toplayarak temizleyen antioksidan etkili bir maddedir. Beyin ödeminin tedavisinde sık kullanılır (101).

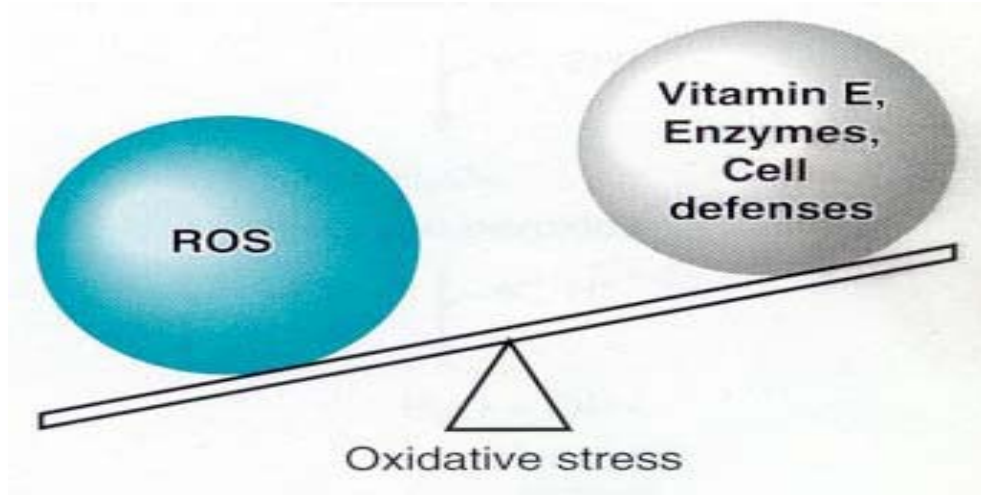
2.6.2.15. Ubikinon (Koenzim Q)

Ubikinon esas olarak mitokondride elektron transport zincirinin bir parçası olarak kullanılmaktadır, bunun yanında ubikinon düşük derişimlerde plazmada ve hücre zarlarında lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu antioksidan olarak bulunur (127,128).

2.7. TOTAL OKSİDATİF STRES (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidative-antioksidative dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status / seviye (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 (101).



Şekil 6 :Oksidatif Stres

2.8. TOTAL ANTIOKSİDAN STATUS/SEVİYE (TAS)

Total antioksidan kapasite (TAK)'yi gösterir. Normal koşullarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan çok önemli bir rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (79).

TAS/TAK'ye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutation (GSH), flavanoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan maddelerin miktarının albümin, ürik asit ve askorbik asit miktarından az olmasından kaynaklanmaktadır.

Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutationun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bu yüzden kanın antioksidan düzeyi durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (129, 130).

2.9. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSI)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (131,132).

Total Oksidatif Stres (TOS)

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) =

Total Antioksidan Status (TAS)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Verilerin Toplanması

Araştırma yapılmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı ve araştırmanın yapılacağı kurum yetkili makamlarından gerekli yasal izin alınmıştır. Araştırmaya katılan tüm hastalara varsa ailelerine araştırmanın amacı, yöntemi ve beklenen yararları Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu kullanılarak açıklanmış ve izinleri alınmıştır.

Araştırma verilerinin toplanması için konu ile ilgili literatür taraması yapılmış ve anket formu hazırlanmıştır.

3.2. Çalışma gruplarının oluşturulması

3.2.1. Hasta Grubu

Araştırmada Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde Ultrasonografi ile Kolelithiazis tanısı konmuş ve bu nedenle opere olan hastalardan alınarak kullanılmış ve atılacak olan kan örnekleri kullanılmıştır. Preoperatif ve postoperatif dönemde kan alınmıştır. Bilgilendirilmiş, onamlı ve gönüllü hastalardan alınan ve ayrılan örnekler biyokimyasal analizleri yapıncaya kadar derin dondurucuda saklanmıştır. Propofol ile anesteziye alınan Taşlı Kese hastalarından alınan kan numunesi ile çalışma yapılmıştır. Kolelithiazis tanısı ile yatırılan ve ameliyat olan 27 kadın 3 erkek olmak üzere toplam 30 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $47,50 \pm 15,60$ idi.

3.2.2. Kontrol Grubu

Anamnezinde herhangi bir şikayeti olmayan, fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde lokal veya sistemik hastalık tespit edilmeyen, herhangi bir kanser risk faktörü taşımayan 10 sağlıklı erkek ve 18 sağlıklı kadın toplam 28 kişi seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $29,61 \pm 5,75$ idi.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerden alınan tüm kan örnekleri santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri çalışılncaya kadar –80 °C ‘de muhafaza edildi. Çalışma günü serum örnekleri, SOD, GPx, GRx aktiviteleri, TAS, TOS, OSI değerlendirmek üzere çözdürüldü.

Kan örneklerinin alımında, hem geniş hem de yüzeye daha yakın olduğundan antekübital venler (median kübital ven ya da sefalik ven) kullanıldı.

Tez çalışması çerçevesinde yapılması gereken laboratuvar analizleri için Tıp Fakültesi Biyokimya ve Fizyoloji Anabilim Dallarında bulunan araç, gereç ve malzemelerden yararlanılmıştır.

3.4. Kullanılan araç gereçler

- 1) ELİSA Reader (BİO- TEK[®], ELx800, USA)
- 2) ELİSA Washer (das, İtalya)
- 3) Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c16000, USA[®])
- 4) Derin Dondurucu (New Brunswick Scientific-C54285, USA[®])
- 5) Buzdolabı (Profilo, Germany)
- 6) Santrifüj (Hettich, Universal 30 RF, Germany)
- 7) Horizontal Shaking (elektromag-M203, Türkiye)
- 8) Otomatik multipipetler (Gilson, Germany)
- 9) 5 cclik enjektör
- 10) Pulseoksimetri(Onyx II % SpO2, NONİN, USA)
- 11) Blood Lactate Test Meter (ARKRAY, Lactate proTM, JAPAN).

12) Pamuk

13) Turnike

14) Jelli Biyokimya tüpü

3.5. Total Antioksidan Statü (TAS) Ölçümü

Örneklerin total antioksidan seviye düzeyi, REL ASSAY marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır (133). Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilir.

3.6. Toplam Oksidatif Status (TOS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, REL ASSAY marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar umol H₂O₂ Equivalent/L olarak ifade edilir (134).

3.7. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü

Örneklerin oksidatif stres indeksi, örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan status (TAS) oranına yüzdesi olarak belirtilir. Sonuçlar Arbitrary Units olarak ifade edilir (131).

3.8. Glutasyon Redüktaz (GSHRx) Enzim Aktivitesi Ölçümü

Örneklerin içerdiği glutasyon redüktaz enzim aktivitesi Cayman marka (Item No: 703202) ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Testin prensibi NADPH'nin 340 nm'de NADP'ye dönüşümünü içermektedir. Oluşan NADP indirek Glutasyon redüktaz enzim aktivitesini vermektedir. Sonuçlar U/L olarak ifade edilmiştir.

3.9. Glutatyon Peroksidaz (GSHPx) Enzim Aktivitesi Ölçümü

Örneklerin içerdiği glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi Cayman marka (Item No: 703102) ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Testin prensibi NADPH'ın 340 nm'de NADP 'ye oksidasyonunun azalan absorbansta izlenmesi esasına dayanır. Oksidasyon sonucu oluşan NADP indirek Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesini vermektedir. Sonuçlar U/L olarak ifade edilmiştir.

3.10. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesi Ölçümü

Örneklerin içerdiği Süperoksit Dismutaz enzim aktivitesi Cayman marka (Item No: 706002) ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Testin prensibi Süperoksit anyonunun örnekteki SOD enzimi ile moleküler oksijen ve hidrojen peroksite dönüşürken ksantinoksidaz'ın renkli bileşik oluşturması esasına dayanır. Oluşan rengin konsantrasyonu SOD enzimi ile orantılıdır. Sonuçlar U/ml olarak ifade edilmiştir.

3.11. Myeloperoksidaz (MPO) Enzim Aktivitesi Ölçümü

Örneklerin içerdiği Myeloperoksidaz enzim aktivitesi İmmun Diagnostik marka (Katalog No: K6631KO2) ticari ELİSA kitleri kullanılarak ölçülmüştür. MPO enzim aktivitesi Sandwich ELİSA tekniğinde kullanılan poliklonal antikorlar ile ölçülmüştür. Sonuçlar standart numuneler tarafından oluşturulan kalibrasyon grafiğinden yararlanarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edilmiştir.

3.12. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's *t* testi ile karşılaştırılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır.

4. BULGULAR

Taşlı kese hastaları ve kontrol grubu olarak alınan bireylerin demografik ve karakteristik bilgileri Tablo 6, bu grupların TOS, TAS, OSİ değerleri Tablo 7, GSHRX, GSHPX, SOD ve MPO aktiviteleri Tablo 8, laktik asit, kapiller kan oksijen saturasyonu (PO₂%) ve nabız değerleri ve istatistiksel değerlendirmeleri ise Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve Kontrol gruplarının demografik bilgilerinin karşılaştırılması (X±SD).

	Kontrol Grubu	Preop Dönem	Postop Dönem
Ağırlık (Kg)	66,00 ± 12,60	79,93 ± 15,03	79,93 ± 15,03
Yaş (Yıl)	29,61± 5,75	47,50 ± 15,59	47,50 ± 15,59
BMI (kg/m²)	24,28 ± 3,90	31,73 ± 7,02	31,73 ± 7,02

Taşlı kese hastaları ve kontrol grubunda TOS, TAS, OSİ değerleri ve bu değerlerin minimum ve maksimum aralıkları verilmiştir (Tablo 7). Bu tablo incelendiğinde, kolelithiazis hastalarında TOS'un operasyon öncesi değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında anlamlı düzeyde fark olduğu, yani hastalığın total oksijen statüsünü artırdığı (P<0.001); bu değerlerin operasyondan sonra kontrol grubu değerlerine yaklaştığı, aralarında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Tüm gruplar arasında TAS değerleri arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı saptanmıştır. OSİ değerleri bakımından incelendiğinde, hastalığın oksidatif stresi artırdığı (P<0.001), operasyondan 24 saat sonra ise bu değerlerin azaldığı gözlemlenmiştir (Tablo 7).

Taşlı kese hastalarında ve kontrol grubunda GSHRX, GSHPX, SOD ve MPO ortalama değerleri ile bu değerlerin minimum ve maksimum sınırları Tablo 8'de verilmiştir. Tablo incelendiğinde, kontrol grubu ile kolelithiazis hastalarının operasyon öncesi ve sonrası GSHRX değerleri arasında anlamlı düzeyde fark olduğu (P<0.001), bu değerlerde operasyon öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Kontrol grubu ile kolelithiazis hastalarının operasyon öncesi ve sonrası GSHPX değerleri arasında ise anlamlı düzeyde fark olduğu (P<0.01), bu değerlerin operasyondan sonra da önemli düzeyde (P<0.01) yüksek kaldığı, azalmadığı anlaşılmıştır. Kontrol grubu ile

operasyon öncesi **SOD** değerleri arasında da anlamlı düzeyde fark olduğu ($P<0.05$), bu değerlerin operasyondan etkilenmediği belirlenmiştir. Yine kontrol grubu ile operasyon öncesi **MPO** değerleri arasında anlamlı ($P<0.01$) fark olduğu, bu değerlerin operasyondan sonra da yüksek kaldığı ($P<0.001$), azalmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 8).

Taşlı kese hastaları ve kontrol grubunda PO_2 , nabız ve laktik asit değerleri ve bu değerlerin minimum ve maksimum aralıkları Tablo 9’da verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde, kolelithiazis hastalarında PO_2 ’nin operasyon öncesi ve sonrası değerlerin ile kontrol grubunun değerlerinden anlamlı düzeyde düşük ($P<0.01$ - $P<0.001$) olduğu, kontrol grubuna göre hastalarda operasyon öncesinde ve operasyondan sonra bu değerlerin düşük kaldığı gözlemlenmiştir. Tüm grupların nabız sayıları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Laktik asit değerleri, sağlıklı kontrol grubuna göre taşlı kese hastalarında hem operasyon öncesi dönemde hem de operasyondan 24 saat sonra alınan kan örneklerinde anlamlı düzeyde daha yüksek ($P<0.01$ - $P<0.001$) olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 7 : Tabloda Taşlı kese hastalarında ve kontrol grubunda TOS ,TAS , OSI değerleri ve bu değerlerin ortalama ve standart sapmaları minimum ve maksimum aralıkları (X±SD).

	TOS, $\mu\text{molH}_2\text{O}_2$ Eqv./L	Min- Max	TAS, mmol Troloks Eqv/L	Min- Max	OSI, Arbitrary Unit	Min-Max
Kontrol Grubu	19,68± 5,94	9,86-29,11	1,06± 1,92	0,75-1,53	1,91± 0,72	0,95-3,48
Preop Dönem	30,21 ± 8,41 a** b***	20,61-56,74	1,04± 0,12	0,83-1,32	2,95±0,95c* b***	1,94-5,85
Postop Dönem	20,18± 6,61	11,04-35,87	1,08± 0,24	0,73-1,70	1,95± 0,79	0,84-3,78

a **:P<0.01; taşlı kese preop ve taşlı kese postop arasında fark.

b ***: P<0.001; taşlı kese preop ve kontrol arasında fark.

c *:P<0.05; taşlı kese preop ve kontrol grubu arasındaki fark.

Tablo 8: Tabloda Taşlı kese hastalarında ve kontrol grubunda GSHRX , GSHPX, SOD ,MPO değerleri ve bu değerlerin ortalama ve standart sapmaları minimum ve maksimum aralıkları (X±SD).

	GSHRX, U/L	Min-Max	GSHPX, U/L	Min- Max	SOD, U/ml	Min-Max	MPO, ng/ml	Min- Max
Kontrol Grubu	40,53±7,56	14,36-50,71	309,68±45,79 c*	231,85-405,97	0,15±0,25	0,19-0,73	350,89±110,10	157,5-585,0
Preop Dönem	43,73±9,58 b***	18,63-65,37	345,43±37,42a**b***	262,40-402,30	0,17±0,24d*	0,11-0,23	405,50±119,22a**	187,5-675,0
Postop Dönem	43,59±11,66c*	14,05-70,87	381,88±54,17 c*	273,70-500,35	0,17±0,27 c*	0,11-0,29	510,25±147,90c*	307,5-750,0

a **: $p < 0.01$; operasyon öncesi ve sonrası arasındaki fark.

b ***: $P < 0.001$; kontrol grubu ile operasyon öncesi değerler arasındaki fark.

c *: $P < 0.01$; kontrol grubu ile operasyon sonrası dönem değerler arasındaki fark.

d *: $P < 0.05$; kontrol grubu ile operasyon öncesi değerler arasındaki fark.

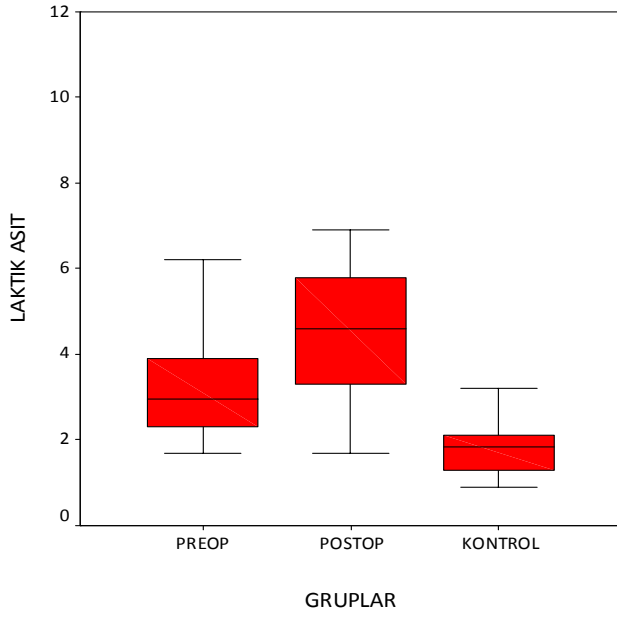
Tablo 9: Taşlı kese hastaları ve kontrol grubunda **PO₂**, **Nabız**, **Laktik Asit** değerleri, minimum ve maksimum aralıkları (X±SD).

	PO₂, %	Min- Max	Nabız, atım/Dakika	Min- Max	Laktik Asit, μmol/ L	Min- Max
Kontrol Grubu	98,18±1,41	92-99	82,07±8,38	64-100	1,82±0,68	0,9-3,6
Preop Dönem	96,97±2,53 ^{a**}	87-89	76,83±13,47	48-100	3,35±1,39 ^{a**b***}	1,7-7,0
Postop Dönem	94,10±5,09 ^{c***}	80-99	80,80±8,44	60-98	4,55±1,82 ^{c***}	1,7-9,9

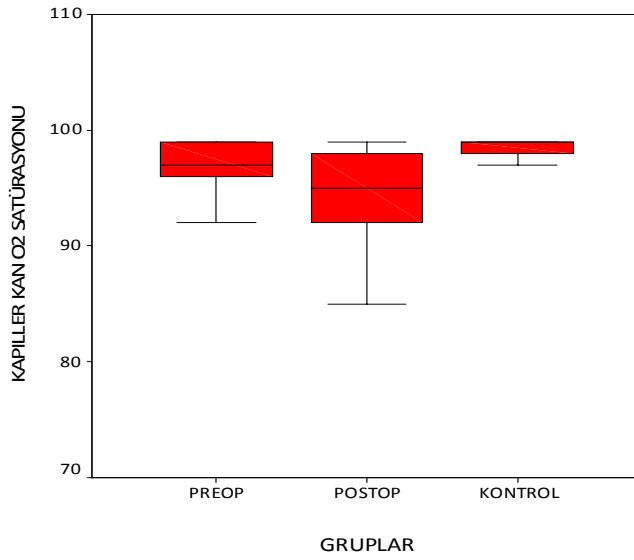
^{a**} = P<0.01; operasyon öncesi ve sonrası arasındaki fark.

^{b***} = P<0.001; kontrol grubu ile operasyon öncesi değerler arasındaki fark.

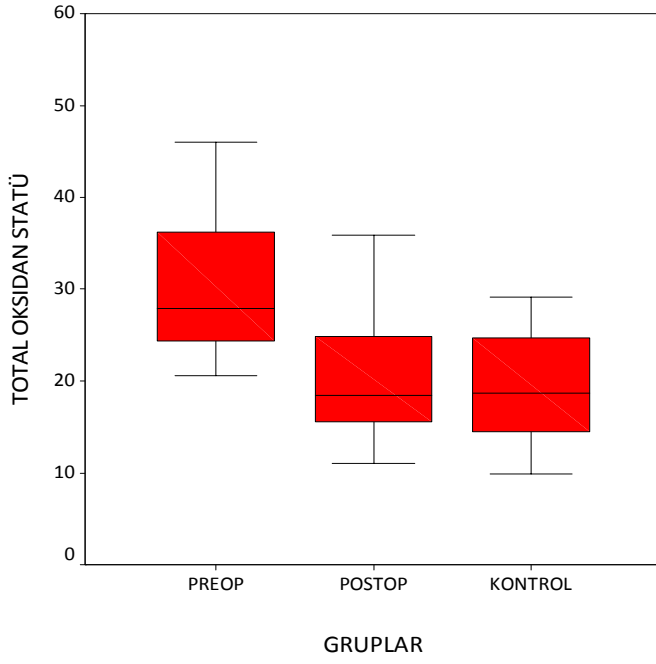
^{c***} = P<0.001; kontrol grubu ile operasyon sonrası dönem değerleri arasındaki fark.



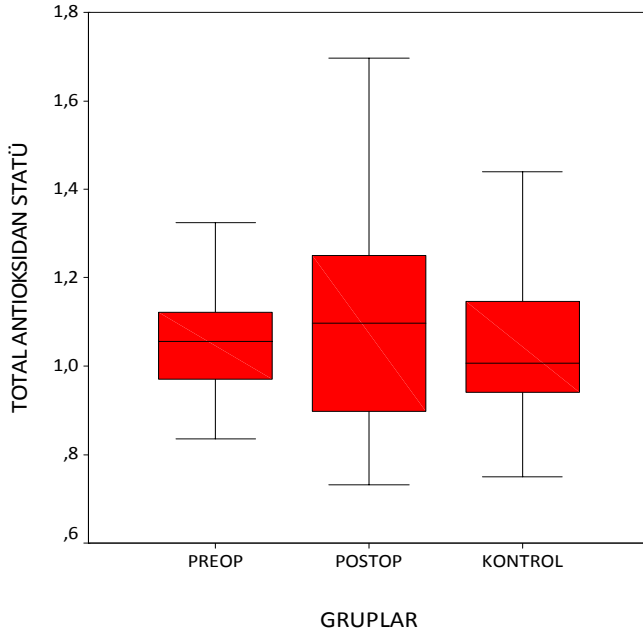
Şekil 7. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Laktik Asit fark, dağılım ve standart sapmaları



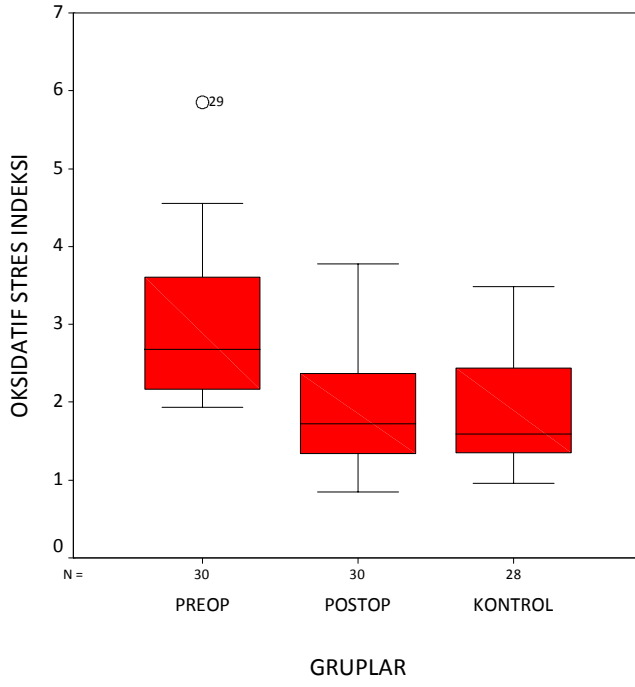
Şekil 8. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Kapiller Kan Oksijen Satürasyonu fark, dağılım ve standart sapmaları



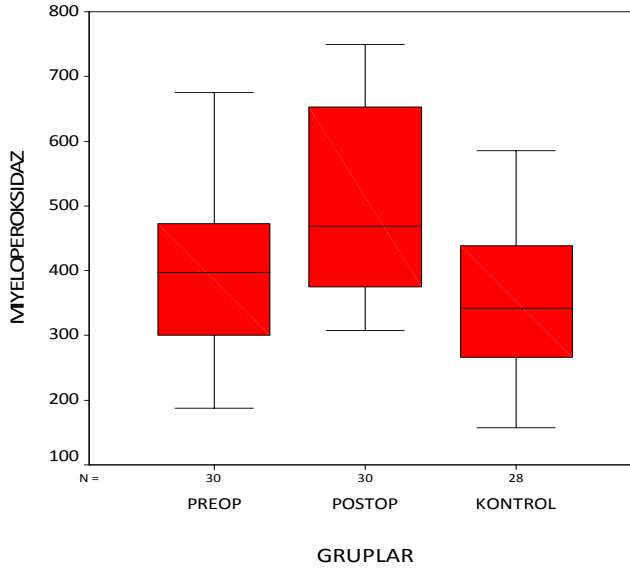
Şekil 9. Taşlı Kese preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Total Oksidan Statü fark, dağılım ve standart sapmaları



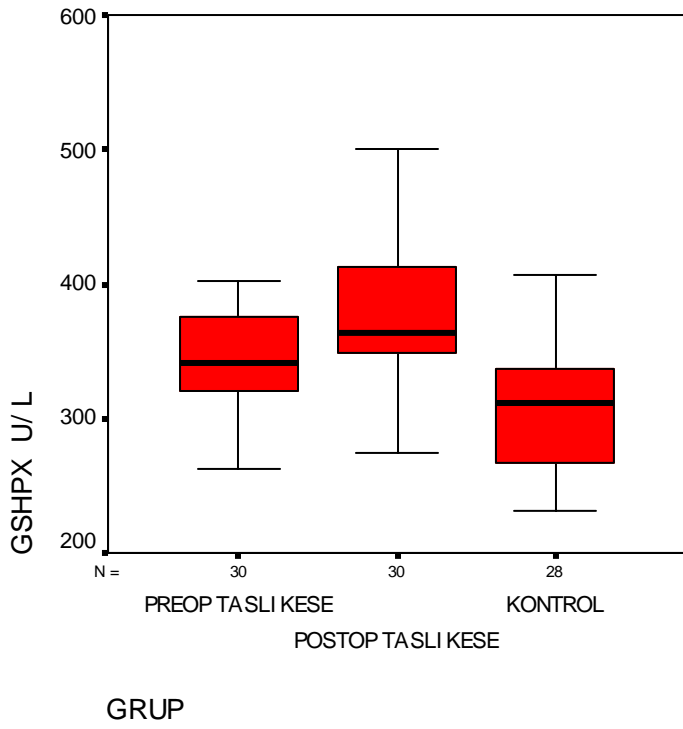
Şekil 10. Taşlı Kese preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Total Antioksidan Statü fark, dağılım ve standart sapmaları



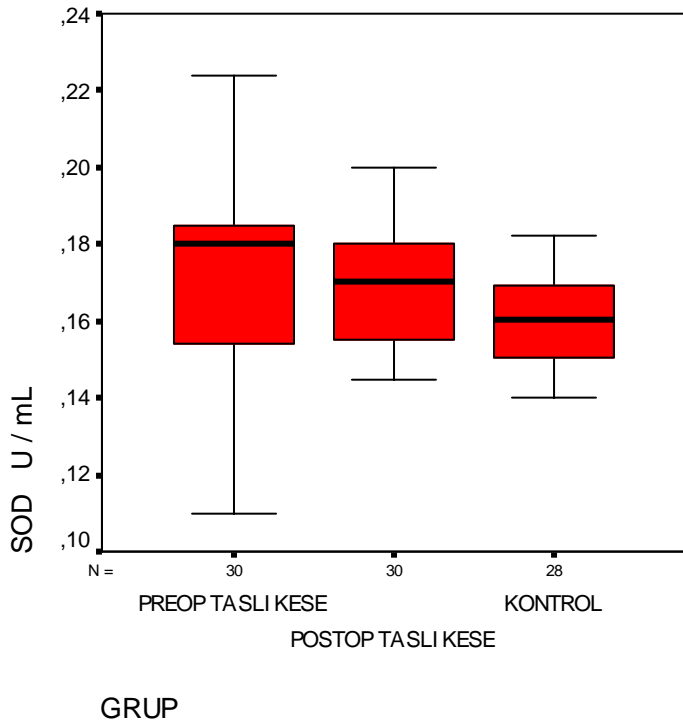
Şekil 11. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Oksidatif Stres İndeksi fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 12. Taşlı Kесе preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Myeloperoksidaz fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 13: Taşlı Kese preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Glutasyon Peroksidaz fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 14: Taşlı Kese preop ve postop hastaları ile kontrol grubu arasındaki Süperoksit Dismutaz fark, dağılım ve standart sapmaları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kolelithiazis, safra kesesi içinde taş olmasıdır (8,25). Kolesterol taşı en sık görülen tiptir. Erişkin yaş grubundaki insanların ortalama %10'unda safra taşı bulunmaktadır. Bu oran Amerika yerlileri gibi bazı etnik gruplarda %50'lere kadar çıkmaktadır. Doğu Afrika ve bazı 3. dünya ülkelerinde %2-3 'tür. Ülkemize ait gerçek insidans bilinmemekle birlikte yapılan bir araştırmaya göre %10,3 'tür. Prevalans yaşla artar ve 50-65 yaşlarda pik yapar. Erkek/kadın oranı 1/2'dir (8).

Safra kesesi hastalıkları nedeniyle uygulanan kolesistektomi, en sık yapılan karın ameliyatıdır. Safra kesesi taşları genellikle asemptomatiktir ve prevalansı yaşla birlikte artar. 60 yaşına gelmiş kadınların %30'unun, erkeklerin ise %15'inin safra keselerinde taş bulunduğu saptanmıştır (1). Kadınlarda safra taşları, erkeklere göre iki-üç misli fazla oluşmaktadır. Çalışmamızda 30 hastadan 27'si kadın hasta olarak tespit edilmiştir. Gebelikte safra kesesinin rezidüel hacmi (kese boşalımı sonu hacmi), normalin iki katına çıkar. Bu durum, doğurgan kadınlardaki artmış kolesterol taşı sıklığını izah eder (65).

Obezitenin safra kesesi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (137). Obez olan hastalarda safra kesesi taşı riski yüksek görülmüştür (41). Yaptığımız çalışmamızda da, sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak, sağlıklı kontrol grubunun beden kitle indeksi $24,28 \pm 3,90$ iken, kolelithiazis hastalarında beden kitle indeksi ortalaması $31,73 \pm 7,02$ olarak tespit edilmiştir.

Propofol (2,6-diizopropilfenol) yapısı itibariyle bütillenmiş hidroksitoluen ve endojen antioksidan α -tokoferol (vitamin E) ve fenol gibi bazı serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırıcı kimyasallara benzemektedir. Propofolün her bir molekülü, iki reaktif oksijen radikalini daha az reaktif fenoksil radikaline dönüştürüp ortamdaki uzaklaştırabilmektedir. Propofolün, reperfüzyonla açığa çıkan süperoksit radikalinin ($O_2\cdot$) endotel kaynaklı NO ile reaksiyona girmesiyle oluşan ve lipid peroksidasyonunu başlatan peroksinitrit oluşumunu da önlediği gösterilmiştir. Dolayısıyla propofolün kasta turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarını önlemedeki mekanizmalarının lipid-peroksil radikalleriyle reaksiyona girip daha stabil propofol-fenoksil radikali oluşturması veya peroksinitriti ortamdaki uzaklaştırması olduğu düşünülmektedir. Propofol yüksek lipid çözünürlüğüne sahip bir anestezi ajan olduğundan, özellikle oksidatif hasara en duyarlı olan lipofilik membranlarda birikerek dokuların antioksidan kapasitesini artırabilmektedir (138).

Propofolün membranlarda birikici etkisi olmasına rağmen, sadece induksiyonda kullanılması infüzyon şeklinde devamlı kullanıma göre hasarı azaltmada etkin bulunmayıp operasyon boyunca devamlı infüzyonun önemi vurgulanmıştır (138).

Anesteziye kullanılan çeşitli ilaçların da oksidan-antioksidan sisteme etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır. Oksidatif stres içerisinde olan hastalarda kullanılacak inhalasyon ajanı ile etkileşimlerinin bilinmesi klinik önem taşır. Oksidatif stresin oluşabilmesi için ya serbest radikaller artmalı ya da antioksidan savunma mekanizmaları zayıflamalıdır (10,21). Propofolün antioksidan etkinliği ve E vitaminine olan benzerliği gösterilmiştir. Süperoksit dismutaz, oksijen toksisitesine karşı organizmadaki ilk savunma sistemidir. Organizmada oksidatif stresin arttığı durumlarda SOD enzim aktivitesini artırarak koruyucu rol oynar. Propofolün E vitaminine benzer şekilde eritrosit membran akışkanlığını artırarak hemolizi önlediği ve antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır. Propofol eritrositleri oksidatif ve fiziksel stresten korumaktadır. Propofol endotoksinlerin indüklediği serbest radikal bağımlı ve oksijenazların katalizlediği lipid peroksidasyonunu belirgin olarak azaltmış bu şekilde periferik arteriyel oksijen saturasyonundaki bozulmayı engellemiştir. Propofole maruz kalmanın lipid peroksidasyonunu azalttığını ve antioksidan savunmaları geliştirdiğini, anesteziye kullanılan çeşitli ilaçların da oksidan antioksidan sisteme etkili olduğu görülmektedir. Oksidatif stres içerisinde olan hastalarda kullanılacak inhalasyon ajanı ile etkileşimlerinin bilinmesi klinik olarak önem taşımaktadır (142).

Propofolün eliminasyon yarı ömrü; 4-23.5 saat arasındadır. Bu yavaş eliminasyon, derin kompartımanlardaki propofolün santral kompartımana dönüşünün yavaş olduğunu gösterir. Santral kompartımandan hızlı eliminasyona bağlı, propofol konsantrasyonundaki hızlı azalmayı gösterir. Propofolün uzun süreli infüzyonundan sonra bile, hastada uyanma hızlı ve tamdır (144).

Cerrahi girişimler oksidatif strese yol açarlar. Kolesistektomi ameliyatında iskemi, ameliyat sonrası dönemde ameliyat öncesi döneme göre oksidatif streste anlamlı derecede artış görülebilir. Ameliyat öncesi aralarında oksidan stres olarak herhangi bir fark bulunmayan her iki hasta grubunda da, ameliyat sonrasında TAS değerlerinde literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede düşme saptanmıştır (1).

Reaktif oksijen metabolitleri yaşlanmadan, nörolojik hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalıktan sorumlu tutulmuştur. Pekçok cerrahi branşta, oluşmuş patolojilerin serbest

oksijen radikalleriyle olan ilgileri, antioksidan etkileri olduğu bilinen maddelerin tedavide ya da profilakside kullanılabilirliği, iskemik önkoşullandırma (ischemic preconditioning), kontrollü reperfüzyon ve nötrofil terapisi gibi tedavi stratejileri araştırılmakta ve tartışılmaktadır (1).

Organizma, gelişen oksidatif hasara karşı kendini koruyabilecek antioksidan mekanizmaya da sahiptir. Kolelithiazis hastalarında ameliyat durumunu biz de organizma için hasar olarak değerlendirebiliriz. Bu antioksidan sistem kabaca enzimatik ve non enzimatik olarak sınıflandırılabilir. Enzimatik antioksidan parametrelerden en önemlileri, SOD, GSHPx ve katalaz enzimleridir. SOD enzimi süperoksit molekülünü hidrojen peroksit molekülüne çevirir. SOD ve GSHPx ortamdaki hidrojen peroksidi uzaklaştırır. Düşük düzeylerde hidrojen peroksit varlığında GSHPx öncelikli olarak iş görür. GSHPx hidrojen peroksidi ortamdaki glutasyonu oksitleyerek uzaklaştırır. Katalaz ise, ortamdaki hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene çevirir. Kolelithiazis hastalarında GSHPx enzim aktivitesinde belirgin yükseklik saptanmıştır (79).

Enzimatik olmayan parametreler antioksidan vitaminler, tiyoller ve daha küçük oranlarda yer alan redüktant maddelerdir. Bu molekülleri ayrı ayrı ölçmek, çok uzun zaman, yoğun emek ve profesyonel ekipmanlar gerektirir. Ayrıca çok masraflıdır. Oysa bunların etkisi toplamsaldır. Bu etki TAS testi ile tek bir test kullanılarak ölçülebilir (79).

Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin doku hasarı üzerindeki etkileri konusunda bir çok çalışma yapılmıştır. Romatoid artrit benzeri immünolojik kökenli hastalıklarda aterosklerozda, bir çok kanser ve iskemiye bağlı gelişen kardiyak patolojilerde artmış serbest oksijen radikali etkilidir. Günümüzde intraabdominal enfeksiyonlu, abdominal travmalı ya da intestinal obstruksiyonlu akut batınlı hastalarda peritoneal sıvıda serbest oksijen radikali ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir. Doku hasarından sonra spesifik olmayan inflamatuvar reaksiyonların etkili olduğu ve bakteriyel enfeksiyondan başka sebeplerin de mevcut patolojiyi artırdığı yönündedir. Buna göre serbest oksijen radikali üretiminde inflamasyon oluşması önemlidir. İnflamasyonu oluşturan sebebe göre serbest oksijen radikali düzeyi değişiklik gösterebilir. Bu inflamatuvar olayı intraabdominal enfeksiyon, abdominal travma ve intestinal obstruksiyon oluşturabilir. Deneysel koledok ligasyonu sonucu oluşan kolestaza bağlı olarak gelişen karaciğer fibrozisinde serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksitlerinin etkili olduğu rapor edilmiştir (141).

Ameliyat esnasında ve ameliyat sonrasında alınan kan örneklerinde oksidatif stres indeksi ve total peroksit, total antioksidan kapasite miktarları ölçülerek ameliyat sırası ve sonrasında oksidatif stres indeksi ve peroksit miktarının anlamlı derecede yükseldi, total antioksidan kapasite'nin anlamlı derecede düştüğü kaydedilmiştir (1). Çalışmamızda ise oksidatif stres indeks değeri olan OSİ ameliyat sonrasında düşmüştür. Ovaryektomili farelerde antioksidan/oksidan dengesinin bozulduğu, ovaryektomiyi takiben oksidatif stresin arttığı, endometriosisin oluşumu ve gelişiminde de oksidatif stresin rol oynayabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca karın ağrısının ciddiyeti ve oksidan stres arasında bir korelasyon olduğu; akut apandisit olgularında total antioksidan kapasite'nin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Aynı çalışmada (1) kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda iskemi döneminden itibaren glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz aktiviteleri ve GSH/GSSG oranında azalma, süperoksit dismutaz aktivitesinde artış olduğu literatüre dayanarak verilmiş; kardiyak cerrahi uygulanan olgularda ise SOD ve glutatyon redüktaz aktivitesinde artış, katalaz aktivitesinde azalış, glutatyon ve GSH-Px düzeyinde değişiklik olmadığı şeklinde kaydedilmiştir.

Oksidan stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının toplam etki gücü belirlediği için, antioksidan moleküllerin tek tek incelenmesi net olarak oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabilmektedir (14). Normal konsantrasyonlarda hücrelerin birçok fizyolojik fonksiyonuna aracılık eden serbest radikaller, hücrelerin antioksidan sistemleri tarafından inaktive edilir. Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, nitrik oksit en önemli serbest radikallerdir. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler arasında doğal bir denge vardır. Oksijen radikallerinin fazla olduğu etkilerin toplamı oksidatif stres olarak adlandırılır. Dengenin serbest radikaller tarafına kayması sonucu oksidatif hasar ya da hücre ölümü gerçekleşir (135).

Çalışmamızda, kolelithiazis hastalarında TOS'un operasyon öncesi değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında anlamlı düzeyde fark olduğu, yani hastalığın total oksian statüyü artırdığı ($P<0.001$), bu değerlerin operasyondan sonra kontrol grubu değerlerine yaklaştığı, aralarında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. OSI değerleri bakımından incelendiğinde, hastalığın oksidatif stresi artırdığı operasyondan 24 saat sonra ise bu değerlerin azaldığı ($P<0.001$) gözlemlenmiş; tüm grupların TAS değerleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 7). Kolelithiazis hastalarının operasyon öncesi ve sonrası GSHRX değerleri arasında anlamlı düzeyde fark olduğu ($P<0.001$) belirlenmiş; kontrol grubu ile kolelithiazis hastalarının operasyon öncesi ve sonrası GSHPX değerleri arasında ise anlamlı düzeyde fark olduğu ($P<0.01$) anlaşılmıştır. Kontrol grubu ile operasyon öncesi SOD değerleri arasında da anlamlı düzeyde fark olduğu ($P<0.05$), bu değerlerin operasyondan etkilenmediği belirlenmiştir. Yine kontrol grubu ile operasyon öncesi hastaların MPO değerleri arasında anlamlı ($P<0.01$) fark olduğu saptanmış, bu değerlerin operasyondan sonra da yüksek kaldığı ($P<0.001$) gözlemlenmiştir (Tablo 8). Ayrıca kolelithiazis hastalarında PO_2 'nin operasyon öncesi ve sonrası değerlerin kontrol grubunun değerlerinden anlamlı düzeyde düşük ($P<0.01$ - $P<0.001$) olduğu, kontrol grubuna göre hastalarda operasyon öncesinde ve operasyondan sonra bu değerlerin düşük kaldığı gözlemlenmiştir. Laktik asit değerleri, sağlıklı kontrol grubuna göre taşlı kese hastalarında hem operasyon öncesi dönemde hem de operasyondan 24 saat sonra alınan kan örneklerinde anlamlı düzeyde daha yüksek ($P<0.01$ - $P<0.001$) bulunmuştur.

Sonuç olarak, kolelithiazis hastalığının total oksidan statü ve oksidatif stresi önemli düzeyde ($P<0.001$) artırdığı, PO_2 değerlerini azalttığı, laktik asit değerlerini ise yükselttiği, kapiller kan oksijen saturasyonu, GSHRX, GSHPX, SOD ve MPO aktivitelerini artırmakla birlikte, TAS değerlerini istatistiksel düzeyde etkilemediği gözlemlenmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Belen Ayşe Özlem, Elektif Laparoskopik ve Konvansiyonel Kolesistektomi Ameliyatlarının Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi 2007; 21,27,29,35,57,62-64
2. Gül Güngör, Laparoskopik Kolesistektomide Preoperatif Deksametazon Uygulamasının Postoperatif Hasta Konforu Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi 2005;4-8
3. Trotoux J. Copper –Royer f. Bail I. Fould L. Margoloff B.:Votre experience de l'anesthesia dans la chirurgie de l'orielle.Etude sur deux ans .Annales d'Oto- Laryngologic 1982 ;99,319.
4. Çoruk H. Orta Kulak Cerrahisinde Hipotansif Anestezi ve Propofol –remifentanil ve Midazolom-Remifentanil Kombinasyonlarının Karşılaştırılması; Uzmanlık Tezi, İstanbul 2005;10-12
5. Kay B, Rolly G, ICI 35868, a new intravenous induction agent. Acta Anaesthesiol Belg 1977;28:303
6. Albayrak Doğan, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde Uygulanan Açık Ve Laparoskopik Kolesistektomilerin Karşılaştırılması; Edirne 2008; 2-8,14,40
7. Murphy DG, Myers DS, Davies MJ, et al. The antioxidant potential of propofol. Br. J. Anaesth. 1992;68:613–618.
8. Çalık Elif; Laparoskopik Kolesistektomi öncesi öğretimin ameliyat sonrası solunum konforu, ağrı ve memnuniyete etkisi; Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Yüksek Lisans Tezi; Afyonkarahisar, 2007; 6-61.
9. Krahenbuhl S, Talos C, Lauterburg Bh, Reichen J. Reduced Antioxidative Capacity İn Liver Mitochondria From Bile Duct Ligated Rats. Hepatology 1995; 22: 607–12.

10. Gülçiçek O. Bilgin, Deneysel Tıkanma İktlerinde Curcuminin Oksidatif Stres Ve Hepatik Hasar İlişkisi, İstanbul 2008, Deneysel Çalışma; 9, 14, 16.
11. Tahan V, Ozaras R, Canbakan B, Uzun H, Aydın S, Yıldırım B, Aytekin H, Ozbay G, Mert A, Senturk H. Melatonin Reduces Dimethylnitrosamine-Induced Liver Fibrosis İn Rats. J Pineal Res 2004 Sep; 37: 78–84
12. Tarhan Serdar, Özkol Mine, Sakarya Aslan, Kaya Yavuz, Ayhan Semin, Gökten Cihan Diagnosis Of Acute Cholecystitis With Power Doppler Us: Comparison Of Sonography-Pathology; 2003, Cilt 42, Sayı 1, 47-53.
13. Akçal Tarık, Akut ve Kronik Kolesistit; Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 • Ocak 2002; s. 141-147.
14. Taşkıran A. Eskiocak S. Çıkırıkçioğlu M. Ege T. Duran E . Koroner By-pass Cerrahisi Öncesindeki Plazma Total Antioksidan Düzeylerinin İskemi-Reperfüzyon Hasarı ile İlişkisi; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 22 (1) : 16–22
15. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-oksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim 1998; 11: 336–41
16. Yıldırım Beytullah, Aktürk Yeliz, Fırat M.Murat, Öztürk Banu, Özüğurlu Fikret, Şahin İdris, Çetin İlhan, EtiFkan İlker, Akbaş Ali, Atış Ömer, Seyfikli Zahra; Tokat ili erişkinleri'nde kolelitiazis sıklığı ve olası risk faktörleri; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara; 2008 ; Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2008; 7 (2): 83-86
17. Davis CJ,Filipi CJ.:A history of endoscopic surgery. In: Arregui ME, Fitzgibbon RJ. et al Principles of laparoscopic surgery: basic and advanced techniques. New York. 1995; 3:21.
18. Snell RS. Gastrointestinal kanalın eklenti organları. Klinik Anatomi. İstanbul. Nobel Kitapevi.1998; 216-224.
19. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. Ann N Y Acad Sci 2000;899:136–47.

20. Kesriklioğlu Glden; Genel Anestezi İndüksiyonunda İv Bolus Propofol Veya Tiopental SodyumKullanılan Hastaların Entübasyon Ve Ameliyat Sırasında Farkında Olma Ve Uyanıklıklarının Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi; İstanbul 2006; 18-19 ;27-31
21. Şentürk H. Serbest Radikal Hasarının Hepatobilier Sistem Hastalıklarındaki Rolü. Kocatepe Tıp Derg 2004;5:1-8.
22. Sarıtas, Z.K. Apaydın, N. Zorlutuna, A. Ulus, F. , Koç, B.Köpeklerde Propofol Anestezisinin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri ve Antioksidan zelliği; Veteriner Cerrahi Dergisi; 24-28
23. Okutan Hüseyin, Kutsal Ali; Açık Kalp Ameliyatı Geçiren Yaşlı Hastalarda Ameliyat Sonrası Yoğun Bakım. Turkish Journal of Geriatrics 2001: 4 (3): 120-126.
24. Tahan G.Şahin; N-Asetilsisteinin Deneysel Koledok Ligasyonu Modelinde Oksidatif Stres Ve Karaciğer Fibrozu zerine Etkisi; Uzmanlık Tezi. İstanbul 2005; 9-10.
25. Gülay H (Ed) (2005) Temel ve sistemik cerrahi; Güven Kitapevi İzmirs;1244,1815,1296 ,379,375
26. İnanır Leyla ; L(+)-Laktik asit ve Laktatlar – Kozmetikteki Doğal Nemlendiriciler
27. Guyton AC. : Textbook of Medical Physiology. Seventy edition. Philadelphia. WB Saunders. 1986.
28. Guyton &Hall;Tıbbi fizyoloji ; eviri editörü avuşoğu Hayrünnisa ,Yeğen Berrak ağlayan ;sayfa 801-811
29. Uluutku A.H. Laparoskopik ve açık kolesistektominin karşılaştırılması (tez). İstanbul: T.C. Genel Kurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servis Şefliği; 1995.
30. Şahal Mehmet, Güzel Murat, Yağcı Buğrahan Bekir, Ural Kerem Bir Köpekte Safra Kesesi Taşı Ve Ursodeoksikollk Asıt İle Sağaltımı; Vet . Bil. Derg. (2007). 23. 3-4; 13-17.
31. Friedman A, Dachman A. Radiology of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, Mosby 1994; 335-403.

32. Kozan B. Rıfki; Biliyer Sistemin Anatomik Varyasyonlarında Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi Bulguları (Uzmanlık Tezi). 2006; 3, 10 -13.
33. Salmanzade Şelale, Yöner Özlem, Bayraktar Yusuf; Safra Taşı Hastalığı; Hacettepe Tıp Yayınları, 2006; Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37:65-71.
34. Karalalezli Ayşegül; Arteriyel Kan Gazları; Turkish Medical Journal 2007, 1:44-50.
35. Hakverdioğlu Güldam; Oksijen Saturasyonunun Değerlendirilmesinde Pulse Oksimetri Kullanımı; C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007, 11(3)
36. Jensen KH, Jorgensen T. Incidence of gallstones in a Danish population. Gastroenterology 1991; 100:790.
37. Lowenfels AB, Velema JP. Estimating gallstone incidence from prevalence data. Scand J Gastroenterol 1992; 27:984.
38. Gastrointestinal and Liver Disease. Sleisenger and Fordtran's. 6th ed. WB Saunders Comp, 1998; 631-44.
39. Chau CH, Tang CN, Siu WT, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in elderly patients with acute cholecystitis: retrospective study. Hong Kong Med J 2002; 8:394-9.
40. Sichieri R, Everhart JE, Roth H. A prospective study of hospitalization with gallstone disease among women: role of dietary factors, fasting period, and dieting. Am J Public Health 1991; 81:880.
41. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, et al. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. Am J Clin Nutr 1992; 55:652.
42. Inoue K, Fuchigami A, Higashide S, et al. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy: a prospective study. Ann Surg 1992; 215:19.
43. Pitt HA, King WD, Mann LL, et al. Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. Am J Surg 1983; 145:106.

44. Maringhini A, Caimbra M, Baccelliere P, et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 1993; 119:116.
45. Tsimoyiannis EC, Antoniou NC, Tsaboulas C, et al. Cholelithiasis during pregnancy and lactation: prospective study. *Eur J Surg* 1994; 160:627.
46. Stahlberg D, Reihner E, Rudling M, et al. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7 α -hydroxylase. *Hepatology* 1995; 21:1025.
47. Scrag RK, McMichael AJ, Seaman RF. Oral contraceptives, pregnancy and endogenous oestrogen in gallstone disease - a case-control study. *BMJ Clin Res Ed* 1984; 288:1795.
48. Everson GT, McKinley C, Kern FJr. Mechanisms of gallstone formation in women: effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991; 87:237.
49. Henriksson P, Einarsson K, Eriksson A, et al. Estrogen-induced gallstone formation in males: relation to changes in serum and biliary lipids during hormonal treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1989; 84:811.
50. Schiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge: in vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99:1772.
51. Van Liessum PA, Hopman WP, Pieters GF, et al. Postprandial gallbladder motility during long-term treatment with the long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:557.
52. Lapidus A, Bangstad M, Astrom M, et al. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1261.
53. Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983; 2:819.

- 54.** Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience: Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997; 26:809
- 55.** Shaw SJ, Hajnal F, Lebovitz Y, et al. Gallbladder dysfunction in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1993; 38:490.
- 56.** Moonka R, Stiens SA, Resnick WJ, et al . The prevalence and natural history of gallstones in spinal cord injured patients. *J Am Coll Surg* 1999; 189:274.
- 57.** Fornari F, Imberti D, Squillante MM, et al. Incidence of gallstones in a population of patients with cirrhosis. *J Hepatology* 1994; 20:797.
- 58.** Leuschner U, Guldutuna S, Hellstern A. Pathogenesis of pigment stones and medical treatment. *J Gastroenterol Hepatology* 1994; 9:87.
- 59.** Referans Leung JW, YU AS. Hepatolithiasis and biliary parasites. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:681-706.
- 60.** Sandstad O, Osnes T, Skar V, et al. Common bile duct Stones are mainly Brown and associated with duodenal diverticula. *Gut* 1994; 35:1464.
- 61.** Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999; 130:301.
- 62.** Trotman BW. Pigment gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:11.
- 63.** Sherlock S. Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıkları, H.Ü. Yayınları, 1994; 790-820.
- 64.** Şelimen D: Aslan F.E. ark Cerrahi Hastasında Preanestetik Değerlendirmenin Anestezi Seçimine Etkisi. I. Ulusal Ameliyathane Hemşireliği Sempozyumu Bildiri Kitabı. 1996; 265-268.
- 65.** Durgun Vedat; Safra Taşları; İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi. No: 28 Ocak 2002; 129-140.

66. Akıncı S. B. ve ark . Preoperatif Anestetik Değerlendirme Hacettepe Tıp Dergisi s; 91-97; 2005
67. Akgün, N. Egzersiz Fizyolojisi, Ege Üniversitesi Yayınları, s.25-45, İzmir,1994
68. Fox, E.L. Mathews, D.K. The Physiological Basis Of Physical Education And Athletics, WB Saunders, Philadelphia, 1981
69. Kalyon, T.A., Spor Hekimliği Sporcu Sağlığı ve Spor Sakatlıkları, 4. Baskı, Ankara 1997
70. Taşkıran, D. Kutay, F.Z. Sözmen, E.Y. Pöğün, Ş., “Sex Differences in Nitrid-Nitrat Levels and Antioxidant Defence in Rat Brain”, Neuroreport, Vol:8 (4), 881-84, 1997
71. Cheeseman, K.H. Slater, T.F. “An Introduction to Free Radical Biochemistry”, Brit. Med. Bull, 49(3), 481-493, 1993
72. Fridovich, I. “Superoxide Radical and Superoxide Dismutases”, Annu. Rev. Biochem.. 64; 97-105, 1995
73. Ji, L.L., Leichtweis, S. “Exercise and Oxidative Stress: Sources Of Free Radicals and Their Impact on Antioxidant Systems”, Age, Vol: 20, pp.91-106, 1997
74. Çelik A., Varol R., Onat T. Dağdelen Y., Tugay F., Akut Egzersizin Futbolcularda Antioksidan Sistem Parametrelerine Etkisi, Spormetre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 2007, V (4) 167-172
75. Örnek Zafer; Pamuk İplik Fabrikası Çalışanlarında Solunum Sistemi Belirtileri, Cilt Testi Serbest Radikal, Antioksidan Ve Serum Prolidaz Aktivite Düzeylerinin Araştırılması; Uzmanlık Tezi; Isparta 2004
76. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: How do we know that they are working?, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 1995;35, 21-29.
77. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease free radicals and tissue injury. Lab. Invest., 1982;4: 412-426.

- 78.** Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayıroğlu F, Gültekin F. Blood lipoperoxidation and antioxidant enzymes in healthy individuals: relation to age, sex, exercise, air pollution and life habits. *J. Environ. Sci. Health*, 1997; 32: 2101-2109.
- 79.** Taşkın Abdullah; Sıtma Hastalarında Lökositlerin Oksidatif Stresinin Araştırılması Yüksek Lisans Tezi; 2010; 25-50.
- 80.** Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide. *Physiology, pathophysiology and pharmacology. J.Pharmacol Review*; 43:109-137,1991
- 81.** Halliwell B.Oxygen is poisonous. The nature and medical importance of oxygen radicals. *J. Med Lab Sci*.41: 157-162,1984.
- 82.** Canbaş A.Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No: 78. Ç.Ü. Adana. 1983.
- 83.** Sies H, De Groot h. Role of reactive oxygen species in toxicity. *J. Toxicology*. 64: 547-551,1992.
- 84.** Halliwell B.Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *J. The American Journal of Medicine*.91: 14-22,1991.
- 85.** Brent JA, Rumack HH. Role of radicals in toxic hepatic injury. *J. Free Radical Chemistry. J. Clinical Toxicology*. 49: 481-493,1993.
- 86.** Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. *Free radical in molecular biology. J. Aging and disease*. 65: 53-66,1984
- 87.** Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. *J. Clin. Med*.125: 26-37, 1994.
- 88.** Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirijbels JMF, Momens LA: Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acid in rat liver, heart. *J. M. Quadriceps. Lipids*. 24: 11-16,1992.
- 89.** Arıcıoğlu A: Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. 2: 139-242,1994.

- 90.** Kalyanamaran B, Perez E, Mason R P. Spin trapping and direct electron spin resonance investigations of the redox metabolism of quinone anti-cancer drugs. *Biochim. Biophys. Acta.* 1980; 630: 119-120.
- 91.** Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie. Pesticides and oxidative stress: a review. *Med. Sci. Monit.*, 2004; 10: 141-147
- 92.** Meister A. Glutathione ascorbate and cell cycle regulation *FEBS letters.* 1-4, 1994.
- 93.** Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J. Mayo Clin. Proc.* 63:381,1988.
- 94.** Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya., 1995
- 95.** Jialal, I. and Fuller, C. J. Oxidized LDL and Antioxidants. *Clin Cardiol.* Apr; 1993;16(4 Suppl 1):16-19.
- 96.** Yanbeyi S. Aspirin ve Antioksidant Butylated Hydroxyanisole'ün Tavşanlarda Eritrosit Total Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutatyon
- 97.** Dizdaroğlu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *J Free Radical Biology & Medicine.* 1993; 61(3): 225-242.
- 98.** Uysal, M., Serbest Radikaller, Lipid Peroksidleri ve Organizmada Prooksidan-Antioksidan Dengeyi Etkileyen Koşullar. *Klinik Gelişim II*, 1998;336-341.
- 99.** Wheeler, C. R., and Salzman, J. A., Automated Assays for Superoxide Dismutase, Catalase, Glutathione Peroxidase and Glutathione Reductase Activity. *Analytical Biochemistry.*, 1990; 184:193-199
- 100.** Tappel AL, Dillard JC.: In vivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. *J. Federation proceedings.* 40: 174-178.1981.
- 101.** Çakır Hale; Bel fıtığı hastalarında Antioksidan Düzeyi ve Prolidaz; *Uzmanlık Tezi*; 2010; 39, 44-59.

- 102.** Antmen Efsun Ş. ; Beta Talasemide Oksidatif Stres; Yüksek Lisans Tezi; Adana. 2005; 1-18.
- 103.** Gutteridge J M C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995;41:1819-1828
- 104.** Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*. 2th Ed. Oxford: Clarendon Pres, 1989.125
- 105.** Ünal B. B Talasemi ve G6PD Enzim Eksikliğinde MDA Düzeyi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, 1999.
- 106.** Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001; 31(11): 1287-1317
- 107.** Meram İ, Aktaran Ş. Serbest Radikallerin Biomoleküller Üzerine Etkileri. *Arşiv*. 2002; 11:299.
- 108.** Kurutaş Belge E, İnanç Güler F, Kılınç M. Serbest Radikaller. *Arşiv*, 2004; 13:120-123.
- 109.** Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2004; 14:52-60
- 110.** Tekkes, Y., Streptozotisin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitamininin dokularda lipit peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, 2006; 2,66
- 111.** Ames, B.N., Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 1993; 90(17):7915-22.
- 112.** Halliwell, B., Gutteridge, J. M., The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys.*, 1990; 280(1): 1-8.

- 113.** Guemouri, L. Artur, Y. Herbeth, B. Jeandel, C. Cuny, G. Siest, G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem.*, 1991; 37.
- 114.** Halliwell B. Free radicals and metal ions in health and disease. *Proc. Nutr. Soc. Feb.*, 1987; 46(1):13-26.
- 115.** Craig Ve Aust, E.T., Aust, S.D., Free radicals and environmental toxins. *Annals of Emergency Medicine*, 1986; 15,9
- 116.** Halliwell, B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet.*, 1994; 344(8924):721-4.
- 117.** Maxwell, S. R., Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs.*, 1995; 49(3):345-61.
- 118.** Ceballos L, Triver JM, Nicole A: Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J. Clin. Chem.*36: 66-70,1992
- 119.** Smith EL, Hill RL, Lehmal R: Principle of biochemistry 7. cd-mcBraw Hill, inc. USA. 382-383,1993.
- 120.** Rice-Evans, C. A. Miller, N.J. Paganga, G., Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med.* 1996;20:933-56.
- 121.** Carlberg I. Mannervik, B., Glutathione reductase. *Methods Enzyme.* 1985;113: 448-490
- 122.** Akyol, Ö. Şizofrenide Oksidatif Stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, Cilt 5, Ek Sayı 1., 200
- 123.** Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW: Harpers biochemistry. 2 nd edition. Typo.1991
- 124.** Burton G, Traber M. Vitamin E: antioxidant activity biokinetics and bioavailability. *J. Annu. Rev. Nutr.* 1990; J. 10: 357-82.

- 125.** Pabo'n A, Carmona J, Burgos LC, Blair S. Oxidative stress in patients with non-complicated malaria. *J. Clinical Biochemistry* 2003; 36(5): 71-78.
- 126.** Burtis C.A, Ashwood E.R. Vitaminler. Aslan D. Eds. *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Ankara: Palme Yayınları, 2005: 548--601.
- 127.** Ernster, L.; Dallner, G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim. Biophys. Acta*, 1995; 1271:195–204;
- 128.** Xia, L. Bjōrnstedt, M. Nordman, T. Eriksson, L. C. Olsson, J. M. Reduction of ubiquinone by lipoamide dehydrogenase. An antioxidant regenerating pathway. *Eur. J. Biochem.* 2001; 268:1486– 1490
- 129.** 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*; 29(11): 1106-14. 2000
- 130.** Erel O: A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*; 37(2): 112-9. 2004
- 131.** Harma M, Erel O: Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*; 192(2): 656-57. 2005
- 132.** Harma M, Erel O: Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 118(1): 47-51. 2005
- 133.** Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 2004; 277 -285
- 134.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.*, 2005; 38(12):1103-11.
- 135.** Öztürkcan Serap, Kayhan Çelebi Tuba, *Deri Yaşlanmasına Karşı Medikal Önlemler*; Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı.

- 136.** Mazlum Mustafa; Arşivimizde bulunan kolesistektomi materyallerinin histopatolojik olarak yeniden değerlendirilmesi; Uzmanlık Tezi; Afyonkarahisar 2008; 3-4 ,7-9
- 137.** Mas Refik; Safra Taşı İmplant Edilen Köpeklerde Metil- Tert –Butil –Eter’in Kolelitolitik Ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması; GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı Uzmanlık Tezi; Ankara 1994; 3
- 138.** Yağmurdur Hatice, Başar Hülya, Ekstremitte Cerrahisinde Turnike Uygulamasına Bağlı İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve Anestezik Yaklaşım; TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi 2007 • Cilt: 6 Sayı: 1-2 s: 30-35
- 139.** Yılmaz Gürkan, Farklı Glisemik İndeksteki Karbonhidratların Egzersiz Kapasitesine etkisi ve Kan Şeker düzeyi ile Kan Laktik Asit Miktarı İlişkisi. Doktora Tezi, Ankara 2006; 35-36.
- 140.** Öztekin M. Kemal, Özşaran A. Aydın, Özşener Serdar, Soykan Necdet, Bilgin Onur, Evinç Akgün. Doğum Tramvayında Serum Laktik Asit Düzeyleri; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, 1996.
- 141.** Budak Şahin, Acar Tanju, Karakayalı Şevki, Paşaoğlu Hatice Açıkgoz Şerefden, Demirbaş Bülent Aydın Raci; Akut Batınlarda Peritoneal Sıvıda Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü; Ulusal Travma Dergisi (2002) 8: 22-25.
- 142.** Yılmaz Funda, Desfluranın Antioksidan Etkinliğinin Propofol İle Karşılaştırılması ; Uzmanlık Tezi , Isparta 2006 ; 84-89.
- 143.** Ermeç Elif Diler, Sevofluran, Desfluran Ve Propofol’ün Tiroid Fonksiyonlarına Etkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2005; 28.
- 144.** Öcay Turgay; Diğer Ajanlar IV. Çukurova Anestezi Günleri; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilimdalı; 2002 Adana.

7. EKLER

Propofol ve ile Anesteziye Alınan Kolelithiazis Hastalarında Kapiller Kan Oksijen Satürasyonu, Oksidatif Stres ve Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi Anket Formu

KİŞİ BİLGİLERİ

1)Adı –soyadı:

2)Yaşı:

3)Boy:

4)Kilo:

5)BKİ:

6)Cinsiyet: K() E()

7)Sosyal Güvencesi: a)Yeşilkart
b) SSK
c) Bağkur
d) Emekli Sandığı
e) Diğer

8)Meslek :

9)Eğitim Durumu : a) Okur-yazar değil
b) Okur-yazar
c) İlkokul
d) Lise
e) Üniversite

10)Medeni Durumu : a)Evli b)Bekar c) Diğer

11)Adres :

12)Tlf :

13)Özgeçmiş : a)HT b)DM c)Böbrek yetmezliği d)Akciğer hastalığı e)Diğer

14)Soygeçmiş .:

15)Sigara : a)Kaç yıldır içiyor? b)Günde kaç tane..... ?

16)Alkol : a)Kaç yıldır içiyor?

17)İlaç Kullanımı :

18)Beslenme :

19)Tanı :

20) Şikayetleri :

21) ASA : a) I b) II c) III d) IV e)IV_E

22) Anestezi Madde : a) Propofol () b)Sodyum tiopental ()

	PRE-OP	POST-OP
23)Kapiller kan oksijen saturasyonu		
24)Nabız sayısı /dakika		
25)Ateş değerleri		
26)Tansiyon değerleri		
27)Solunum sayısı		
28)Laktik asit (LA) düzeyi :		
29)Biyokimyasal değerleri :		
-BUN		
-Glikoz		
-Kreatin		
-T.Bilirubin		
-D.Bilirubin		
-Ca		
-AST		
-GGT		
-Na		
-K		
-ALT		
-Amilaz		
-Albümin		
-LDH		
-Cl		
-LDH		

Araştırmacı: Zeynep AĞLAMİŞ

ÖZGEÇMİŞ

Ben 1984 yılında Şanlıurfa’da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Şanlıurfa’da tamamladım. Harran Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik bölümünü 2006 yılında birincilikle bitirdim.2006 yılında kısa bir süre Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde görev aldım.2007 yılında Bahçelievler Sağlık ocağında vekil hemőire olarak çalıştım. 2008 yılında Harran Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisansa başladım. 2007’den beri Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Genel Cerrahi Kliniğinde Hemőire olarak çalışmaktayım.