



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKULTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK CERRAHİLERDE

İNTRAOPERATİF FARKLI OKSİJEN İNSPİRASYON

ORANININ AKCİĞER GLİKOKALİKS HASARI ÜZERİNE

ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevda GULİYEVA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mert ŞENTÜRK

İSTANBUL 2019

TEŞEKKÜRLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bizlere modern bir klinik, donanımlı bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan; bilgi ve deneyimleriyle yetişmemizde emeği geçen, yakın ilgi ve yardımlarıyla bize destek olan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kamil Mehmet TUĞRUL olmak üzere, Prof. Dr. Figen ESEN, Prof. Dr. Ali Emre ÇAMCI, Prof. Dr. Zerrin SUNGUR, Prof. Dr. Tülay ÖZKAN SEYHAN, Prof. Dr. İbrahim Özkan AKINCI, Prof. Dr. Perihan ERGİN ÖZCAN, Prof. Dr. Gül KÖKNEL TALU, Doç. Dr. Ahmet Kemalettin KOLTKA, Doç. Dr. Mehmet İlke BÜGET, Doç. Dr. Mukadder ORHAN SUNGUR, Doç. Dr. Meltem SARVAN KARADENİZ'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, hekimliği ve bilimselliği ilke edindiren, bilgiye ulaşmayı ve keyifle kullanmayı sevdiren, sabır, ilgi ve bilgisini esirgemeyen, her zaman yanımda bulunarak destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Mert ŞENTÜRK'e, konuya daha iyi hakim olmama yardım eden biolog Doç. Dr. Uğur AKSU'ya , yardımını tüm asistanlığım boyunca hissettiğim, bana yol gösteren rehber hocam Dr. Öğr. Üyesi Hacer Ayşen YAVRU'a, uzmanlık eğitimi süresince üzerimde emeği bulunan ve destek olan tüm uzmanlarıma, zorlu asistanlık sürecini keyifli bir aile ve arkadaş ortamına çeviren tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak her zaman desteklerini ve sevgilerini hissettiğim sevgili aileme sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	I
KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	VI
I.GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.	1
Glikokaliks.....	1
A. Glikokaliks yapısı.....	1
B. Fizyolojik rolü	3
C. Glikokaliks hasarı	3
İskemi – reperfüzyon hasarı	4
Sepsis.....	4
Hipervolemi	5
Kan kaybı.....	6
Hiperglisemi.....	6
Yüksek inspiratuar oksijen fraksiyonu.....	8
III. AMAÇ	11
IV. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
V. BULGULAR.....	13
VI.TARTIŞMA.....	29
VII. SONUÇ..	33
VIII . KAYNAKÇA.....	34
IX. EK-1	47

KISALTMALAR DİZİNİ

İMA : İskemi Modifiye Albumin

TNF: Tümör Nekrozu Faktoru

FiO₂ : İnspire edilen oksijen fraksiyonu

GAG: Glikozaminoglikan

ESL : Endotel yüzey katmanı

S1P : Sfingosin-1-fosfat

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

MMP: Matris metaloproteazlar

OKB: Ortalama Kan Basıncı

KTA: Kalp tepe atımı

MV: Mekanik ventilasyon

VKV: Volüm kontrollü ventilasyon

BKV: Basıncı kontrollü ventilasyon

TV: Tidal volüm

HELLP : Hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit

ANP: Atriyal natriüretik peptid

ROM: Reaktif oksijen metabolitleri

VKİ: Vücut kütle indeksi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada laparoskopik alt batin cerrahisi geçirecek hastaları farklı inspirasyon oksijen fraksiyonu ile ventile edip bu farkın glikokaliks üzerine etkisin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu randomize kontrollü çalışma Etik Kurul onayı ve hasta onamı alınarak, laparoskopik alt batin cerrahisi geçiren hastalarda yapıldı. Laparoskopik ameliyatının en az 1,5 saat sürmesi planlanan, Amerikan Anestezistler Birliği ASA'nın tarif ettiği fiziksel durum skoru ASA I-III olan, vücut kütle indeksi (VKİ) $<35 \text{ kg/m}^2$, yaş aralığı 18-70 olan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. İndüksiyon öncesi kan örnekleri alındı . Randomize iki gruba ayrılan hastalara indüksiyon sonrası farklı inspirasyon oksijen fraksiyonları (1.grup $\text{FiO}_2=0.35$ 2.grup $\text{FiO}_2=0.80$) uygulandı. Entübasyondan 10 dakika sonra arter ve ven kan gazları alındı.Operasyon boyunca sistolik , diastolik ,ortalama kan basıncı (OKB), kalp tepe atımı (KTA), periferik oksijen satürasyonu (SPO_2), end-tidal CO_2 (ETCO_2), PEAK değerleri kaydedildi. Ameliyat bitiminde hastalardan ekstübasyon sonrası arter ve venöz kan alındı .Alınan serum örneklerinde total protein, Sindekan-1, Surfaktan protein -A, İMA (ischemia modified albümin) , Sialik asit , $\text{TNF-}\alpha$ analiz edildi.

Bulgular: Toplam 76 hastanın sonuçları değerlendirildi. Düşük inspire edilen oksijen fraksiyonu olan grupta operasyon öncesi ve sonrası sindekan değerlerinde anlamlı artış görüldü.($p<0,05$) Operasyon sonu ölçülen sindekan değerlerinde iki grup arası yüksek inspirasyon oksijen fraksiyonu lehine anlamlı fark bulundu.($p<0,05$) Düşük inspire edilen oksijen fraksiyonu uygulanan grupta operasyon öncesi ve sonrası surfaktan A değerlerinde anlamlı artış görüldü.($p<0,05$) Operasyon sonu ölçülen surfaktan protein A değerlerinde iki grup arası yüksek inspirasyon oksijen fraksiyonu lehine anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$) Düşük inspire edilen oksijen

fraksiyonu uygulanan grupta operasyon öncesi ve sonrası sialik asit değerlerinde anlamlı artış görüldü. ($p<0,01$) Operasyon sonu ölçülen sialik asit değerlerinde iki grup arası yüksek inspirasyon oksijen fraksiyonu lehine anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$) .Düşük inspire edilen oksijen fraksiyonu uygulanan grupta TNF- α değerlerindeki artış daha düşük olmuştur. Operasyon sonu ölçülen TNF- α değerlerinde iki grup arası düşük inspirasyon oksijen fraksiyonu lehine anlamlı fark bulunmuştur.($p<0,05$)

Sonuç: Ameliyat sırasında yüksek inspiratuar oksijen fraksiyonu uygulamasının düşük oksijen fraksiyonuna ile karşılaştırıldığında glikokaliksi koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun, genel bir paradigma değişikliğini gerektirip gerektirmeyeceği ileri çalışmalar ile sınıanmalıdır.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to ventilate the patients undergoing laparoscopic lower abdominal surgery with different inspiratory oxygen fraction and to investigate the effect of this difference on glycocalyx.

Method : This randomized controlled study was performed in patients undergoing laparoscopic lower abdominal surgery after approval of the Ethics Committee and patient consent. Eighty patients with physical status score ASA I-III, body mass index (BMI) $<35 \text{ kg / m}^2$, age range 18-70 were included in the study. Blood samples were taken before induction. After induction, different inspiratory oxygen fractions (Group 1, $\text{FiO}_2 = 0.35$, Group 2, $\text{FiO}_2 = 0.80$) were administered to the randomized two groups. Arterial and venous blood gases were collected 10 minutes after intubation. Systolic, diastolic, mean blood pressure , heart rate , peripheral oxygen saturation , end-tidal CO_2 and PEAK values were recorded during the operation. At the end of the operation, arterial and venous blood were taken from the patients after extubation. Total protein, Syndecan-1, Surfactant protein -A, IMA (ischemia modified albumin), Sialic acid, $\text{TNF-}\alpha$ were analyzed in the serum samples.

Results: A total of 76 patients were evaluated. There was a significant increase in the pre- and post-operative syndecan values in the group with low-inspired oxygen fraction ($p < 0,05$). There was a significant difference between the two groups in favor of the high inspiration oxygen fraction at the end of the operation ($p < 0,05$). There was a significant increase in the surfactant A values before and after the operation in the group with low-inspiring oxygen fraction ($p < 0.05$). A significant difference was found between the two groups in favor of the high inspiration oxygen fraction in the surfactant protein A values

measured at the end of the operation. ($p < 0.05$) There was a significant increase in preoperative and postoperative sialic acid values in the group with low-inspiring oxygen fraction. There was a significant difference between the two groups in favor of high inspiration oxygen fraction at the end of the operation. ($p < 0.05$). The increase in TNF- α values was lower in the low-inspiring oxygen fraction group. There was a significant difference between the two groups in favor of low inspiration oxygen fraction at the end of the operation. ($p < 0.05$)

Conclusion: High inspiratory oxygen fraction application during the operation was found to have a protective effect on glycocalyx compared to the low oxygen fraction. Whether this finding will require a general paradigm shift should be tested with further studies.

GİRİŞ

Doku oksijenasyonunu artırmak ve böylece postoperatif sonucu iyileştirmek için perioperatif yüksek inspirasyon oksijen oranı kullanımına büyük ilgi mevcuttur. Bazı araştırmacılar yüksek inspirasyon oksijen oranı kullanımının cerrahı alan enfeksiyon riskini , bulantı kusmayı azalttığını göstermiştir.^{1,2,3} Bununla beraber yüksek inspirasyon oksijen oranının akciğere hasar riskini vurgulayan araştırmacılar da mevcuttur.⁴ Hastalar için optimal inspirasyon oksijen oranı ile ilgili fikir birliğine varılamamıştır. Reaktif oksijen metabolitlerin oluşturduğu risk belirlenememiştir. Bu çalışmada amaç laparoskopik cerrahilerinde akciğerleri farklı oksijen inspirasyon oranı (FiO₂ 0.35 ve 0.8) ile ventile edip bu farkın akciğer glikokaliksi hasarına etkisini saptamaktır. Bu hasarı tespit etmek için serum örneklerinde : total protein, Sindekan-1, Surfaktan protein -A, İMA (ischemia modified albümin) , Sialik asit , TNF- α düzeyleri ölçülecek. Aynı zamanda arter ve santral ven kan gazı değerlendirilmesi planlanıyor.

GENEL BİLGİLER

GLİKOKALİKS

A. Glikokaliks yapısı

Glikokaliks, proteoglikanlar, glikoproteinler ve çözülebilir proteinlerden oluşan dinamik ve karmaşık bir biyokimyasal yapıdır.⁵⁻⁷ Proteoglikanlar ve glikoproteinler, glikokaliksi endotele tutulmasında görev alır ve çözülebilir bileşenler içeren geniş bir matris oluşturur. Temel olarak sindecanlar ve glipikanların çekirdek protein grupları olan proteoglikanlar, heparan sülfatlar, kondroitin sülfatlar, dermatan sülfatlar ve hiyalüronanlar dahil olmak üzere glikozaminoglikan

(GAG) zincirlerini kolayca bağlar. Heparan sülfatlar, glikokaliks içindeki tüm proteoglikanların% 50 ila% 90'ını oluşturur.⁸ Sülfatlanmamış , kovalent olmayan bağlı hiyaluronanlar , vasküler geçirgenlik ve kayma gerilmesinin arabuluculuğu da dahil olmak üzere glikokaliksin sitozolik yönünü içeren önemli fonksiyonlara katkıda bulunur.⁹ Sindekanlar ve glipikanlar, heparan sülfatın ana protein çekirdek aileleridir. Sindekanlar , sitoskeletonun organizasyonuna yardım ederken, glipikanlar plazma membranına bağlanır. Hiyaluronanlar, CD44 gibi endotel hücre zarı üzerindeki proteinlere bağlanır ve yapısal destek sağlamak üzere glikokaliksi geçer¹⁰. GAG zincirlerinin glikokaliks içindeki kesin sayısı, tipi ve sülfasyon modeli, önemli biyokimyasal heterojenite üreten, fizyolojik (ve patolojik) uyaranlarla kontrol edilir. GAG yan zincirleri çok sayıda ligand bağlanma bölgesi içerir ve bu zincirlerdeki ince değişiklikler, kompozisyon ve fonksiyonda önemli değişikliklere neden olabilir. Hiyaluronik asit negatif yükünü karboksil gruplarından alır ve olağanüstü hidrasyon özellikleri sağlar.

Glikokaliks, endotel yüzey katmanı (endothelial surface layer ESL)⁶ olarak bilinen daha kalın, fizyolojik olarak aktif bir katman oluşturmak için birkaç plazma bileşeni ile (albümin ve orosomukoid) etkileşime girer. ESL birkaç yüz nanometre kalınlığındadır (bazı büyük kan damarlarında 8 µm'ye kadar)¹¹⁻¹³. ESL'nin bütün yapısı, ESL^{6,11} içindeki akan kan ve çözülebilir bileşenler arasındaki arayüzde meydana gelen dinamik bir işlemle (imha ve yeniden sentez) sürekli olarak değişir.

Kırmızı kan hücreleri tarafından sentezlenen çözünür bir sfingolipid olan sfingosin-1-fosfat (SIP), glikokaliks ve hücreler arası bağlantıların bileşimini düzenler. Plazma albümini ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) tarafından verilen SIP, temel yapısal bileşenlerini düzenleyerek glikokaliks hücre iskeletini stabilize eder.

Hyaluronidaz ve matris metaloproteazlar (MMP'lar) gibi bazı enzimler, glikokaliksin¹⁴ bileşen moleküllerini bozar ve ESL'nin biyofiziksel özelliklerinde belirgin değişikliklere neden olur. Bu, ESL'nin tek bir işlevsel varlık olarak önemini vurgulamaktadır. İlginç bir şekilde, bireysel GAG'lerin enzimatik olarak silinmesinden sonra glikokaliks stabilitesini değerlendiren yeni bir çalışma, kalan yapılar üzerinde kararsızlaştırıcı bir etki bulunmadığını, GAG zincirlerinin yapısal stabiliteye aracılık etmede birbirinden bağımsız hareket ettiğini öne sürmektedir¹⁵.

B. FİZYOLOJİK ROL

Fizyolojik koşullarda, endotel glikokaliks, endotel yüzeyini kaplayan adsorbe edilmiş plazma proteinlerine sahip koruyucu bir GAG ve proteoglikan tabakası oluşturur. Vasküler geçirgenliği, pıhtılaşma ve tromboz, endotel hücreleri ve dolaşımdaki kan hücreleri arasındaki etkileşimi düzenler ve vasküler tonu kontrol eden sıvı kayma gerilmesinde bir mekanik sensör olarak görev yapar. Endotel glikokaliksin hacmi ve biyomekaniği iyonik bağlanma, hidrojen bağları ve hidrofobik / hidrofilik etkileşimler ile düzenlenir. Endotel glikokaliksin dökülmesi ve sentezi, enzimler, hormonlar ve akışkan kayma gerilme kuvvetleri tarafından kontrol edilir. Endotelyal glikokaliksin dökülmesi, düzensiz biyomekanik, gelişmiş ödem oluşumu, hücre-hücre duvarı etkileşimi bozukluğu ve sıvı kayma gerilimi duyarlılığının kaybı ile sonuçlanan endotel disfonksiyonuna yol açar.

GLİKOKALİKS HASARI

Sağlam bir glikokaliks, hiçbir şekilde statik bir yapı değildir ve çok sayıda fizyolojik ve patolojik uyarana cevap olarak tutulur. Glikokalikse patolojik hasar, iskemi-reperfüzyon, iltihaplanma, sepsis,

şok, hipervolaemi, hiperglisemi, aşırı kayma stresi ve bypass cerrahisinde meydana gelir. Glikokaliks hasarı, tabakanın çözünmesini tamamlamak için bileşen moleküllerinin nispeten küçük bozulmalarından değişebilir. Herhangi bir hasar, artmış vasküler geçirgenlik ve interstisyel ödem, kayma gerilmesinde zayıf vasküler yanıtlar, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu, değişmiş mikrovasküler reoloji ve protrombotik bir ortam oluşumu gibi olumsuz sonuçlara neden olabilir.

İskemi – reperfüzyon hasarı

İskemi-reperfüzyon (İ / R) yaralanması, doku hasarı ile sonuçlanan glikokaliks'de erken bozulmaya neden olur⁴¹. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu⁴² dahil lokal veya sistemik organ disfonksiyonu, altta yatan mikrovasküler endotel hücre fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkar⁴³.

Sepsis

Sepsisteki inflamatuvar mediatörler inflamasyon, travma ve sepsis sırasında glikokaliks dökülmesine neden olur. Şiddetli sepsis, klinik yönetimdeki ilerlemelere rağmen,% 40 kadar yüksek bir ölüm oranı ile ilişkilidir⁴⁹. Patofizyolojik olaylar arasında kılcal damarlarda kaçak, doku ödemi ve nispi hipovolaemi⁵⁰ bulunur. Proinflamatuvar sitokin TNF, glikokaliksi kesin olarak bozar ve bu, makromoleküllere karşı vasküler geçirgenliğin artmasına neden olur³⁸. İzole gine domuzu kalplerinde, TNF- α 'nin neden olduğu subtotal glikokaliks yıkımının uygulanması, artmış koroner vasküler direnç, doku ödemi, koroner sızıntı, artmış kolloid geçirgenliği ve mast hücre degranülasyonu ile ilişkili bulunmuştur⁵¹. Glikokaliksi bozan diğer inflamatuvar mediatörler arasında C-reaktif protein, adenosin,

bradikinin ve bakteriyel lipopolisakarit bulunur. Glikokaliks hasar gördüğünde, heparan sülfat ve sindekan-1 gibi bileşen moleküllerinin plazma konsantrasyonları artar. Stepan ve arkadaşları, ciddi septik hastalarda ve majör abdominal cerrahiyi takiben glikokaliks atılımını göstermiştir⁴⁹. Ayrıca, sindekan-1'in mutlak plazma seviyesi, septik şok hastalarında sepsisin ciddiyeti, hayatta kalma ve entübasyon gereksinimi ile iyi koreledir^{52,53}. HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombositler) sendromu olan, vasküler sızıntı ve trombosit yapışması ile ilişkili yayılmış bir enflamatuvar hastalık olan hamile kadınlarda, plazma konsantrasyonlarındaki glikokaliks bileşenlerinde önemli artışlar bildirilmiştir⁵⁴.

Hipervolemi

Hipervolemi, endotel glikokaliksin dökülmesine neden olabilir. Pozitif bir sıvı dengesine neden olan liberal perioperatif sıvı uygulaması artmış morbidite ile ilişkilidir⁵⁵. Paradoksal olarak, kolloid çözeltileri (% 5 insan albumin ve % 6 hidroksietyl nişasta) normovolemik hastalarda infüze edildiğinde, kolloidin yaklaşık % 60'ı hemen interstisyel boşluğa geçiş yapar. Akut normovolaemik hemodilüsyon ortamında uygulanan aynı kolloidler neredeyse tamamen intravasküler boşluk içinde kalır^{56,57}. Bu nedenle, intravasküler kompartmanı “aşırı doldurarak” kan kaybını önleyen sıvı ön yükleme önerilmemektedir. Kolloidlerin farklı kaderleri, hipervolemi ve glikokaliks kalınlığı arasındaki ilişki ile açıklanabilir. Atriyal natriüretik peptid (ANP), iki litre kristalloid çözeltisinin hızlı bir şekilde infüzyonunu takiben görülen gibi, hipervolaemi tarafından indüklenen sıvı kayma stresine cevap olarak salınır⁵⁸. ANP'nin mikrovasküler geçirgenliği arttırdığı bilinmektedir, ancak glikokaliks fonksiyonundaki rolü sadece son zamanlarda tanınmıştır. Hayvan

modellerinde, ANP'nin uygulanması, siklik GMP'ye bağılı bir proteolitik yolun aracılık ettiğı bir işlem olan glikokaliksin hızlı bir şekilde dökülmesine neden olur. Bu net sıvı filtrasyonunda bir artışa ve kolloid ekstrasvazasyonuna neden olur⁵⁹. Bir çalışma, fizyolojik konsantrasyonlarda A-, B- ve C tipi natriüretik peptidlerin intrakoroner infüzyonunun, artan vasküler geçirgenlikle ilişkili doza bağılı glikokaliks dökülmesine neden olduğunu göstermiştir⁶⁰. ANP salımı ayrıca hem pompada hem de pompada olmayan CABG cerrahisinde gözlemlenen glikokaliks dökülmesinden de sorumlu olabilir⁶¹.

Kan kaybı

Hemorajik şokun hayvan modelleri glikokaliks dökülmesini göstermiştir^{62,63} ancak bu fenomenin mekanizması bilinmemektedir. Kozar ve arkadaşları, bağırsak mezenterik venüllerinin, sıçanların kan alma ve hipotansiyona maruz kaldıklarında anlamlı glikokaliks hacmini kaybettiğini göstermiştir (90 dakika boyunca ortalama 30 mmHg arter basıncı). Kan basıncı daha sonra plazma kullanılarak (iki saat boyunca ortalama 80 mmHg arteriyel basınç) geri yüklendiğinde, bu değişiklikler kısmen tersine çevrildi (ancak laktatlı Ringer çözeltisi kullanıldığında haric) . Yazarlar, masif kanamada plazma resüsitasyonu ile ilişkili sağkalım yararının, glikokaliksin geri kazanımından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir⁶³. Başka bir hayvan modelinde, kan hacminde% 40'lık bir azalma glikokaliks kalınlığında% 59'luk bir azalmaya neden olmuştur⁶². Bu nedenle, glikokaliks yaralanması, hemorajik şokun temel bir bileşeni olarak görünmektedir.

Hiperglisemi

Hayvan modelleri ve klinik çalışmalardan elde edilen son kanıtlar,

hem akut hem de kronik hipergliseminin glikokaliks hasarına neden olabileceğini göstermektedir. Kardiyovasküler komplikasyonlar diabetes mellitus hastalarında önemli bir mortalite nedenidir⁶⁴, ancak kesin nedensellik ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır. “Steno hipotezi”⁶⁵, diyabetik hastalarda gözlenen yaygın vasküler hasarın gelişiminde heparan sülfatlar için bir rol öne sürdü.

Zuurbier ve arkadaşları, akut hiperglisemiye maruz bırakılan anestezi uygulanmış farelerde glikokaliks geçirgenliğinde sürekli bir artış olduğunu (değişmemiş bir glikokaliks hacmine rağmen)⁶⁶ gösterdi. Nieuwdorp ve arkadaşları, sağlıklı gönüllüleri altı saat 15 mmol / l hiperglisemiye maruz bıraktılar ve kontrollerle karşılaştırıldığında toplam glikokaliks hacminin yaklaşık yarısını kaybetti ve bu, antioksidan N-asetilsisteinin⁴ birlikte infüzyonu ile düzeldi. Her iki çalışmada da, hyaluronanların geçirgenlik bariyerini kritik bir şekilde koruduğu ve akut hiperglisemide korunmasız bir bileşen olduğu sonucuna varılmıştır.

Kronik hiperglisemi ayrıca glikokaliks yaralanması ile de ilişkilidir. Tip 1 diabetes mellitusun glikokaliks üzerindeki etkilerini araştıran bir araştırma, diyabetik hastaların (HbA1c düzeylerinin% 7.0 ve% 9.0 arasındaki), sistemik glikokaliks hacimlerinin, yaşa uygun kontrollerin yaklaşık yarısına sahip olduğunu buldu. Tip 1 diabetes mellitus ve mikroalbuminüri kombinasyonu, bu hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sistemik glikokaliks hacminin dörtte üçünü kaybederken daha yıkıcıydı⁶⁷. Glikokaliks hasarının, diabetes mellitus hastalarında mikroalbuminüriye neden olduğu ileri sürülmüştür^{32,68}. Broekhuizen ve arkadaşları kısa süre önce tip 2 diabetes mellitus hastalarında iki mikro sirkülasyonu incelemiş ve yaşa uygun kontrollere kıyasla glikokaliksin (albümin ekstrasvazasyonu artışı) önemli derecede bozulma olduğunu tespit etmişlerdir⁶⁹.

Yazarlar ayrıca , oral sulodeksidin (heparan ve dermatan sülfat içeren bir glikosaminoglikan) glikokaliks kalınlığını arttırdığını ve bunun glikokaliks yıkımının geri dönüşümlü olduğunu gösterdiğini göstermiştir.

Renal diyaliz hastalarında⁷⁰ , kurucu moleküllerin yüksek plazma seviyelerine sahip bozulmuş bir glikokaliks bulunmuştur. Ayrıca, hem akut hem de kronik hiperglisemi, artmış trombotik olaylarla (birlikte varolan aterosklerozdan bağımsız) ilişkilidir. Bu kısmen trombosit-endotel hücre etkileşimlerinin artmasına neden olan glikokaliks dökülmesinden kaynaklanıyor olabilir⁷¹ .

Hiperglisemi ve glikokaliks bozulmasını bağlayan kesin işlem bilinmemektedir. Son bir gözden geçirme makalesinde, Lemkes ve arkadaşları⁷² , hipergliseminin hem GAG zincirleri üzerinde hem de dolaylı olarak hücre içi yolların aktivasyonu yoluyla dolaylı olarak etkisiyle glikokaliks zarar veren reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açtığını öne sürdü. Güçlü bir antioksidan olan N-asetilsisteinin gözlenen glikokaliks koruyucu etkileri bunu çekici bir hipotez yapar. Hiperglisemi ayrıca GAG zincirlerinin (Steno hipotezinin temeli) sülfatını modüle eder veya çekirdek protein üzerinde mevcut olan GAG zincirlerinin sayısını azaltır. Ek olarak, glikokalikse bağlanan hiyaluronan, hiperglisemik hallerde (plazma glukoz konsantrasyonu > 10 mmol / l) bozulur. Aynı zamanda, hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri (AGE, bir glikoprotein) ile ilişkili enflamatuar mediatörleri artırabilir. Heparin, AGE'nin reseptörlerine bağlanmasını önleyebilir⁷³ .

Yüksek inspiratuar oksijen fraksiyonu

Anestezist kararı ile inspire edilen oksijen fraksiyonu %30 ile %100 arası değişmektedir. Anestezi pratiğindeki değişken oksijen fraksiyonunun kullanılmasının temel sebeplerinden biri, hipokseminin tedavisinde faydalı profili ve olumsuz metabolik ve immünolojik

değişiklikler için zararlı potansiyeli ile bu gazın ikili yapısına bağlıdır. Mitokondride sitokrom oksidaz sistemi tarafından kontrol edilen normal oksidatif hücre metabolizması, oksijen tarafından yakalanan serbest elektronlar üretir.^{74,75} Yüksek inspiratuar oksijen fraksiyonu kullanımı hidrojen peroksitin yanı sıra, süperoksit ve hidroksil radikallerini içeren reaktif oksijen metabolitlerine (ROM) yol açar. Bu ROM'lardan kaynaklanan oksidatif stres, DNA hasarının, mitokondri fonksiyon bozukluğunun ve esas olarak beyni ve akciğer parankimini etkileyen organların hasarlarının ana nedenidir.^{75,76} ROM'un yol açtığı doku hasarına ek olarak, bu kimyasal olarak aktif moleküller bağışıklık sistemi üzerinde çift etkiye sahiptir. ROM bakteri yok edici konak savunma mekanizmalarına katılmaktadır. Fagositik veziküllerin zarında bulunan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz oksijene bağlı bir işlemde süperoksit oluşumunu katalize eder.⁷⁷ Bu süperoksit, hidrojen peroksit indirgenir ve daha sonra miyeloperoksidaz reaksiyonunda bakteriyotoksik hipokloröz asit oluşturmak üzere klorür ile birleştirilir.⁷⁸ Ek olarak, ilave bir yüksek oksijen fraksiyonu, hem in vivo hem de in vitro olarak akciğerlerde proinflatuar sitokin genlerinin ekspresyonunu artırabilir.^{79,80} Bu olaylar alveoler makrofajların fonksiyonunda bir iyileşmeye yol açar.⁷⁹ Öte yandan, hiperoksinin aktin üzerindeki etkileri endotel hücrelerine zarar verir⁸¹ ve makrofaj antibakteriyel fonksiyonunu bozar⁸². Bu etki, fagositoz ve alveolar makrofajların fonksiyonu dahil olmak üzere, çeşitli immünolojik parametreler üzerinde iyi tanımlanmış bir baskılayıcı etkiye sahip olan genel anestezi bağlamında dikkate alınmalıdır.^{79,83,84}

Yüksek inspiratuar oksijen fraksiyonu kullanımı hava yolu kapanmasını ve alveoler çökmesini indükleyerek ventilasyon defektlerini arttırır.⁸⁵ Bu mekanizma, kapiller damarlardaki karışık venöz kanın oksijen intra alveoler parsiyel basıncı ile artan gradyan ile ilgilidir. Bu, oksijenin alveolar-kapiller bariyer boyunca hızlı

difüzyonu ile sonuçlanır, daha sonra alveolar distresi basıncı ve dolayısıyla alveoler çöküşünde kayba neden olur.^{86,87,88} Bu oksijen absorpsiyonlu atelektaz gelişiminin kinetiği esasen uygulama zamanı oksijen absorpsiyon konsantrasyonu ile belirlenir . Akciğer görüntüleme tekniklerinin kullanılmasını içeren önceki birkaç çalışma, klinik olarak önemli alveoler derecesinin alınmadığı alan kalmayana kadar anestezi indüklemesinde sağlanan oksijen (Math Eq) eşliğinden esinlenen fraksiyonunun varlığını kanıtlamıştır.^{85,89,90} % 80'lik Matematik Eşitliği kritik eşiği, alveoler çöküşünün hızlı (dakikalar içinde) gelişmesine yol açmaktadır.^{85,86,87}

Perioperatif hiperoksi, sistemik ve pulmoner dolaşimleri üzerinde farklı etkiler gösterir. Kısa süreli hiperoksi uygulaması, pulmoner vasküler direnci azaltır, böylece bölgesel pulmoner perfüzyonun yeniden dağıtılmasıyla kan hacminin artmasına neden olur.⁹¹ Bu etki, arttırılmış havalandırma-perfüzyon (V / Q) uyumsuzluğu durumunda faydalıdır. Bu fenomen hipoksiemik hastalarda düşük V / Q oranından dolayı özel bir öneme sahiptir.⁹² Buna karşılık, hiperoksi, sistemik arterler üzerinde vazokonstriktif bir etkiye yol açmakta olup, önceden var olan yüksek sistemik damar direnci ve koroner dolaşım bozukluğu olan hastaların yönetiminde özel dikkat gerektirir.^{93,94} Oksijen fraksiyonuna bağlı sistemik damar direncindeki bu artış, hem artmış yük ve hem de preload azalması ile kardiyak verimde azalmaya yol açmaktadır.^{95,96} Bu kardiyovasküler değişiklikler sonucunda, hiperoksijenasyon doku perfüzyonunu azaltabilir ve oksijen taşınımını tehlikeye atar.

Hemoglobin fizyolojik koşullar altında tamamen doygun hale geldiğinden, arteriyel parsiyel oksijen basıncındaki artış (Math Eq) kanın oksijen içeriğini yalnızca marjinal olarak arttırır.⁹⁷ Buna karşın, optimum kardiyak debinin ve hafif hiperkapnik vazodilatasyonun doku oksijenasyonunun iyileştirmesinde daha büyük bir etkisi vardır.⁹⁸ Açıklandığı gibi, hiperoksi, vazokonstriksiyona neden olur ve anemi

varlığında bile mikro dolaşımda kan akışını azaltır.⁹⁹ Buna bağlı olarak, yüksek oksijen fraksiyonu beklenen yararlı etkiyi sağlamak yerine doku oksijenasyonunu tehlikeye atabilir.¹⁰⁰

III. AMAÇ

Bu çalışmada laparoskopik alt batin cerrahisi geçirecek hastaları farklı inspirasyon oksijen fraksiyonu ile ventile edip bu farkın glikokaliks üzerine etkisin araştırılması amaçlanmıştır.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü çalışma Etik Kuruk onayı ve hasta onamı alınarak, laparoskopik alt batin cerrahisi geçiren hastalarda yapıldı. Laparoskopik ameliyatının en az 1,5 saat sürmesi planlanan, Amerikan Anestezistler Birliği ASA'nın tarif ettiği fiziksel durum skoru ASA I-III olan, vücut kütle indeksi (VKİ) $<35 \text{ kg/m}^2$, yaş aralığı 18-70 olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Akciğer hastalığı bulunan, preoperatif $\text{SpO}_2 < 92\%$ olan, $\text{ASA} \geq 4$ veya $\text{VKİ} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olan , yaşı 18den küçük ve ya 70den büyük hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların anestezi indüksiyonu ve idamesi klinik rutinlerimize göre gerçekleştirildi. Buna göre EKG, periferik oksijen satürasyonu (SpO_2), non-invazif kan basıncı monitorize edildi. İndüksiyon öncesi her hastadan kan alındı. İndüksiyon sonrasında invazif arteriyel kan basıncı ve end-tidal karbondioksit (EtCO_2) de monitör izlemine alındı. Anestezi indüksiyonu İV midazolam (0.05 mg/kg), fentanil (2mcg/kg), propofol (2-2.5 mg/kg) ile sağlandı ve trakea İV rokuronyum (0.6 mg/kg) yapılmasını takiben oral yolla kaflı tüple entübe edildi. İndüksiyon başlamasını takiben, içinde grup tayininin bulunduğu kapalı opak zarf açılarak randomizasyon sağlandı. Entübasyon sonrası mekanik ventilasyon volüm kontrollü ventilasyon

(VKV) modunda soluk hacmi 7 mL/kg, PEEP=5 cmH₂O, inspiryum/ekspiryum oranı=1/2 olarak ayarlandı. Solunum sayısı etCO₂ 35-45 aralığında tutulacak şekilde ayarlandı. Anestezi idamesi için remifentanil infüzyonu (0.05-0.2 mg /kg/dak) kullanıldı. Anestezi idamesi için anestetik gaz olarak sevofluran tercih edildi. Entübasyon sonrası zarfla belirlenen inspire oksijen konsantrasyonu ayarlandı. Entübasyondan 10 dakika sonra arter ve ven kan gazları alındı. Ameliyat bitiminde hastalardan ekstübasyon sonrası arter ve venöz kan alındı.

Kaydedilen parametreler:

1. Demografik veriler: Yaş, ağırlık, boy, ASA skoru, ameliyat süresi
2. İndüksiyon öncesi sistolik ,diastolik , ortalama kan basıncı (OKB), kalp tepe atımı (KTA), periferik oksijen satürasyonu (SPO₂)
3. Operasyon sırasında indüksiyon sonrası, 15, 30, 45, 60 , 75ve 90. dakika sistolik , diastolik ,ortalama kan basıncı (OKB), kalp tepe atımı (KTA), periferik oksijen satürasyonu (SPO₂), end-tidal CO₂ (ETCO₂), PEAK değerleri

Arter ve ven kan gazında bakılan parametreler : ph, SO₂ , SO₂ (A-V) PO₂ , PCO₂ ve laktat .

Alınan kan örneklerinde bakılan parametreler : Total protein, Sindekan-1, Surfaktan protein -A, İMA (ischemia modified albümin), Sialik asit , TNF- α .

Hasta takip ve değerlendirme formları Ek 1’de verilmiştir .

İSTATİSTİK :

Sindekan için ortalama 0.05 ng/ml artışı anlamlı kabul edildiğinde , 0.05 anlamlılık düzeyi için , relatif risk 0.35 alındığında 16 hasta sonucuna varıldı. O yüzden her grupta 40 hasta incelenmesine karar verildi. Toplamda 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Çeşitli nedenlerle 4 hasta çalışma dışı bırakıldı (2 hastada VKV modundan BKV moduna geçildiği için, iki hastanın kan örneklerinde hemoliz olduğu için) . Student t testi kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı ve $P < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama ve SD olarak ifade edildi. Hastaların iki grup arası yaşı , ASA skoru , boyu, ağırlığı, operasyon süresi, VKİ ,cinsiyet dağılımı t testi ile değerlendirildi. Hastalara ait sistolik ve diastolik basıç 7 zaman diliminde değerlendirildi . Gruplar arası aynı zaman diliminde analiz yapıldı. Arter ve ven kan gazları indiksiyon sonrası 10 . dakikada ve ekstübasyon sonrası alınarak değerlendirildi.Arter ve ven kan gazında bakılan parametrelerden ph, SO_2 , SO_2 (A-V), PO_2 ve PCO_2 gruplar arası aynı zaman diliminde , laktat ise hem aynı zaman diliminde gruplar arası hem farklı zaman dilimlerinde grup içinde analiz edildi. Her iki gruba ait serum örneklerinde bakılan değerler (Total protein, Sindekan-1, Sürfaktan protein -A, İMA , Sialik asit , $TNF-\alpha$) iki zaman dilimine göre ölçüldü. Her iki grubun değerleri hem gruplar arası aynı zamanda hem aynı grupta farklı zamanlarda analiz edildi.

V. BULGULAR

Çalışmaya 80 hasta alınmış, çeşitli nedenlerle (2 hastada VKV modundan BKV moduna geçildiği için, iki hastanın kan örneklerinde hemoliz olduğu için) 4 hasta çalışma dışı bırakılmıştır . Grup 1’de 39, Grup 2’de 37 hastanın verileri istatistiksel analize dahil edildi.

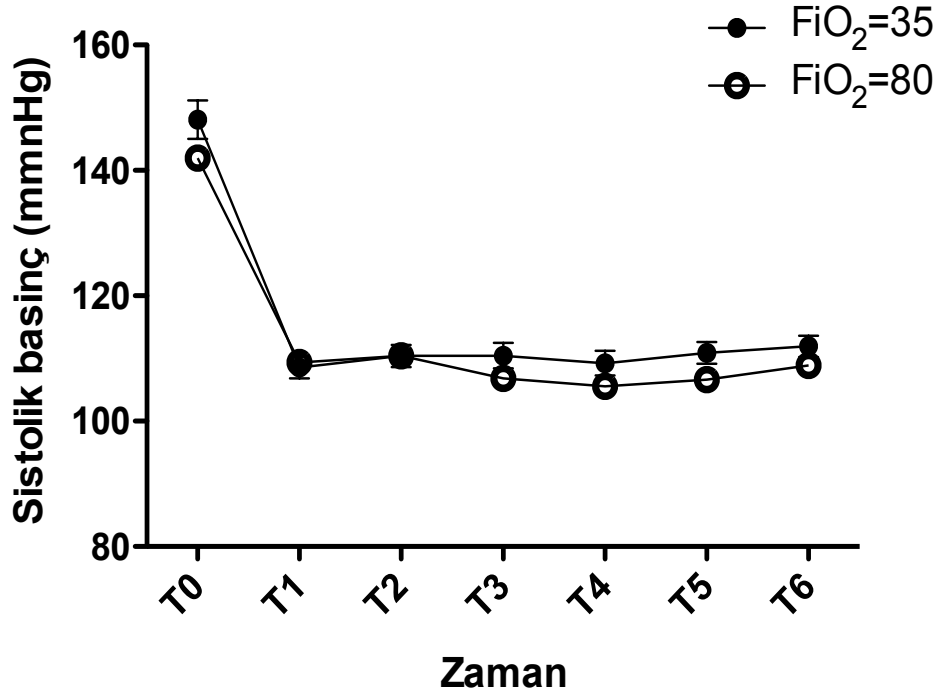
Tablo 1 : Hastalara ait demografik veri setleri

Her iki gruba ait hastaların yaşları , ASA skorları , boy , ağırlık ve VKİ'leri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($P > 0.05$) Operasyon süreleri de her iki grupta benzer bulunmuştur.

	FiO2=35	FiO2=80	P değeri
Yaş (yıl)	47,9 $\pm$ 2,0	48,9 $\pm$ 1,8	0,708
ASA	1,73 $\pm$ 0,08	1,76 $\pm$ 0,08	0,736
Boy (cm)	168,2 $\pm$ 1,2	166,1 $\pm$ 1,3	0,243
Ağırlık (kg)	75,4 $\pm$ 1,5	75,7 $\pm$ 1,9	0,916
VKİ (kg/m ²)	26,7 $\pm$ 0,5	27,4 $\pm$ 0,6	0,353
Op. Süresi (dk)	124,0 $\pm$ 7,3	123,5 $\pm$ 5,8	0,962
Cinsiyet (%E/K)	40/60	34/66	0,603

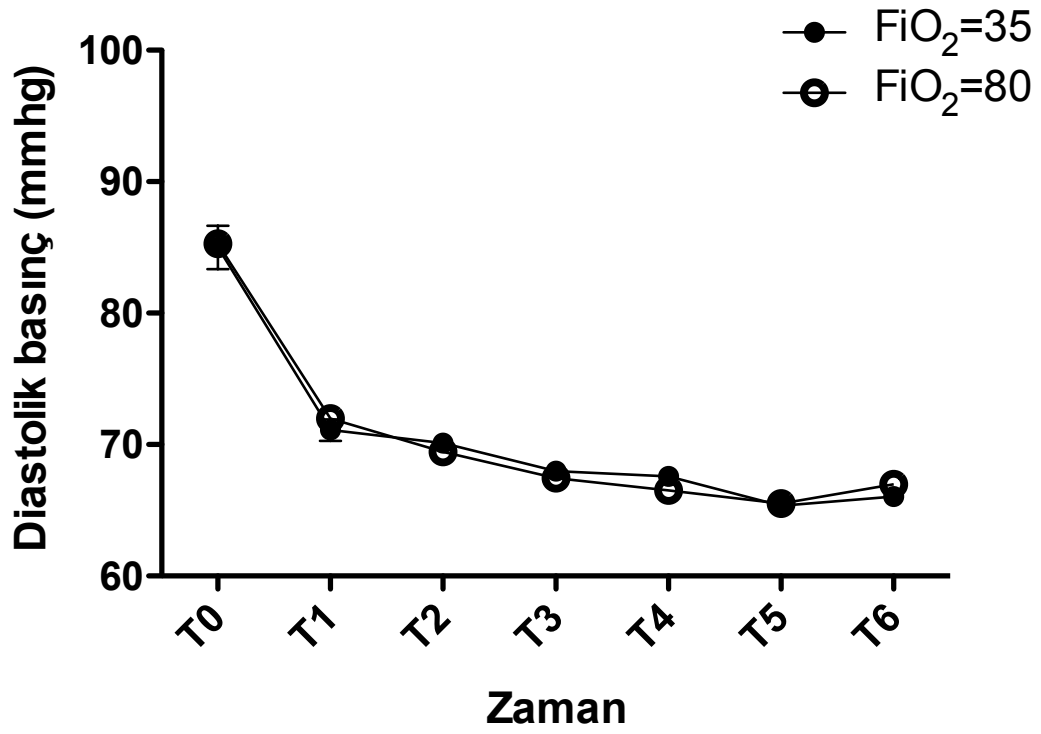
Her iki gruba ait sistolik ve diastolik tansiyon değerleri ölçölmüştür. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır (tablo 2,3)

Tablo 2 : Sistolik tansiyon



	FiO2=35			FiO2=80		
	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
T0	148.077	3.066	39	141.973	3.142	37
T1	108.539	1.680	39	109.351	1.954	37
T2	110.410	1.759	39	110.460	2.359	37
T3	110.462	2.017	39	106.865	3.525	37
T4	109.256	1.977	39	105.541	3.204	37
T5	110.923	1.724	39	106.649	1.788	37
T6	111.949	1.714	39	108.919	1.828	37

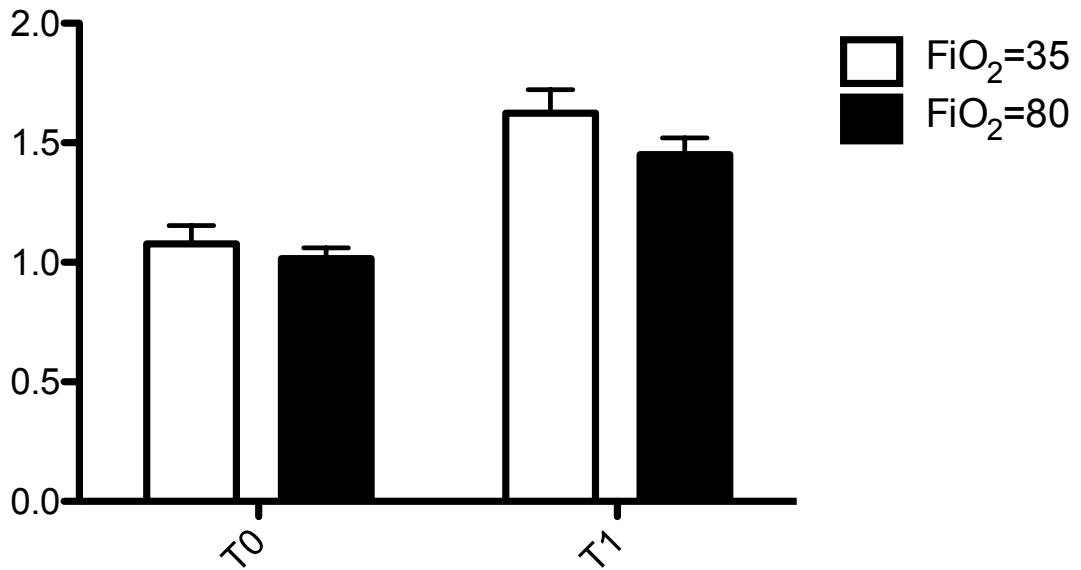
Tablo 3 : Diastolik tansiyon



	FiO2=35			FiO2=80		
	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
T0	85.000	1.656	39	85.270	1.634	37
T1	71.103	0.828	39	71.973	1.200	37
T2	70.128	0.539	39	69.459	0.737	37
T3	67.974	0.293	39	67.459	0.385	37
T4	67.590	0.721	39	66.514	0.804	37
T5	65.333	0.589	39	65.514	0.578	37
T6	66.051	0.599	39	66.973	0.630	37

Her iki gruba ait laktat değerleri kıyaslanmıştır. Her iki grupta ameliyat sonunda anlamlı artış olmakla beraber ($P < 0,001$) gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır.

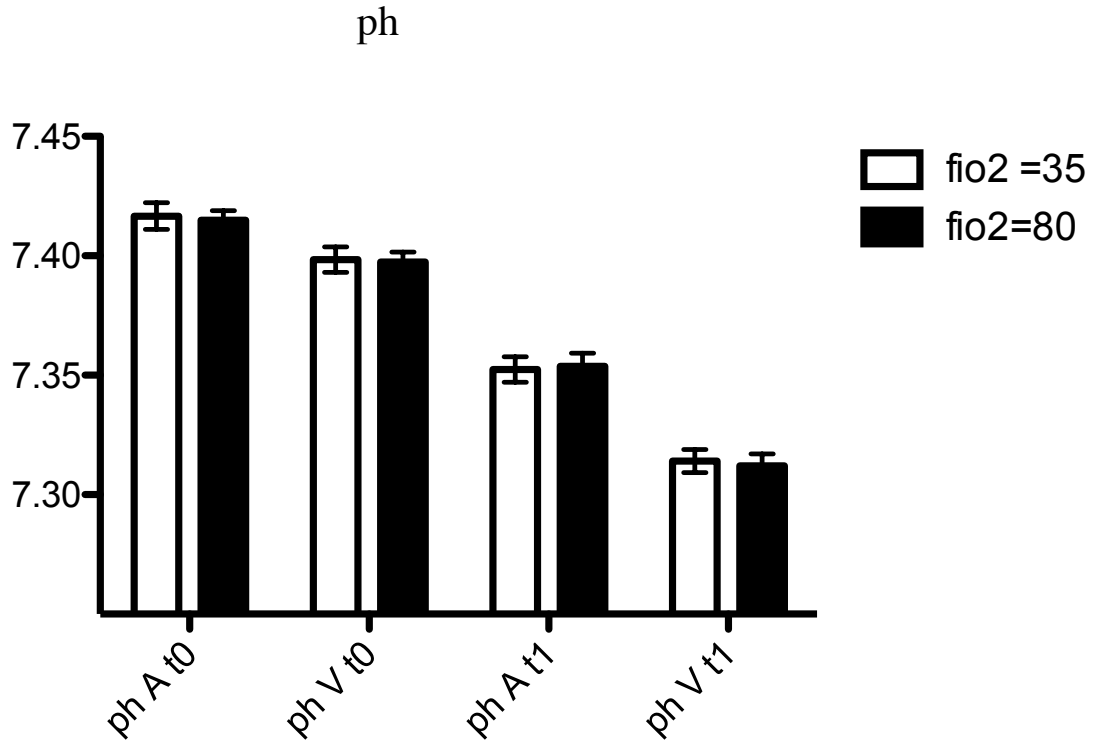
Tablo 4 : Laktat



Laktat	Fio ₂ =35	Fio ₂ =80	P değeri
T0	1,08± 0,08	1,02 ±0,05	0,498
T1	1,63± 0,1	1,45 ±0,07	0,154

Her iki gruba ait ph değerleri kıyaslanmıştır. Her iki grupta t0 ve t1 zamanlarında anlamlı fark olmakla beraber ($P < 0,0001$) gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Tablo 5 : Ph

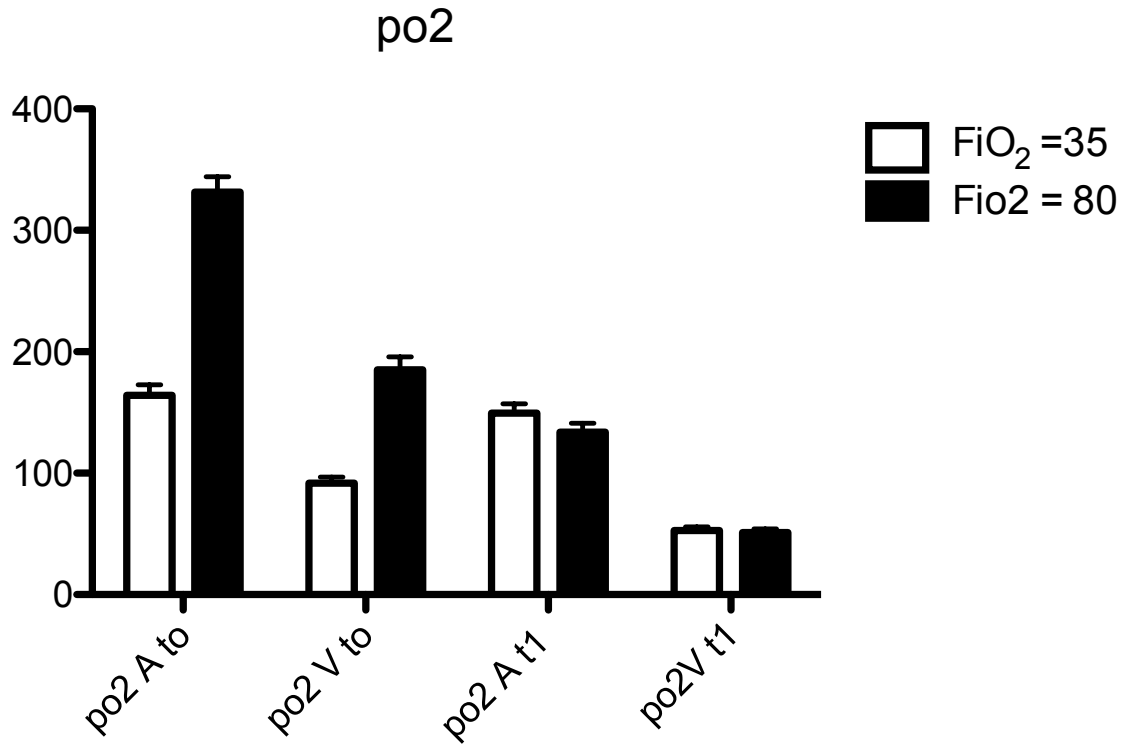


PH	Fio ₂ =35	Fio ₂ =80	P değeri
a t0	7,42 ± 0,01	7,41 ± 0,004	0,796
v t0	7,40 ± 0,01	7,40 ± 0,004	0,881
a t1	7,35 ± 0,01	7,35 ± 0,01	0,867
v t1	7,31 ± 0,01	7,31 ± 0,01	0,777

Her iki gruba ait PO₂ değerleri kıyaslanmıştır. Her iki grupta ameliyatın 10. dakikasında alınmış kan gazında gruplar arasđ anlamlđ fark

($P < 0,001$) bulunmakla birlikte operasyon sonu kan gazında gruplar arasđ anlamlđ farklılık bulunamamıştır.

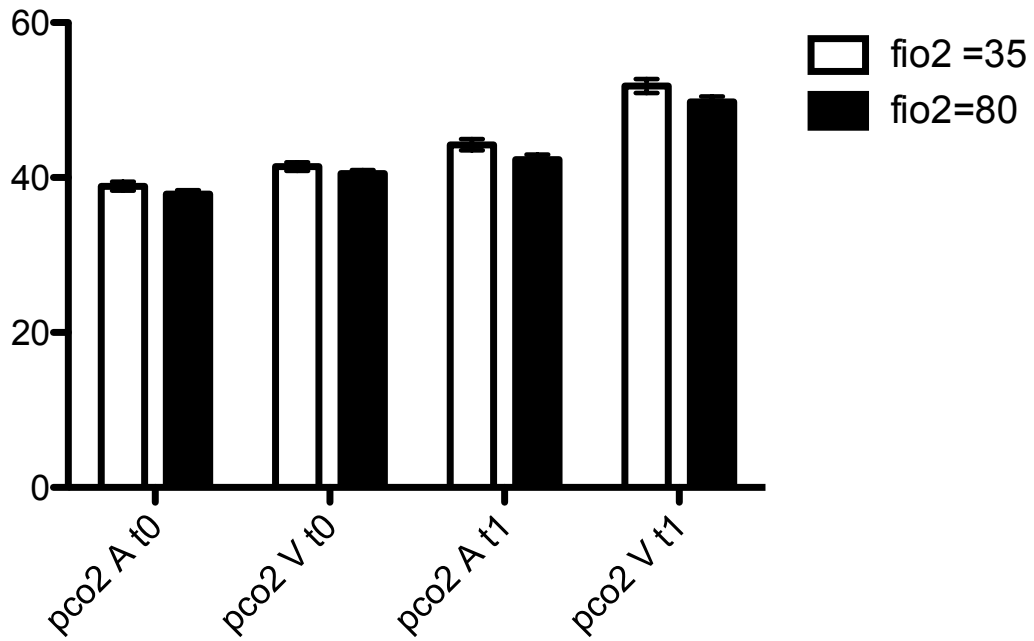
Tablo 6: PO₂



pO ₂	FiO ₂ =35	FiO ₂ =80	p değeri
a to	164,0 ± 8,75	331,5 ± 12,68	0,001***
v t0	92,0 ± 4,98	185,0 ± 10,88	0,001***
a t1	149,6 ± 7,58	133,9 ± 7,25	0,139
v t1	52,9 ± 2,83	51,1 ± 3,12	0,683

Her iki gruba ait PCO₂ değerleri kıyaslanmıştır. Her iki grupta her iki zaman diliminde gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır.

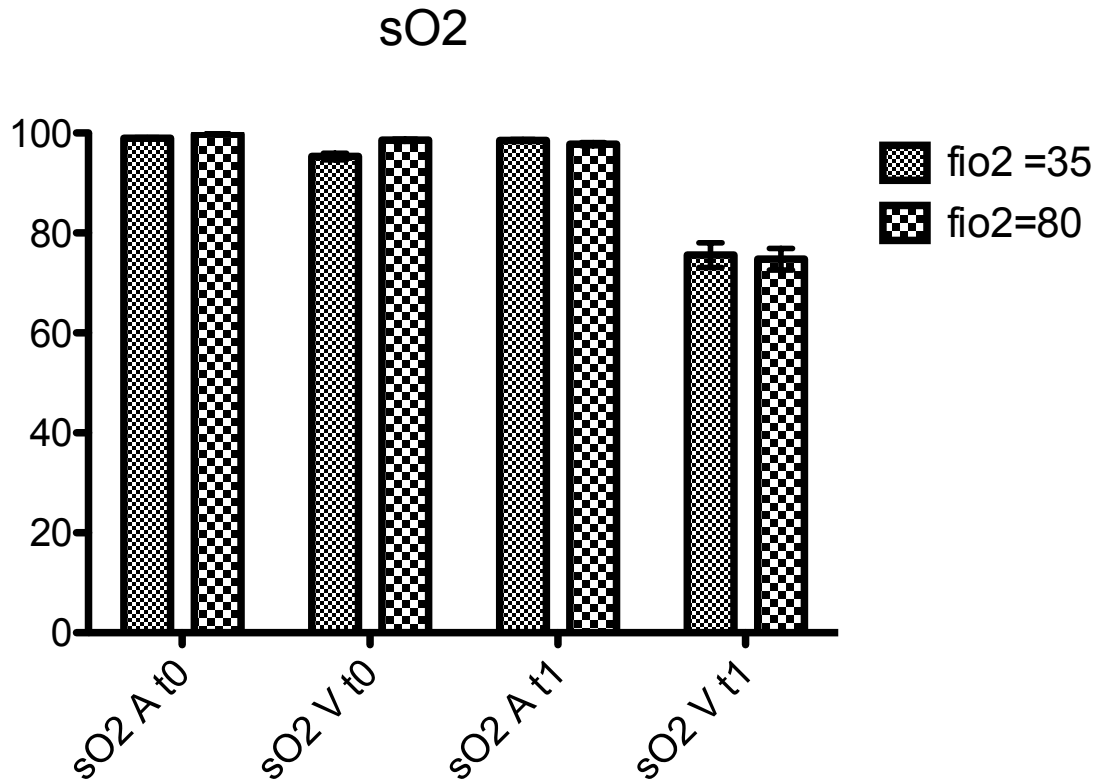
Tablo 7 : PCO₂



PCO ₂	Fio ₂ =35	Fio ₂ =80	p değeri
a to	38,9± 0,58	37,9 ± 0,50	0,186
v t0	41,4 ± 0,55	40,5 ± 0,46	0,210
a t1	44,2 ± 0,71	42,7 ± 0,64	0,053
v t1	51,8 ± 0,91	49,8 ± 0,73	0,082

Her iki gruba ait SO_2 değerleri kıyaslanmıştır. Her iki grupta ameliyatın 10. dakikasında alınmış kan gazında gruplar arası anlamlı fark ($P < 0,0001$) bulunmakla birlikte operasyon sonu kan gazında gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır.

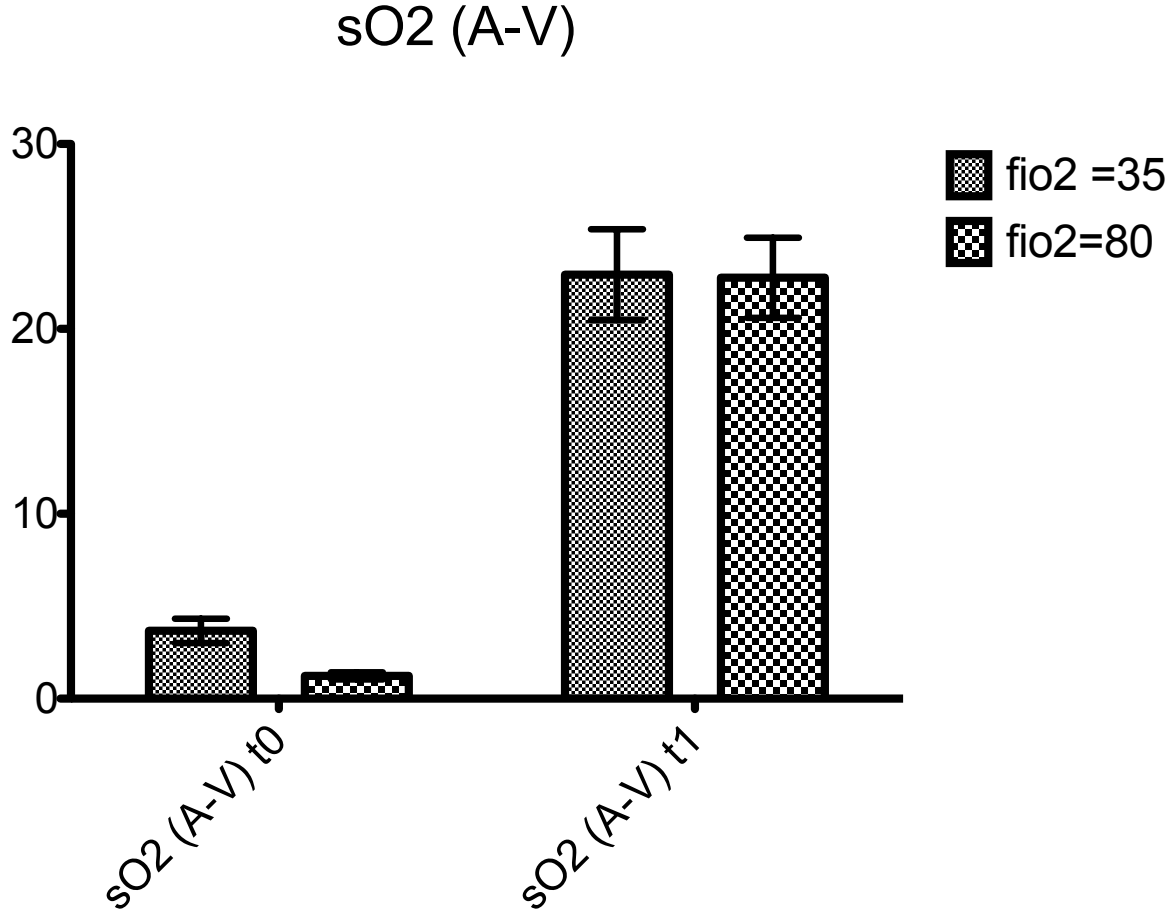
Tablo 8 : SO_2



sO2	FiO2 =35	FiO2 =80	p değeri
A to	98,96 ± 0,13	99,81 ± 0,07	0,0001***
V to	95,31 ± 0,68	98,57 ± 0,20	0,0001***
A t1	98,52 ± 0,21	97,78 ± 0,31	0,052
V t1	75,59 ± 2,49	74,75 ± 2,15	0,801

Her iki gruba ait $SO_2(A-V)$ değerleri kıyaslanmıştır. Gruplar arası ameliyatın 10. dakikasında alınmış kan gazında gruplar arası anlamlı fark ($P < 0,0009$) bulunmakla birlikte operasyon sonu kan gazında gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır.

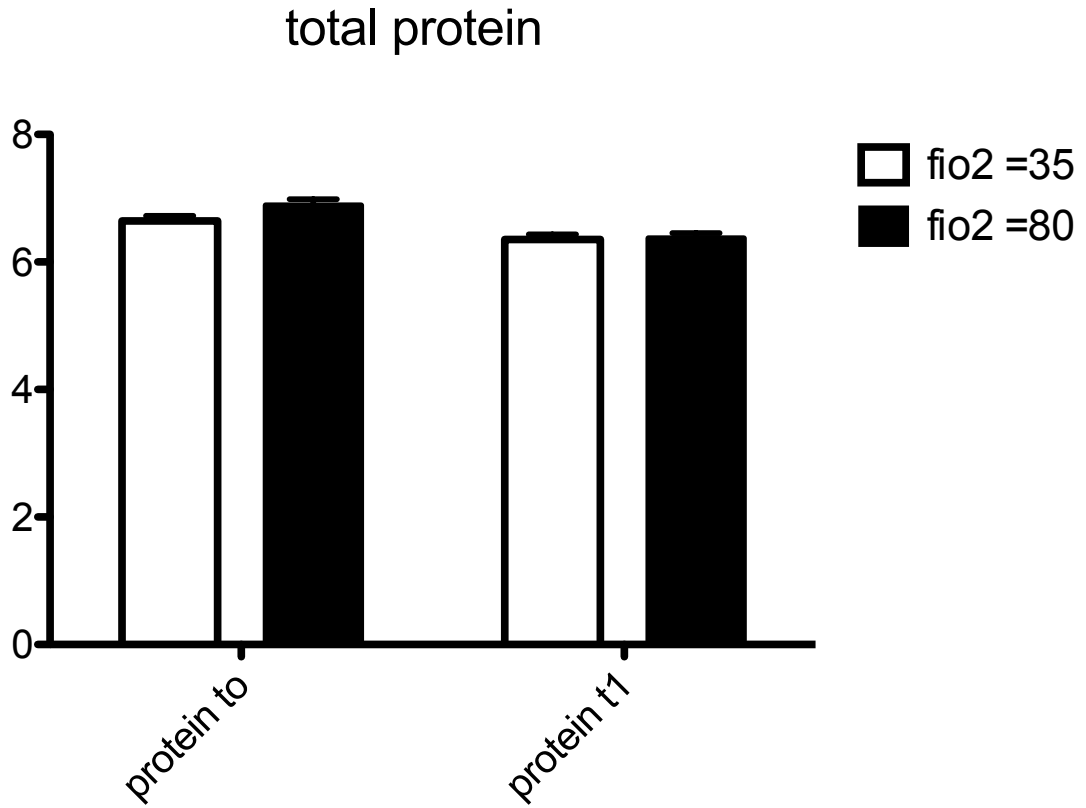
Tablo 9 : $SO_2(A-V)$



	FiO2 =35	FiO =80	p değeri
sO2 (A-V) t0	3,67 $\pm$ 0,66	1,24 $\pm$ 0,19	0,0009***
sO2 (A-V) t1	22,94 $\pm$ 2,46	22,77 $\pm$ 2,16	0,9591

Her iki gruba ait total protein değerleri kıyaslanmıştır. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Tablo 10: Total protein



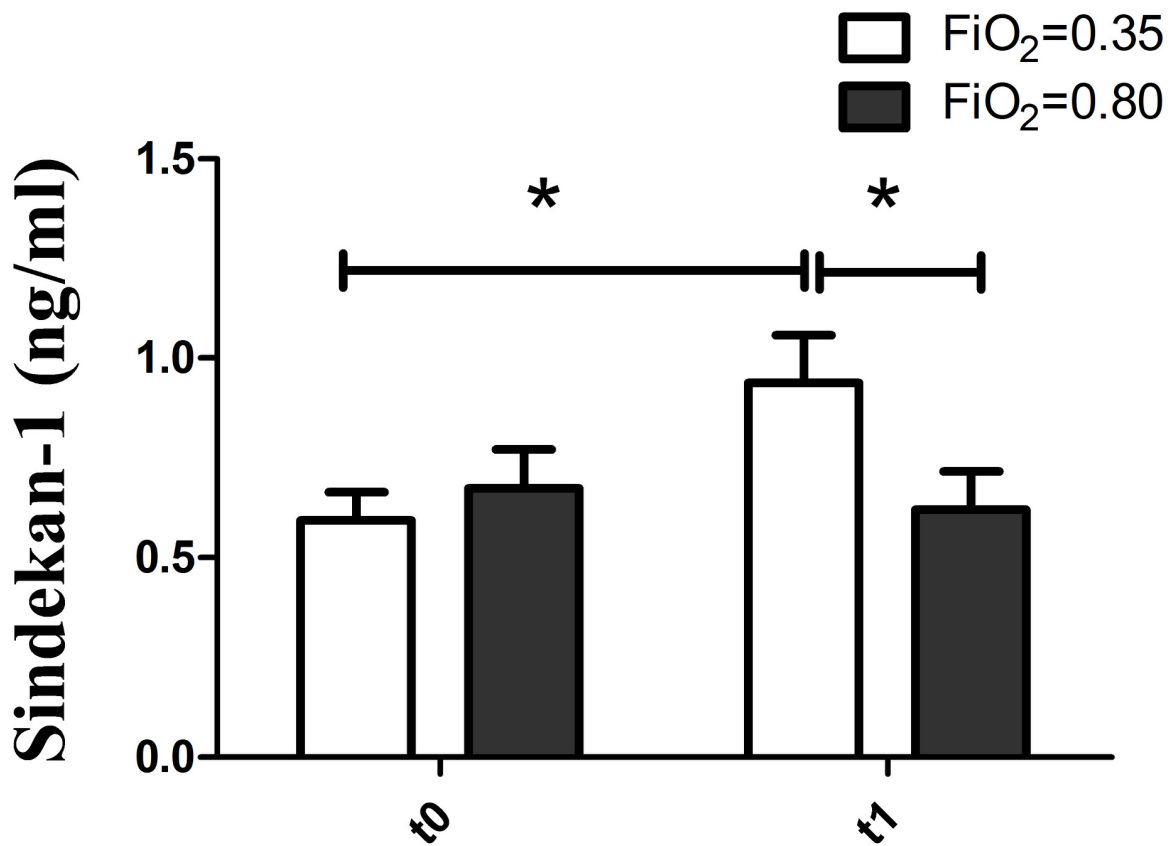
total protein	Fio2 =35	Fio2 =80	p değeri
t0	6,64 ± 0,08	6,86 ± 0,09	0,074
t1	6,35 ± 0,08	6,37 ± 0,08	0,849

Her iki gruba ait sindekan -1 değerleri iki zaman dilimine göre ölçülmüştür. Her iki grubun değerleri hem gruplar arası aynı zamanda hem aynı grupta farklı zamanlarda analiz edilmiştir.

Düşük inspire edilen oksijen fraksiyonu olan grupta operasyon öncesi ve sonrası anlamlı artış görülmüştür. ($p<0,05$)

Operasyon sonu ölçülen sindekan değerlerinde iki grup arası anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0,05$)

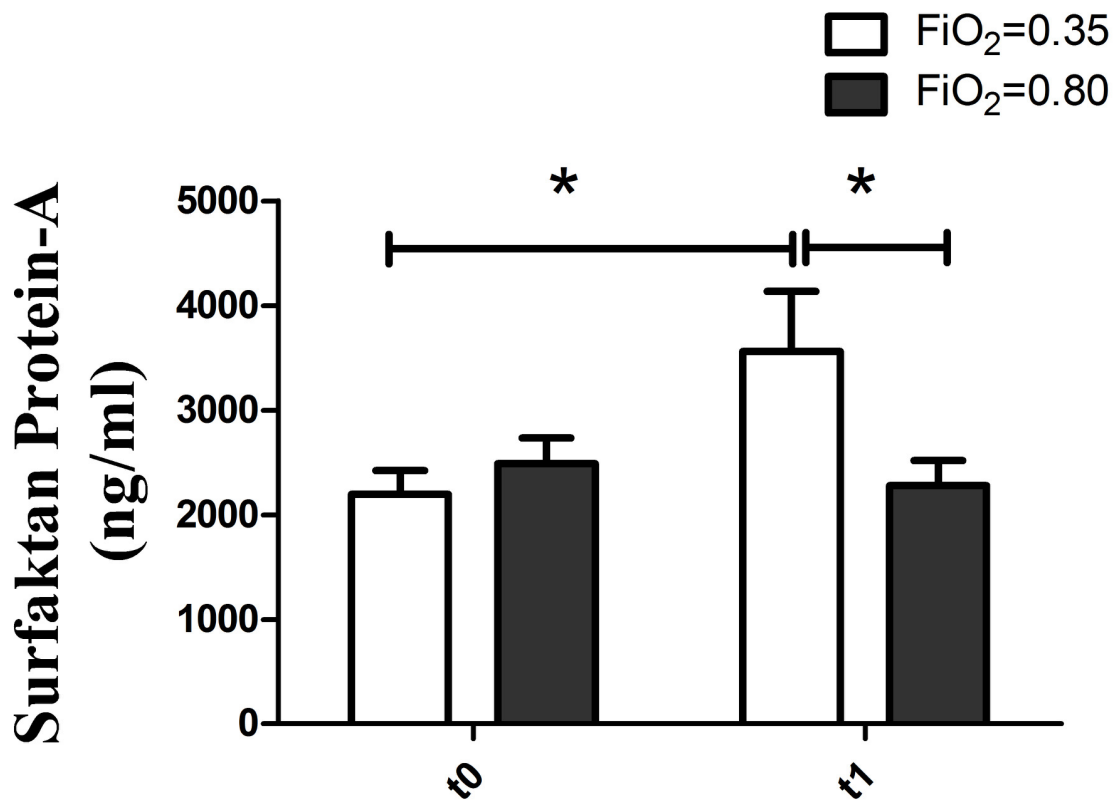
Tablo 11: Sindekan -1



	FiO ₂ =0.35			FiO ₂ =0.80		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N
t0	0.593	0.445	39	0.673	0.595	37
t1	0.938	0.743	39	0.619	0.590	37

Her iki gruba ait Surfaktan protein A değerleri iki zaman dilimine göre llmştr. Her iki grubun değerleri hem gruplar arası aynı zamanda hem aynı grupta farklı zamanlarda analiz edilmiştir. Düşük inspire edilen oksijen fraksiyonu uygulanan grupta operasyon öncesi ve sonrası anlamlı artış görülmüştür. ($p < 0,05$) Operasyon sonu llen Surfaktan protein A değerlerinde iki grup arası anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0,05$)

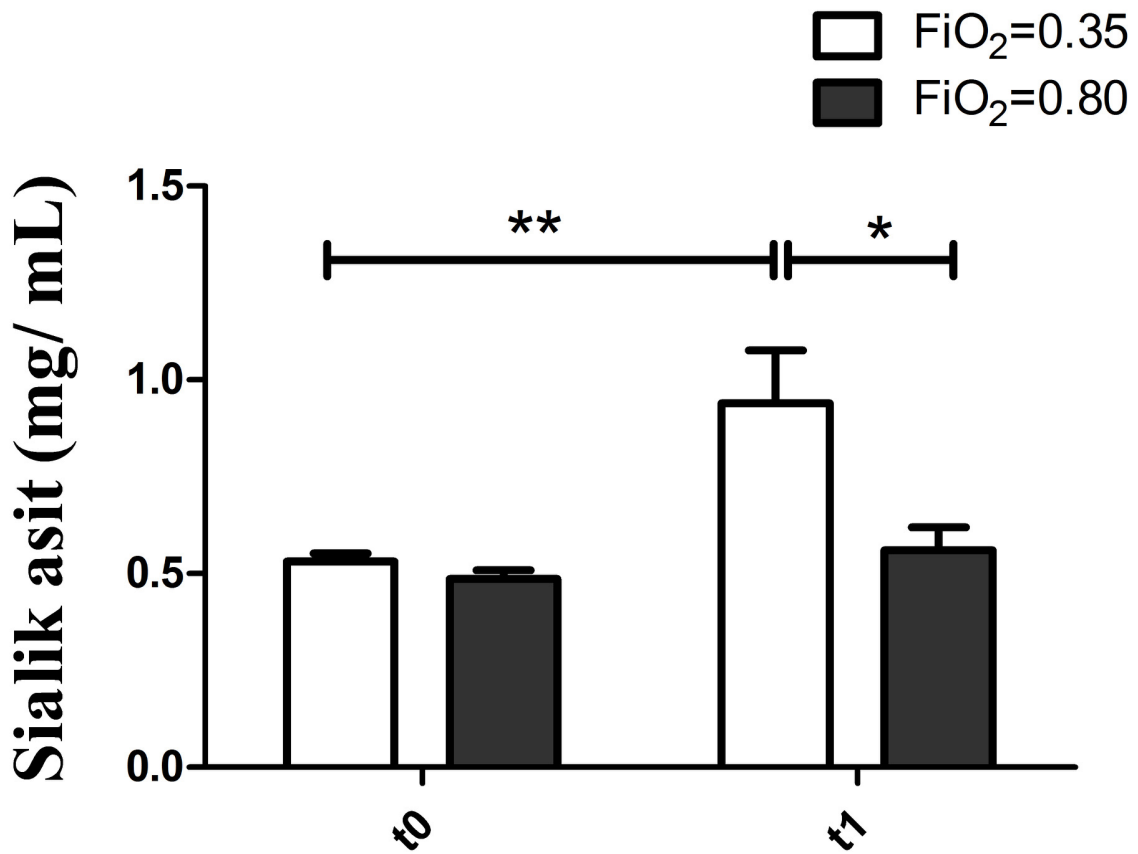
Tablo 12: Surfaktan protein A



	FiO ₂ =0.35			FiO ₂ =0.80		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N
t0	2194.070	1383.815	39	2483.678	1529.148	37
t1	3554.640	3244.728	39	2275.955	1451.868	37

Her iki gruba ait sialik asit değerleri iki zaman dilimine göre llmştr. Her iki grubun değerleri hem gruplar arası aynı zamanda hem aynı grupta farklı zamanlarda analiz edilmiştir. Dştk inspire edilen oksijen fraksiyonu uygulanan grupta operasyon öncesi ve sonrası anlamlı artış görülmüştür. ($p<0,01$)
Operasyon sonu ölçülen sialik asit değerlerinde iki grup arası anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0,05$)

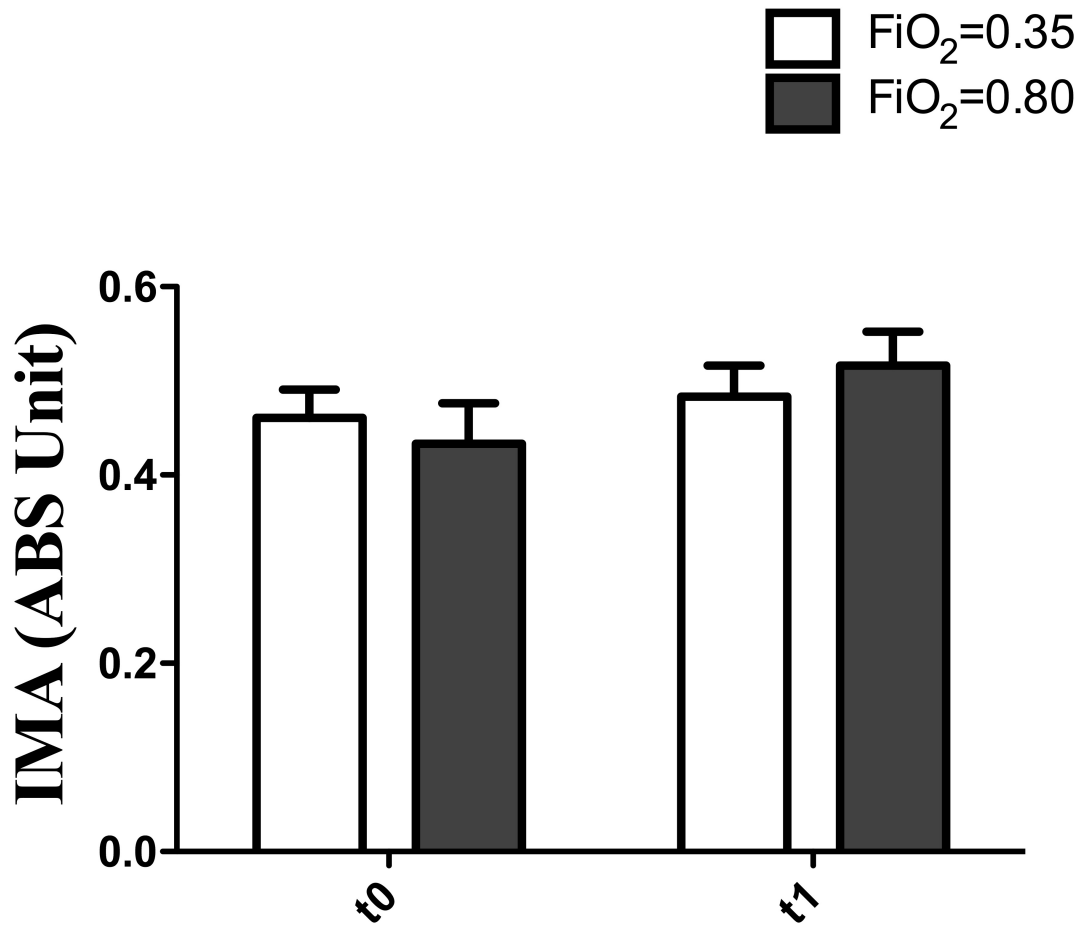
Tablo 13: Sialik asit



	FiO ₂ =0.35			FiO ₂ =0.80		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N
t0	0.532	0.126	39	0.486	0.146	37
t1	0.939	0.885	39	0.560	0.369	37

Her iki gruba ait İMA değerleri iki zaman dilimine göre ölçülmüştür. Her iki grubun değerleri hem gruplar arası aynı zamanda hem aynı grupta farklı zamanlarda analiz edilmiştir. Anlamlı fark bulunamamıştır.

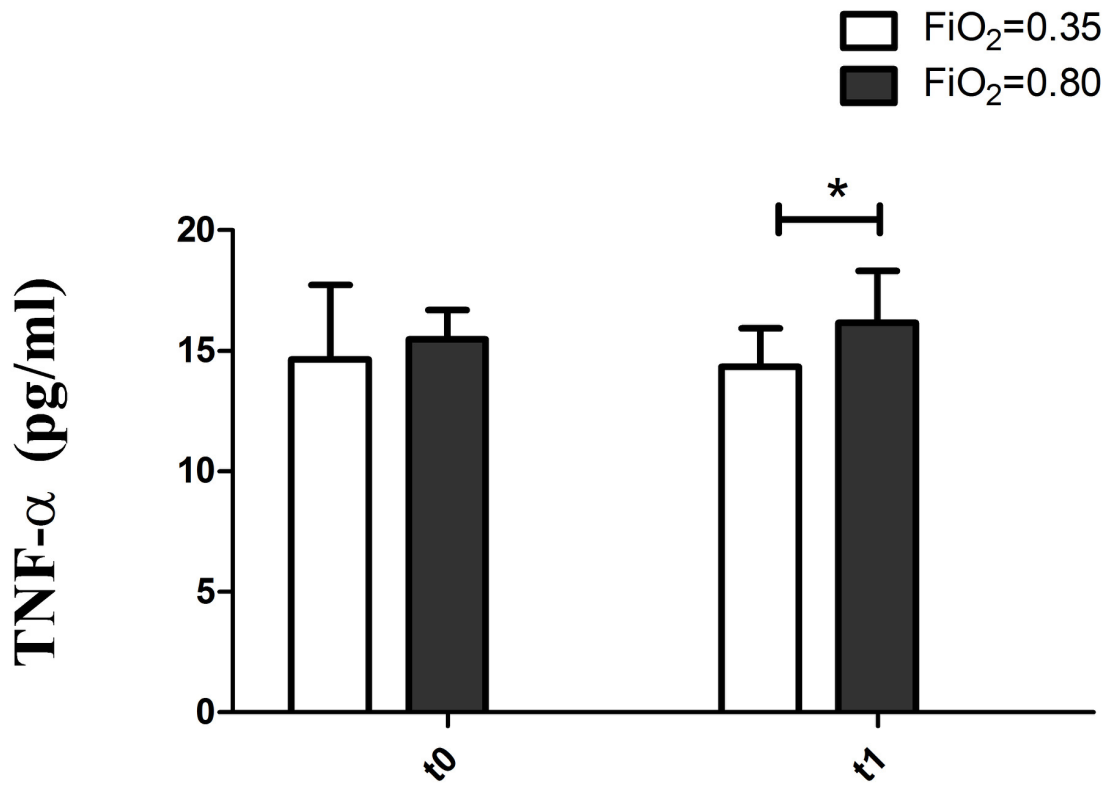
Tablo 13: İMA



	FiO ₂ =0.35			FiO ₂ =0.80		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N
t0	0.461	0.030	39	0.433	0.043	37
t1	0.483	0.033	39	0.516	0.036	37

Her iki gruba ait TNF- α değerleri iki zaman dilimine göre  l  lm  t r. Her iki grubun değerleri hem gruplar arası aynı zamanda hem aynı grupta farklı zamanlarda analiz edilmiştir. Düşük inspire edilen oksijen fraksiyonu uygulanan grupta değerler daha düşük olmuştur. Operasyon sonu  l  len TNF- α değerlerinde iki grup arası anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0,05$)

Tablo 15: TNF- α



	FiO ₂ =0.35			FiO ₂ =0.80		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N
t0	14.643	3.102	39	15.474	1.220	37
t1	14.332	1.591	39	16.150	2.158	37

TARTIŞMA

İki farklı inspiratuar oksijen fraksiyonu (FiO_2) ile uygulanan genel anestezi uygulamasının glikokaliks yıkım ürünleri oluşumuna etkilerini araştıran bu çalışmamızda, $FiO_2 = \% 80$ verilen vakalarda, $FiO_2 = \% 35$ uygulamasına kıyasla, glikokaliks tabakasının daha iyi korunduğu sonucuna varılmıştır.

Gerek anestezi, gerekse yoğun bakım ortamında yapılan yapay solunum uygulamalarında inspiyumdaki oksijen konsantrasyonu yıllardan beri süregelen bir tartışma olmuştur. Genel bilgiler, yapay solunum sırasında en az $\% 35$ oranında oksijen verilmesini önerirken, $\% 80$ 'in üstünde oranlarda “absorpsiyon atelektazisi” nin ortaya çıkabileceği için kaçınılmasını tavsiye etmektedir. Pratik uygulamada, anesteziyologlar $\% 40-50$ arasında FiO_2 oranlarını tercih etmektedirler. Ancak, son 10 yılda içinde ve özellikle de WHO'nun önerilerinden sonra¹⁰¹ daha yüksek oranlarda oksijen kullanımı tartışılmaya başlamıştır. Çalışmalar, farklı oranların avantaj ve dezavantajlarını bildirmişlerdir; ancak glikokaliks üzerine etkiler henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, bu konuyu araştıran ilk çalışma gibi görünmektedir.

Çalışmamıza göreceli olarak en benzer çalışmalardan biri, Schietroma ve arkadaşlarının çalışmasıdır.³ Bu çalışmada, elektif laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda perioperatif yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesinin sistemik inflamatuvar ve immün yanıt üzerine etkisi değerlendirilmiştir. $FiO_2 \%$ 30 ve $\% 80$ oranlarının lökosit, antijen-DR, nötrofil elastaz, interlökin (IL) -1 ve IL-6 ve C-reaktif protein düzeylerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, nötrofil elastaz, IL-1, IL-6 ve C-reaktif protein konsantrasyonları ameliyat sonrası $\% 30 FiO_2$ grubu hastalarda $\% 80 FiO_2$ grubuna kıyasla ($P < 0.05$) daha yüksek tespit edilmiştir.

Ancak, yüksek FiO_2 ile inflamatuvar yanıtın daha fazla artış

gösterdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Fisher ve ark., tek akciğer ventilasyonu olgularında yüksek oranda oksijenin her ne kadar oksijenlenmeyi iyileştirse de, hem ventile edilen, hem de ventile edilmeyen akciğer inflamatuvar ve oksidatif reaksiyonları artırdığını (IL-8, IL-6, TNF- α düzeyleri ile) gösterebilmişlerdir.¹⁰² İnflamasyon medyatörleri ile, glikokaliks yıkım ürünleri, bazı çalışmalarda benzer değişiklikler gösterse de, diğer bazı çalışmalarda ise birbirlerinden bağımsız bir değişim bulunmuştur. İnflamasyon ve glikokaliks hasarının hangi koşullar altında paralel seyrettiği, hangi koşullarda birbirlerinden bağımsız olduğu henüz açıklığa kavuşamamıştır. Bizim çalışmamız, yüksek FiO₂'nin glikokaliks için koruyucu olduğu bulgusunu ortaya koymuştur; bu koruyuculuğun inflamasyon yanıtı ile birlikte olup olmadığı ileri çalışmalarda araştırılacaktır.

Yüksek FiO₂ uygulamasını savunan yazarların gerekçeleri arasında, oksijen rezervini yükseltme, yara iyileşmesini iyileştirme/hızlandırma (ki bu WHO tarafından da belirtilen nedendir) ve perioperatif taşikardi ve postoperatif bulantı ve kusma insidansını azaltma bulunmaktadır.¹⁰³ Ancak, hiperoksinin periferik vazokonstriksiyona ve kalp debisinde azalmaya yol açtığı , ve bu nedenle söz konusu muhtemel etkilerinin açıklaması olarak düşünülen “doku oksijenlenmesinde artma” beklentisinin de karşılanamadığı da ileri sürülmektedir.¹⁰⁰

Anestezi sırasında yüksek FiO₂ uygulaması, özellikle anestezi indüksiyonunda entübasyona kadar geçen süre içinde saturasyonun düşmesini önlemek amacıyla fonksiyonel rezidüel kapasitenin oksijen ile doldurulması için önerilmiştir. Ancak Edmark ve ark., tam da bu nedenle uygulanan yüksek oksijenin bu kadar kısa süre içinde bile, akciğer ciddi oranda atelektaziye yol açtığının göstermişlerdir.¹⁰⁶ Çalışmada, FiO₂, % 100 yerine % 80 olarak uygulanırsa, atelektatik alanda yine de artış olsa bile, bunun kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir.

Aynı yıllarda yapılan önemli çalışmalarda, FiO₂= % 80 ile cerrahi yara

enfeksiyonlarında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. ^{105,106} Benzer sonuçlar bildiren çalışmalar nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü WHO, mümkün olabildiğince ameliyat sırasında ve sonrasında % 80’lik FiO₂ uygulamasını, cerrahi yara enfeksiyonlarında olumlu etkileri olabileceğı nedeniyle tavsiye etmiştir. ¹⁰¹ Oysa, benzer protokoller ile yapılan pek çok büyük çalışma, % 80 ve % 30 FiO₂ oranları arasında cerrahi yara enfeksiyonu iyileşmesi açısından fark bulamamıştır. Bu çalışmalar arasında en önemlilerinden biri PROXI çalışması ve bu çalışmanın post-hoc araştırmalarıdır. ¹⁰⁷

İki sene süre ile Danimarka’da 14 hastanede akut veya elektif laparotomi uygulanan 1400 hastada yapılan randomize klinik çalışmada ameliyat sonrası 14 gün içerisinde cerrahi alan enfeksiyonu birincil çıktı kabul edilmiş; ikincil sonuçlar atelektazi, zatürree, solunum yetmezliği ve mortaliteyi içermiştir. Sonuçta, gerek cerrahi alan enfeksiyonu sıklığında, gerekse solunumsal komplikasyonlar ve diğer advers olay sıklığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Öte yandan, hiperoksi ve akciğer hasarı arasında bir ilişki olduğı, pek çok çalışma ve derlemede gösterilmiştir. ^{108,109} Bu çalışma ve derlemelerde, hiperoksinin zararlı etkileri şu olası yollar ile açıklanmıştır:

- Serbest oksijen radikallerinin yüksek miktarda oluşumu
- İnflamasyon ve oksidatif reaksiyonda artış
- Apoptozis
- Doku oksijenlenmesinde paradoksal olarak bozulma (vazokonstriksiyon ve kalp debisinde azalmaya bağlı)

Ancak bu derlemeler de, bazı sınırlamaların altını çizmiştir:

1. Konu ile ilgili insan çalışmaları halen çok sınırlıdır ve bir çıkarım yapılacabilecek kadar çok kanıt oluşamamıştır.
2. Bazı medyatörlerdeki artış ile postoperatif dönem kliniğı arasındaki ilişki, her zaman birebir eşleşmemektedir.

3. Bazı çalışmalarda bulguları, hiperoksi ile ilgili bir neden-sonuç ilişkisine bağlamak mümkün olamayabilir.
4. Hiperoksinin olumlu veya olumsuz bir etkisi olmadığını gösteren ve hatta bazen hiperoksinin olumlu sonuçları olabileceğini bildiren çalışmalar göz ardı edilmemelidir.

Bizim çalışmamızda araştırdığımız glikokaliks hasarı, hiperoksinin nasıl etkilediği henüz tam olarak bilinemeyen bir parametredir. Glikokaliks tabakasının, aşırı sıvı verilmesi, enfeksiyon, travma, zararlı ventilasyon gibi uygulamalar ile hasarlanabileceği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. İlginç olarak, bu cins “travma” ların birden fazlası bir arada olduğunda, ortaya çıkan hasar daha da artmaktadır (“multipl hit” fenomeni). Ameliyatın başlı başına bir “hit” olduğu kabul edilecek olursa, bunun ötesinde yapılacak her yaklaşımın glikokaliks tabakasında ciddi hasarlar yaratabileceği düşünülmelidir. Bu bağlamda, normalde zararlı bir etkisi olmayabileceği beklenen anestezi ajanlarının bile farklı ölçülerde glikokaliks hasarına yol açabileceği de gösterilmiştir.^{110,111}

Çalışmamız bu bakımdan cerrahi uygulanan hastalarda, glikokaliks hasarının hiperoksi ile etkilenmesini araştırmış ve hiperoksinin glikokaliksi koruyucu etkisi olduğu sonucuna ulaşmıştır. Klinik bir çalışma olduğu için, bu bulguyu açıklayabilecek kesin bir sebep ortaya konabilir görünmemektedir. Speküle edilecek olursa, plazmada çözünmüş durumdaki oksijen basıncının, ameliyat nedeniyle ilk “hit” i yaşamış olan glikokaliksi koruduğunu, çünkü bu durumda glikokaliksin oksijen ihtiyacının daha artmış olduğu düşünülebilir. Bu spekülasyonu sınamak için, ameliyat gibi bir “ön travma” yaşamayan bireylerde hiperoksinin benzer bir etki gösterip göstermeyeceği araştırılabilir.

Keza, ameliyat sonunda glikokaliksde meydana gelen bu değişik oranlı yıkımın, inflamasyon medyatörleri, postoperatif komplikasyonlar gibi diğer parametrelere etkisi de araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, ameliyat sırasında $FiO_2 = \% 80$ uygulanmasının, $FiO_2 = \% 35$ ile karşılaştırıldığında glikokaliksi koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun, genel bir paradigma değişikliğini gerektirip gerektirmeyeceği ileri çalışmalar ile sınanmalıdır.



REFERANSLAR

1. Perioperative use of oxygen : variabilites across age / W.Habre¹ , F. Petak / British Journal of Anaesthesia (2014) 113 (suppl_2): ii26-ii36.
2. High-concentration supplemental perioperative oxygen and surgical site infection following elective colorectal surgery for rectal cancer: a prospective, randomized, double-blind, controlled, single-site trial. Schietroma M¹, Cecilia EM¹, Sista F¹, Carlei F¹, Pessia B², Amicucci G¹. /Am J Surg. 2014 Nov;208(5):719-26
3. The Effects of High-Concentration Oxygen on Inflammatory Markers in Laparoscopic Cholecystectomy : A Randomized Controlled Trial. Schietroma M¹, Colozzi S, Pessia B, Carlei F, Amicucci G/ Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2017 Apr;27(2):83-89
4. The influence of perioperative oxygen concentration on postoperative lung function in moderately obese adults.Zorembo M¹, Dette F, Hunecke T, Braunecker S, Wulf H./ Eur J Anaesthesiol. 2010 Jun;27(6):501-7.
5. Lennon FE, Singleton PA. Hyaluronan regulation of vascular integrity. Am J Cardiovasc Dis 2011; 1:200-213
6. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. Ann Biomed Eng 2012; 40:828-839
7. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. Handb Exp Pharmacol 2006; :1-40
8. Chappell D, Jacob M, Paul O, Rehm M, Welsch U, Stoeckelhuber M et al. The glycocalyx of the human umbilical vein endothelial cell: an impressive structure ex vivo but not in culture. Circ Res 2009; 104:1313-1317
9. Potter DR, Damiano ER. The hydrodynamically relevant endothelial cell glycocalyx observed in vivo is absent in vitro. Circ Res 2008; 102:770-776

10. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inhibition of glycan shedding and leukocyte-endothelial adhesion in postcapillary venules by suppression of matrixmetalloprotease activity with doxycycline. *Microcirculation* 2009; 16:657-666
11. Zeng Y, Ebong EE, Fu BM, Tarbell JM. The structural stability of the endothelial glycocalyx after enzymatic removal of glycosaminoglycans. *PLoS One* 2012; 7:43168
12. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; 19:312-326
13. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol* 2004; 557:889-907
14. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 2004; 557:704
15. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87:198-210
16. Adamson RH. Permeability of frog mesenteric capillaries after partial pronase digestion of the endothelial glycocalyx. *J Physiol* 1990; 428:1-13
17. Huxley VH, Williams DA. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:1177-1185
18. Jeansson M, Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:111-116
19. Rehm M, Zahler S, Lotsch M, Welsch U, Conzen P, Jacob M et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 2004; 100:1211-1223

20. Lieleg O, Baumgartel RM, Bausch AR. Selective filtering of particles by the extracellular matrix: an electrostatic bandpass. *Biophys J* 2009; 97:1569-1577
21. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 2007; 73:575-586
22. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic Res Cardiol* 2010; 105:687-701
23. Tarbell JM. Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis. *Annu Rev Biomed Eng* 2003; 5:79-118
24. Noble MI, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *QJM* 2008; 101:513-518
25. Miranda CH, de Carvalho Borges M, Schmidt A, Marin-Neto JA, Pazin-Filho A. Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2016; 247:184-188
26. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250:1145-1149
27. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H, Cowin SC. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:7988-7995
28. Drake-Holland AJ, Noble MI. Update on the important new drug target in cardiovascular medicine—the vascular glycocalyx. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2012; 12:76-81
29. Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JA et al. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol Heart Circ*

Physiol 2003; 285:722-726

30. Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, Pang Z, Dull RO, Tarbell JM. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circ Res* 2003; 93:136-142
31. Pahakis MY, Kosky JR, Dull RO, Tarbell JM. The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355:228-233
32. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346:425-434
33. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101:1500-1502
34. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:2815-2823
35. Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. *Ann Biomed Eng* 2012; 40:840-848
36. Iigo Y, Suematsu M, Higashida T, Oheda J, Matsumoto K, Wakabayashi Y et al. Constitutive expression of ICAM-1 in rat microvascular systems analyzed by laser confocal microscopy. *Am J Physiol* 1997; 273:138-147
37. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Ann Vasc Surg* 2005; 19:572-584
38. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190:255-266
39. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology* 2007; 107:776-784

40. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:1672-1680
41. Reffellmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006; 101:359-372
42. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Rehm M, Welsch U, Conzen P et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc Res* 2009; 83:388-396
43. Bruegger D, Rehm M, Jacob M, Chappell D, Stoeckelhuber M, Welsch U et al. Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care* 2008; 12:R73
44. Bruegger D, Rehm M, Abicht J, Paul JO, Stoeckelhuber M, Pfirrmann M et al. Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:1445-1447
45. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalix. *J Surg Res* 2011; 165:136-141
46. Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Anaesthesiol* 2009; 22:155-162
47. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, Briegel J, Welsch U et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol* 2009; 104:78-89
48. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock:

relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock* 2008; 30:623-627

49. Puskarich MA, Cornelius DC, Tharp J, Nandi U, Jones AE. Plasma syndecan-1 levels identify a cohort of patients with severe sepsis at high risk for intubation after large-volume intravenous fluid resuscitation. *J Crit Care* 2016; 36:125-129
50. Hofmann-Kiefer KF, Knabl J, Martinoff N, Schiessl B, Conzen P, Rehm M et al. Increased serum concentrations of circulating glycocalyx components in HELLP syndrome compared to healthy pregnancy: an observational study. *Reprod Sci* 2013; 20:318-325
51. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth* 2012; 109:69-79
52. Rehm M, Orth VH, Kreimeier U, Thiel M, Mayer S, Brechtelsbauer H et al. Changes in blood volume during acute normovolemic hemodilution with 5% albumin or 6% hydroxyethylstarch and intraoperative retransfusion. *Anaesthesist* 2001; 50:569-579
53. Rehm M, Haller M, Orth V, Kreimeier U, Jacob M, Dressel H et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology* 200;95:849-56
54. Kamp-Jensen M, Olesen KL, Bach V, Schutten HJ, Engquist A. Changes in serum electrolyte and atrial natriuretic peptide concentrations, acid-base and haemodynamic status after rapid infusion of isotonic saline and Ringer lactate solution in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1990; 64:606-610
55. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, Becker BF. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1993-1999

56. Jacob M, Saller T, Chappell D, Rehm M, Welsch U, Becker BF. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol* 2013; 108:347
57. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, Rehm M, Vogeser M et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol* 2011; 106:1111-1121
58. Torres Filho I, Torres LN, Sondeen JL, Polykratis IA, Dubick MA. In vivo evaluation of venular glycocalyx during hemorrhagic shock in rats using intravital microscopy. *Microvasc Res* 2013; 85:128-133
59. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg* 2011; 112:1289-1295
60. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 Suppl 2:S14-21
61. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32:219-226
62. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol* 2005; 99:1471-1476
63. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JA, Ince C et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55:1127-1132
64. Singh A, Friden V, Dasgupta I, Foster RR, Welsh GI, Tooke JE et al. High glucose causes dysfunction of the human glomerular

endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Renal Physiol* 201;300:40-48

65. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53:2646-2655
66. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1900-1908
67. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JC, Hoekstra JB. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? . *J Thromb Haemost* 2010; 8:1663-1669
68. Lemkes BA, Nieuwdorp M, Hoekstra JB, Holleman F. The glycocalyx and cardiovascular disease in diabetes: should we judge the endothelium by its cover? *Diabetes Technol Ther* 2012; 14 Suppl 1:3-10
69. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53:2646-2655
70. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1900-1908
71. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JC, Hoekstra JB. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? . *J Thromb Haemost* 2010; 8:1663-1669
72. Lemkes BA, Nieuwdorp M, Hoekstra JB, Holleman F. The glycocalyx and cardiovascular disease in diabetes: should we judge the endothelium by its cover? *Diabetes Technol Ther* 2012; 14 Suppl 1:3-10
73. Han J, Mandal AK, Hiebert LM. Endothelial cell injury by high

- glucose and heparanase is prevented by insulin, heparin and basic fibroblast growth factor. *Cardiovasc Diabet* 2005; 4:12
74. McCord, JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. 2000; 108: 652–659
 75. Auten, RL and Davis, JM. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr Res*. 2009; 66: 121–127
 76. Andreoli, TE. Free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. 2000; 108: 650–651
 77. Babior, BM, Lambeth, JD, and Nauseef, W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2002; 397: 342–344
 78. Furtmuller, PG, Burner, U, and Obinger, C. Reaction of myeloperoxidase compound I with chloride, bromide, iodide, and thiocyanate. *Biochemistry*. 1998; 37: 17923–17930
 79. Kotani, N, Hashimoto, H, Sessler, DI et al. Supplemental intraoperative oxygen augments antimicrobial and proinflammatory responses of alveolar macrophages. *Anesthesiology*. 2000; 93: 15–25
 80. Qadan, M, Battista, C, Gardner, SA, Anderson, G, Akca, O, and Polk, HC Jr. Oxygen and surgical site infection: a study of underlying immunologic mechanisms. *Anesthesiology*. 2010; 113: 369–377
 81. Phillips, PG, Higgins, PJ, Malik, AB, and Tsan, MF. Effect of hyperoxia on the cytoarchitecture of cultured endothelial cells. *Am J Pathol*. 1988; 132: 59–72
 82. O'Reilly, PJ, Hickman-Davis, JM, Davis, IC, and Matalon, S. Hyperoxia impairs antibacterial function of macrophages through effects on actin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003; 28: 443–450
 83. Kotani, N, Lin, CY, Wang, JS et al. Loss of alveolar macrophages during anesthesia and operation in humans. *Anesth Analg*. 1995; 81: 1255–1262

84. Kabon, B and Kurz, A. Optimal perioperative oxygen administration. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19: 11–18
85. Magnusson, L and Spahn, DR. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003; 91: 61–72
86. Lumb, AB. Just a little oxygen to breathe as you go off to sleep...is it always a good idea?. *Br J Anaesth.* 2007; 99: 769–771
87. Joyce, CJ and Williams, AB. Kinetics of absorption atelectasis during anesthesia: a mathematical model. *J Appl Physiol* (1985). 1999; 86: 1116–1125
88. Dantzker, DR, Wagner, PD, and West, JB. Proceedings: Instability of poorly ventilated lung units during oxygen breathing. *J Physiol.* 1974; 242: 72P
89. Rothen, HU, Sporre, B, Engberg, G, Wegenius, G, Hogman, M, and Hedenstierna, G. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology.* 1995; 82: 832–842
90. Rothen, HU, Sporre, B, Engberg, G, Wegenius, G, Reber, A, and Hedenstierna, G. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet.* 1995; 345: 1387–1391
91. Ley, S, Puderbach, M, Risse, F et al. Impact of oxygen inhalation on the pulmonary circulation: assessment by magnetic resonance (MR)-perfusion and MR-flow measurements. *Invest Radiol.* 2007;42: 283–290
92. Lumb, AB and Walton, LJ. Perioperative oxygen toxicity. *Anesthesiol Clin.* 2012; 30: 591–605
93. McNulty, PH, Robertson, BJ, Tulli, MA et al. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol* (1985). 2007; 102: 2040–2045

94. Haque, WA, Boehmer, J, Clemson, BS, Leuenberger, UA, Silber, DH, and Sinoway, LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 353–357
95. Bak, Z, Sjoberg, F, Rousseau, A, Steinvall, I, and Janerot-Sjoberg, B. Human cardiovascular dose-response to supplemental oxygen. *Acta Physiol (Oxf).* 2007; 191: 15–24
96. Anderson, KJ, Harten, JM, Booth, MG et al. The cardiovascular effects of normobaric hyperoxia in patients with heart rate fixed by permanent pacemaker. *Anaesthesia.* 2010; 65: 167–171
97. Lumb, AB. *Nunn's Applied Respiratory Physiology.* Churchill Livingstone, New York; 2010
98. Akca, O, Liem, E, Suleman, MI, Doufas, AG, Galandiuk, S, and Sessler, DI. Effect of intra-operative end-tidal carbon dioxide partial pressure on tissue oxygenation. *Anaesthesia.* 2003; 58: 536–542
99. Messmer, C, Cabrales, P, and Intaglietta, M. Effects of acute anemia and hyperoxia on oxygen distribution. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 737: 213–218
100. Rousseau, A, Bak, Z, Janerot-Sjoberg, B, and Sjoberg, F. Acute hyperoxaemia-induced effects on regional blood flow, oxygen consumption and central circulation in man. *Acta Physiol Scand.* 2005;183: 231–240
101. Wenk M, Van Aken H, Zarbock A . The New World Health Organization Recommendations on Perioperative Administration of Oxygen to Prevent Surgical Site Infections: A Dangerous Reductionist Approach? *Anesth Analg.* 2017 Aug;125(2):682-687
102. Olivant Fisher A, Husain K, Wolfson MR, Hubert TL, Rodriguez E, Shaffer TH, Theroux MC. Hyperoxia during one lung ventilation: inflammatory and oxidative responses. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Oct;47(10):979-86

103. Zoremba M, Dette F, Hunecke T, Braunecker S, Wulf H.
The influence of perioperative oxygen concentration on postoperative lung function in moderately obese adults. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Jun;27(6):501-7
104. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G.
Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98:28–33.
105. Akça O, Podolsky A, Eisenhuber E, Panzer O, Hetz H, Lampl K, Lackner F, Wittman K, Grabenwoeger F, Kurz A, Schultz A-M, Negishi C, Sessler D: Comparable postoperative pulmonary atelectasis in patients given 30% or 80% oxygen during and 2 hours after colon resection. *Anesthesiology* 1999; 91: 991
106. Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI; Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):161-7.
107. Effect of High Perioperative Oxygen Fraction on Surgical Site Infection and Pulmonary Complications After Abdominal Surgery The PROXI Randomized Clinical Trial. Meyhoff CS¹, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Hogdall C, Lundvall L, Svendsen PE, Mollerup H, Lunn TH, Simonsen I, Martinsen KR, Pulawska T, Bundgaard L, Bugge L, Hansen EG, Riber C, Gocht-Jensen P, Walker LR, Bendtsen A, Johansson G, Skovgaard N, Helto K, Poukinski A, Korshin A, Walli A, Bulut M, Carlsson PS, Rodt SA, Lundbech LB, Rask H, Buch N, Perdawid SK, Reza J, Jensen KV, Carlsen CG, Jensen FS, Rasmussen LS; PROXI Trial Group. *JAMA.* 2009 Oct 14;302(14):1543-50.
108. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E, van Westerloo DJ. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care.* 2015 Aug 17;19:284

109. Lumb AB, Walton LJ. Perioperative oxygen toxicity.
Anaesthesiol Clin. 2012 Dec;30(4):591-605
110. Sánchez-Pedrosa G, Vara Ameigeiras E, Casanova Barea J, Rancan L, Simón Adiego CM, Garutti Martinez I .
Role of surgical manipulation in lung inflammatory response in a model of lungresection surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Dec 1;27(6):870-877
111. Kim HJ, Kim E, Baek SH, Kim HY, Kim JY, Park J, Choi EJ.
Sevoflurane did not show better protective effect on endothelial glycocalyx layer compared to propofol during lung resection surgery with one lung ventilation. J Thorac Dis.2018 Mar;10(3):1468-1475

EK-1

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

Perioperatif Farklı Oksijen İnspirasyon Oranının Akciğer Hasarına Etkisi

HASTANIN ADI SOYADI:

PROTOKOL NUMARASI:

YAŞ :

CİNSİYYET:

ASA :

BOY:

KİLO:

OPERASYON İSMİ :

OPERASYON SÜRESİ:

UYGULANAN FiO2 :

	0dk	15	30	45	60	75	90	105	120
TA									
OAB									
KTA									
SPO2									
EtCO2									
Fr									
Peak									

İLETİŞİM NUMARASI :