

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

**PROPOFOL VE DESFLURANIN TEK AKCİĞER VENTİLASYONU
YAPILAN HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE İSKEMİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZDEN DAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. CENGİZ BEKİR DEMİREL

ANKARA

MAYIS 2012

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

PROPOFOL VE DESFLURANIN TEK AKCİĞER
VENTİLASYONU YAPILAN HASTALARDA OKSİDATİF
STRES VE İSKEMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZDEN DAŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. CENGİZ BEKİR DEMİREL

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2010-95 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

MAYIS 2012

TEZ TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi Dr. Özden Daş **“Propofol ve Desfluranın Tek Akciğer
Ventilasyonu Yapılan Hastalarda Oksidatif Stres ve İskemi Üzerine Etkisinin
Karşılaştırılması”** konulu uzmanlık tezi anabilim dalımızda incelendiğinde 2
sayfa giriş, 23 sayfa genel bilgiler, 6 sayfa gereç ve yöntem, 16 sayfa bulgular, 10
sayfa tartışma, sonuç ve 1 sayfa özetten oluştuğu saptanmıştır.

Adı geçen araştırma görevlisi tarafından hazırlanan ve 30/4/2012 tarihinde teslim
edilen, aşağıda adı yazılan tez değerlendirme jüri üyeleri tarafından incelenerek
oy birliği ile **“uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.”**

BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Prof. Dr. Ömer KURTİPEK

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Doç. Dr. Cengiz Bekir DEMİREL

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Tez Danışmanı

İÇİNDEKİLER

Tez Tutanağı	i
İçindekiler.....	ii
Simge ve Kısaltmalar.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Genel Anestezi.....	3
2.2. Genel Anestezi Yöntemleri.....	3
2.3. Propofol.....	4
2.4. Desfluran.....	13
2.5. Serbest Radikaller.....	16
2.5.1. Malondialdehit.....	20
2.6. Serbest Oksijen Radikallerine Karsı Koruyucu Sistemler.....	20
2.6.1. Superoksid Dismutaz.....	21
2.6.2. Katalaz.....	22
2.6.3. Glutasyon S tranferaz.....	22

2.7.	İskemi Modifiye Albumin.....	22
3.	GEREÇ VE BULGULAR.....	26
4.	BULGULAR.....	32
5.	TARTIŞMA.....	50
6.	SONUÇ.....	61
7.	KAYNAKLAR	62
8.	ÖZET.....	78
9.	SUMMARY.....	81
10.	ETİK KURUL ONAYI.....	84
11.	ÖZGEÇMİŞ	87

SİMGELER ve KISALTMALAR

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BNP: Brain natriüretik peptit

KAT: Katalaz

CO: Karbonmonoksit

Cu: Bakır

DDT: Dithiothreitol

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asidik asit

HPV: Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

GABA A: Gama amino butirik asit-A

GSH-PX: Glutatyon Peroksidaz

GST: Gutatyon S-transferaz

İKB: İntrakraniyal basınç

İMA: İskemi modifiye albumin

İSA: İnsan serum albümini

LPO: Lipit peroksidasyonu

MAK: Minimum alveolar konsantrasyon

MDA: Malondialdehit

NMDA: N-metil-D-aspartat

NAC: N asetil sistein

OAB: Ortalama arteriyel basınç

PRIS: Propofol infüzyon sendromu

SOD: Süperoksid dismutaz

SOR: Serbest oksijen radikalleri

SSS: Santral sinir sistemi

TAV: Tek akciğer ventilasyonu

TBARS: Tiobarbitirik asit reaktif substans

TEP: 1,1,3,3-Tetraethoxypropane

TİVA: Total intravenöz anestezi

Zn: Çinko

1.GİRİŞ

Çift lümenli bronş içi tüp kullanılarak tek akciğer ventilasyonu uygulaması akciğer ve toraks ameliyatlarında yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu teknik ile akciğerler izole edilerek; üst akciğerden gelen kan ve enfekte materyalin alt akciğere bulaşması engellenir. Üst akciğerin havaya açılıp söndürülmesi ile hareketsiz ve rahat bir cerrahi saha sağlanır. Bu avantajlara karşın tek akciğer ventilasyonu, ameliyat sırasında ventile edilmeyen üst akciğerdeki şant miktarının artarak ventilasyon/perfüzyon dengesinin büyük ölçüde değişmesine ve arteriyel hipoksemiye neden olabilir.

Kollabe olan akciğerin yeniden ekspansiyonu ve havayoluna oksijenin yeniden geçmesiyle pulmoner vasküler vazodilatasyon meydana gelir. Uzamış iskemi dönemlerinden sonra doku reperfüzyonu ve oksijenin iskemik alana hızlı girişi, hücrelerde serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin üretimine neden olur. SOR, malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına neden olabilir.

Hücrelerin normal fonksiyonları sırasında açığa çıkan ve doğal antioksidan sistemleriyle yok edilen SOR, vücutta oksidatif bir denge halindedir. Bu oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, bu bileşiklerin zararlı etkilerinden korunmuş olur. Süperoksit dismutaz (SOD), Glutatyon S-tranferaz (GST) ve Katalaz (KAT) kanda ölçülebilen antioksidan enzimlerdir.

İskemi modifiye albüminin (İMA) iskemik olaylar sonucu yükseldiği, literatürde belirtilmiştir. İskemik bir olay sonucu albümin yapısı değişmekte, bakır, kobalt ve nikel gibi ağır metalleri bağlama kapasitesi azalmaktadır. Bu mekanizmaya dayanan (albüminin kobalt bağlamasındaki azalma) ölçüm tekniği ile, iskemik olaylar sonucu artan yapısı değişmiş albümin belirlenebilmektedir.

Çalışmamızda desfluran ve propofolün tek akciğer ventilasyonu yapılan hastalarda oksidatif stres üzerine etkisini antioksidan enzimlerden SOD, GST, KAT, lipit peroksidasyon ürünlerinden MDA ile ve iskemi üzerine etkisini de İMA ile değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Genel Anestezi

Genel anestezi, basit olarak algılama ve davranışlarda gelişen geçici değişiklikler olarak tanımlanabilir. Verilen ilaçların etkisi ile yaşamsal fonksiyonlarda önemli bir değişiklik oluşmadan gelişen geçici bilinç kaybı, geçici his kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bu durum genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde (SSS) yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, sırasıyla bazal gangliyonlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezlerdeki depresyonunun sonucudur. Bilinç kaybı, reflekslerin azalması ile birlikte kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponentidir. (1,2)

2.2 Genel Anestezi Yöntemleri

Birçok ilaç tek başına veya kombine olarak, anestezi sağlamak için intravenöz olarak kullanılmaktadır. Barbitüratlar (tiyopental), benzodiazepinler (midazolam, diazepam), propofol, etomidat, ketamin, opioid analjezikler ve nöroleptikler intravenöz kullanılan ajanlardır (3).

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

intravenöz anestezide en sık kullanılan ajanlar; propofol, opioidler ve benzodiazepinlerdir. Propofol, hızlı indüksiyon, uyanma ve derlenme sağladığından TİVA’da sık kullanılan ajanlardan biridir (4-6).

Günümüzde inhalasyon anesteziikleri genel anestezi uygulamasında en yaygın kullanılan ajanlardır. İnspire edilen oksijene volatil anesteziğin küçük bir oranda eklenmesi bile bilinç kaybı ve amneziye neden olur (4-7). Erişkinlerde cerrahi girişimlerde uygulanan en popüler inhalasyon ajanları sevofluran, desfluran ve izofluran iken, pediatrik hastalarda sevoflurandır (4-8).

2.3.Propofol

Fenol deriveleri ve hipnotik etkileri ile ilgili çalışmalar sonucunda bulunan propofol, 1977’de Kay ve Rolly tarafından ilk kez anestezi indüksiyonunda kullanılmıştır (6). Propofol anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon amacı ile kullanılan kısa etkili bir intravenöz ajandır (7).

Propofol, 2,6 diizopropilfenol, iki izopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşan ve alkil fenol grubunda yer alan moleküldür (8). Alkil fenoller, oda ısısında yağ konumunda iken aköz solusyonlarda çözünmezler, ancak lipid solüsyonlarda yüksek çözünürlükleri vardır. Suda çözünmeyen bir ajan olması nedeniyle ilk kullanıma girdiğinde %6’lık Cremophor EL solüsyonu içinde %1 oranında formüle edilmiştir. Bu formülün kullanımı sırasında histamin salınımına bağlı olarak sık anafilaktoid reaksiyonların görülmesi nedeni ile terk

edilmiş, 1984'te Glen ve Hunter tarafından günümüzde kullanılan emülsiyon formu hazırlanmıştır (6).

Propofol; %10 soya fasülyesi yağı, %2,25 gliserol, %1,2 saf yumurta fosfotidi ile bakteri üremesini geciktiren %0,005'lik disodyum edetat veya %0,025 sodyum metabisülfitten oluşur (8). Bu formulasyon izotonik yapıda nötral pH'ya sahip (pH=7), sudaki pKa değeri 11 ve görüntüsü süt beyazı rengindedir. Oda ısısında stabil kalır ve ışığa duyarlı değildir (6). Propofolün ek olarak orta ve uzun zincirli yağ asitleri içeren bir formu da vardır (6). Propofolün yağdaki yüksek çözünürlüğü kan-beyin bariyerini kolay aşmasına ve etkisinin hızlı başlamasına neden olur. Propofolün 2,0-2,5 mg/kg'lık dozu bir kol beyin zamanında bilinç kaybına neden olur. Bu dozun etkisi 3-10 dakika sürer (9,10). Çözücüdeki değişiklikler propofolde bozulmaya farmakokinetik etkilerinde değişikliğe yol açtığından dilüe solüsyonlarının hazırlanması gerektiği durumlarda uyumluluk açısından sadece %5 dekstroz ile seyreltilmelidir (6). Propofol bakteri ve mantar hücreleri için besin ortamı oluşturabildiğinden, uygulanması sırasında aseptik kurallarına çok dikkat edilmesi gereklidir (11).

Propofolün %50-70'i karaciğerde sitokrom p450 enzim sisteminde, glukronid ve sülfat ile konjugasyona uğrayarak böbrekler tarafından atılabilen suda çözünebilir bileşiklere dönüştürülür. Propofolün %1'i idrarla değişmeden ve %2'si feçesle atılır. Propofolün metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir (6).

Propofolün total vücut klirensi, hepatik kan akımından daha hızlı olur, bu da karaciğer enzimleri ile metabolizmaya ek olarak başka metabolizmaların da eliminasyonda etkili olduğunu gösterir (3). Çünkü propofolün klirensi, hepatik metabolizmayı aştığında, ekstrahepatik metabolizma veya ekstrarenal eliminasyon tartışılmaktadır (6,11). Ekstrahepatik klirens, karaciğer transplantasyonundaki anhepatik fazda gösterilmiştir (11). Akciğerlerin bu karaciğer dışı metabolizmadaki rolü de önemlidir. Akciğerler bolus bir dozu takiben alımın ve ilk geçiş eliminasyonunun %30'undan sorumludur. Propofolün sürekli infüzyonu sırasında, insanlarda akciğerlerden geçişte %20-30'luk bir konsantrasyon azalması ve arteriyel kanda propofol metaboliti olan 2,6 diizopropil-1,4-kinol'ün konsantrasyonunun daha fazla olduğu saptanmıştır (6).

Propofol; intravenöz indüksiyon ajanı olarak farklı anestezi protokollerinde kullanılmaktadır. Bolus dozunu takiben infüzyon şeklinde O₂/N₂O ile birlikte ve opioidlerle kombine edilerek genel anestezide, yoğun bakım ünitelerinde sedasyon sağlamada ve status epileptikus kontrolünde kullanılmaktadır (7). Propofolün ED 50 değeri 1.0-1,5 mg/kg bolus dozudur. Hipnozün süresi doza bağlıdır; 2.0-2,5 mg/kg iv bolus uygulamayı takiben bir kol-beyin dolaşımı süresinde (yaklaşık 1 dk) hipnoz sağlar, pik etki 90–100 sn'de olmaktadır, 5-10 dakika hipnoz devam eder (6,12). Propofolün başlangıçtaki yarı ömrü 2-8 dakika arasında değişir (12). Subhipnotik dozdaki propofol sedasyon ve amnezi sağlar (5). Opioid veya benzodiazepinlerle premedikasyon yapıldığında propofolün indüksiyon dozu azalmaktadır. Yaş arttıkça, indüksiyon için gerekli

doz miktarı azalmaktadır. Propofol dozu 60 yaş üzerindeki hastalarda, premedikasyon yapılanlarda 1.0 mg/kg, premedikasyon yapılmayanlarda 1,75 mg/kg'dır. Çocuklarda doz gereksinimi artmaktadır. ED95 2.0-3.0 mg/kg arasındadır (7).

Propofol primer olarak hipnotiktir. Etki mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. Eldeki veriler gamma aminobütirik asit (GABA-A) reseptörünün β alt ünitesine bağlanarak aktive olan klor kanallarının fonksiyonunu değiştirip sinaptik geçişe engel olarak etki ettiğini göstermektedir (6,12).

Hipokampusta bulunan GABA-A reseptörlerine etkisi sayesinde, hipokampus ve prefrontal korteksteki asetilkolin salınımını inhibe ederek, sedatif etkiye neden olur. İndirekt sedatif etkisinde α -2 reseptör sistemi rol oynamaktadır. Barbitüratlardan farklı olarak, propofol antianaljezik etki göstermez (5). Propofol sodyum kanallarının kapı mekanizmasının modülasyonu ile glutamat reseptörlerinin subtipi olan N-metil-D-aspartat (NMDA) da yaygın inhibisyon oluşturmaktadır ki, bu etkisi ajanın Santral Sinir Sistemi (SSS) etkilerine de katkıda bulunur (6). Propofol spinal kord nöronları üzerine hem GABA-A, hem de glisin reseptörleri üzerinden direkt depresan etkilidir (5,6).

Propofolün farmakokinetik özellikleri çok çeşitli faktörlerle değişebilir (yaş, ağırlık, altta yatan hastalıklar ve eşlik eden tedavi gibi). Kadınlar daha yüksek dağılım volümlerine ve klirens hızlarına sahiptir; fakat eliminasyon yarılanma ömürleri kadın ve erkeklerde aynıdır.

Eliminasyon yarılanma ömürleri total vücut yağ dokusu ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda klirens hızları azalmıştır ve daha küçük santral kompartman volümüne sahiptir (6,12). Çocuklar daha geniş santral kompartman volümüne sahiptir ve çok daha hızlı bir klirensleri vardır.

Karaciğer hastalarında klirens değişmez; fakat eliminasyon yarılanma ömrü belirgin olarak uzar. Propofolün kinetiği renal hastalıklardan etkilenmez (6,12).

Propofol solunum sistemini kalitatif olarak barbitürlara benzer şekilde etkiler. İndüksiyon dozunu takiben apne ortaya çıkar. Apnenin insidansı ve süresi, kullanılan ilacın dozuna, indüksiyon hızına, premedikasyon amacıyla kullanılan ajana ve beraberinde kullanılan opioidlerin toplam miktarına bağlıdır.

Propofol ile meydana gelen apne, 30 saniyeden uzun sürebilir. İndüksiyon amacıyla kullanılan diğer intravenöz ajanlardan daha sık görülmektedir (12). İnfüzyonla kullanıldığında tidal volümde %40 azalma ve solunum frekansında %20 artma meydana gelir (7). Propofol infüzyonu esnasında CO₂'e verilen solunum cevabı azalır. Propofolün 50-120 µg/kg/dk dozundaki infüzyonu, aynı zamanda hipoksiye verilen solunum cevabını da deprese eder (12,13).

Propofol, anestezi indüksiyonu esnasında, özellikle arteriyel kan basıncında olmak üzere sistemik vasküler rezistans, kardiyak kontraktilite ve ön yükte azalma yapar. Var olan kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak, 2.0-2,5 mg/kg dozunda propofol ile gerçekleştirilen indüksiyondan sonra sistolik kan

basıncı %25-40 oranında düşmektedir. Benzer değişiklikler ortalama ve diyastolik arter basınçlarında da görülmektedir (6). Arteriyel kan basıncındaki düşme kalp debisi/kardiyak indeks oranında %15, atım hacmi indeksinde %20 ve sistemik vasküler dirençte %15-25 düşme ile birlikte (6). Aynı zamanda sol ventrikül atım volüm indeksi %30 azalır. Sağ ventrikül fonksiyonlarına spesifik olarak bakıldığı zaman propofol, sağ ventrikül diyastol sonu basıncı ile volümü arasındaki eğrinin belirgin olarak azalmasına neden olur (14).

Propofolün hem miyokardiyal depresan etki hem de vazodilatasyon yapıcı özelliğinin, doza ve plazma konsantrasyonuna bağlı olması nedeniyle kan basıncı düşmesi, bolus uygulamalarda daha belirgindir. Propofolün vazodilatasyon etkisi hem sempatik aktivitede azalma, hem de düz kaslardaki kalsiyum mobilizasyonu ile ilgili görünmektedir. İndüksiyon dozundaki propofolden sonra, miyokardiyal kan akımı ve oksijen tüketimi oranı belirgin azalır, kalp hızı anlamlı olarak değişmez (6). Bu propofolün hipotansif cevaba taşikardi cevabını azalttığına veya ortadan kaldırdığına işaret eder. Propofolün sinoatriyal-nod fonksiyonlarına veya normal atriyo-ventriküler ve aksesuar yolların iletimi üzerine doğrudan etkisi yoktur. Anestezi, propofolle idame ettirildiğinde, kalp hızı artabilir, azalabilir veya değişmeden kalabilir. Propofol infüzyonu miyokardiyal kan akımında ve oksijen tüketiminde anlamlı olarak azalmaya yol açar (14,15) .

Propofol, özellikle normokarbi veya hipokarbi koşullarında hipotansiyona normal arteriyel barorefleks cevabını bozar. Nadiren, ön yükteki ani düşme vagal yolla refleks bradikardiye neden olabilir. Kalp hızı ve kalp debisindeki değişiklikler

genellikle geçicidir ve sağlıklı kişilerde önemsizdir. Ancak yaşlı hastalarda, negatif kronotropik medikasyon alanlarda veya okülokardiyak refleks ile ilişkili cerrahi geçirecek hastalarda, asistole götürecek kadar ağır olabilir. Miyokardın oksijen tüketimi ve koroner kan akımı düşmekle birlikte, bazı hastalarda koroner sinüs laktat üretimi artar. Bu bulgu miyokardın oksijen desteği ve gereksinimi arasında rejyonel bir uyumsuzluk olduğunu gösterir (2).

Propofol malign hipertermiyi tetiklemez ve bu gibi durumlarda tercih edilmesi gereken anestetik ajandır (11). Tek doz yapılan veya infüzyon halinde verilen propofol kortikosteroid sentezini ve ACTH'nın normal koşullarda salınımını etkilemez (16). Propofol, area postremadaki seratonin miktarını azaltarak antiemetik bir etki oluşturmaktadır (5). Yüksek infüzyon dozunda kullanıldığında EEG'de burst supresyon yapmaktadır. Propofol, bispektral indekste doz bağımlı düşmeye neden olur. İntrakraniyal basıncı (IKB) normal ya da artmış hastalarda IKB'yi düşürür. Doz bağımlı olarak hem konvülzan hem de antikonvülzan özelliğe sahiptir (17,18).

Bu nedenlerden ötürü travmatik kafa yaralanmalarında, status epileptikusta, delirium tremens, status astmatikusda ve septik hastalarda kullanımı hızla artmaktadır (19).

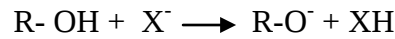
Yoğun Bakım Ünitesi'nde propofol ile sedasyon uygulanan çocuklarda asistol ile sonuçlanan derin bradikardi, lipemik plazma, hepatomegali, metabolik asidoz ve rabdomiyoliz ile karakterize propofol infüzyonu sendromu tanımlanmıştır (20-26). Parke ve ark. (22) tarafından 1992'de çocuk yoğun bakım

ünitesinde propofol ile sedasyon sonrası ölüm bildirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde, epiglottit, larenjit veya laringotrakeobronşite bağlı hava yollarında obstrüksiyon nedeni ile propofol infüzyonu ile sedasyon altında mekanik ventilasyon uyguladıkları, 4 hafta ile 6 yaş arasındaki beş çocuk olguda ağır metabolik asidoz ve fatal miyokardiyal ritm bozukluğu rapor ettiler. Strickland ve Murray (23) beyin tümörü nedeni ile opere edilen; anestezi sırasında ve postoperatif dönemde mekanik ventilasyon ile beraber propofol infüzyonu uygulanan 11 yaşındaki bir çocukta fatal sonuçlanan benzer olayları gözlemlediklerini bildirdiler. Propofol anestezisi uygulanan olgular uyandırdığı zamanki kan propofol konsantrasyonu çocuklarda erişkinlerden daha yüksek bulunmuş, propofol infüzyon sendromunun çocuklarda görülmesinin daha yüksek dozda propofol uygulanması ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Refrakter status epileptikus tedavisi için propofol infüzyonu uygulanan, adölesan dönemindeki bir başka çocukta; ağır metabolik asidoz, ilerleyici hipoksi ve rabdomiyolizis geliştiği rapor edildi (24). Yayınlanan olgularda, metabolik asidoza neden olan faktör bilinmemekle beraber uzun süreli propofol infüzyonu ile ilerleyici metabolik asidoz ve miyokard yetmezliği arasında belirgin bağlantı olduğu belirtilmiştir (25). Bu olgulara sedasyon amacı ile propofol infüzyonuna 1,5 mg/kg/s dozunda başlanılmıştır. Maksimum infüzyon dozu 13.6 mg/kg/s, maksimum infüzyon süresi ise 115 saat uygulanmıştır. Sendromun gelişebilmesi için gerekli minimum propofol infüzyon dozu 4,0 mg/kg/s ve minimum süresi 48 saat olarak bildirilmiştir. Uygulanan total doza ek olarak, çocuklarda anormal metabolit veya eliminasyonda yetersizlik, lipid yükünün yeterli metabolize edilememesi gibi

predispozan faktörlerin bulunması gerektiği ileri sürülmüştür. Prognozun iyi olmaması ve sedasyon amacı ile kullanılabilen alternatif ilaçların var olması nedeni ile güvenilirliği ispat edilene kadar çocuklarda propofolun uzun süreli sedasyon amacı ile kullanımı önerilmemektedir (20-26).

Propofolun yoğun bakım sedasyonunda kullanılmasının en büyük avantajı, antioksidan etkiye sahip olması, etki başlamasının ve derlenmenin hızlı olmasıdır. Kardiyak cerrahi sonrası mekanik ventilasyon için sedasyonda kullanılan midazolam ve propofolun hemodinamik etkileri benzer bulunmuştur (26).

Propofol, doz bağımlı olarak radikalleri temizleyici etkiye sahiptir. Lipid peroksidasyonunu önleyen bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen ve endojen antioksidan olan α -tokoferole benzeyen antioksidan bir etkiye sahip olduğu ve bu etkinin anestezi konsantrasyonlarda görüldüğü bildirilmiştir (27). Yapısındaki fenol hidroksil grubu (R-OH) sayesinde ortamdaki serbest radikallerle ($X^\cdot$) reaksiyona girer ve fenoksil radikali (R-O $^\cdot$) oluşturarak antioksidan etki gösterir (28).



Propofolün antioksidan etkinliğinin doz bağımlı olduğu ve plazmada 10 $\mu\text{g/mL}$ 'nin altındaki konsantrasyonlarda antioksidan etkinin bulunmadığı ileri sürülmüştür (29).

Propofol lipid peroksitlerinin oluşumunu inhibe eder ve MDA üretimini azaltır (30). Propofolün antioksidan etkinliğini gösteren birçok çalışmada oksijen

radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun bir ara ürünü olarak ortaya çıkan MDA seviyesi, tiyobarbitürik asit reaksiyonları üzerinden değerlendirilmiş ve MDA seviyesindeki azalma, serbest oksijen radikallerinin azalmasının indirekt göstergesidir (31).

2.4.Desfluran

Desfluran, $\text{CHF}_2\text{-O-CHFCF}_3$, Dr. Ross C. Terrell tarafından 1963 yılında sentezlenen florlanmış etil metil eter'dir (5,26). Düşük kaynama noktası ve yüksek buhar basıncına sahip olması nedeniyle buharlaştırma için özel vaporizatörler gerekmektedir (2,5).

Desfluranın, kan ve dokudaki düşük erirliğı bu anestetigin, çok hızlı yıkanma ve temizlenmesine yol açar. Bundan dolayı; alveolar konsantrasyonu, diğer volatil ajanlardan daha hızlı inspire edilen konsantrasyona yaklaşır, böylece anestezi düzeyi daha hassas kontrol edilir. Uyanma süresi, izofluran uyanma süresinin yaklaşık %50'si kadardır. Bu özellik, nitroz oksitinkinden (0,47) bile daha az olan kan/gaz sabitesine (0,42) bağlanır. Desfluran diğer volatil ajanların kabaca ¼'ü kadar potent olmakla beraber nitroz oksitten 17 kez daha etkindir. Yüksek buharlaşma basıncı, çok kısa etki süresi ve orta derecedeki etkinliğı, desfluranın en karakteristik özellikleridir (2). Hızlı ve tolere edilebilir anestezi indüksiyonu ve anesteziden uyanma, anestezi derinliğinin hızlı ilerlemesi, uygun kas gevşetici özellik, toksisite oluşturuıcı doz ile farmakolojik etki oluşturan konsantrasyon arasındaki aralığın geniş olması, normal dozlarda toksik etkilerin

ve diğ er yan etkilerinin olmaması gibi özellikleriyle klinik kullanımda giderek yaygınlaşmaya başlamıştır (32).

Anestezik potensi düşük olduğundan yüksek alveolar konsantrasyon gerektirir ve minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değeri yaşa bağımlı olarak %4-8 arasında değışiklik gösterir. MAK değeri yenidoğ anlarda %9.16, bebekte %9.42, çocuklarda %9 ve erişkinde %6'dır (4).

Desfluran kimyasal olarak stabil bir bileşiktir. Degradasyon ve toksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğ  için desfluranın degradasyona direnci bu ilacın güvenilirliğinin göstergesidir. Desfluran, kurutulmuş CO₂ absorbanları ( zellikle baryum hidroksit lime) tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbon monoksit (CO) parçalanır. Burada kullanılan absorbanın tipi, ısısı ve kuruluğ  da CO oluşumunu doğrudan etkilemektedir. İnhalasyon ajanları içinde en fazla CO üreten desflurandır (3). CO oluşumunun, bazik ortamda ajanın yıkımına bağılı olduğ  savunulmaktadır. Ayrıca soda lime ile çok uzun süreli temasında düşük miktarlarda fluoroform ortaya çıkmaktadır (3,33).

Hemen hemen hiç metabolize olmadan (%0.01-0.02) akciğ erlerden atıldığ ndan serum ve idrar florür değ erleri değışmez (3).

Desfluran ile anestezi süresinin uzaması sonucunda (7 saatten uzun süren) anestezinin ilk 90 dakikası ile kıyaslandığında kardiyovasküler sistemi deprese edici etkisi daha azdır. Bu durum kardiyovasküler toleransın geliştiğ ini göstermektedir (34).

Desfluranın koroner arter hastalarında uygulanması, pulmoner dolaşım üzerindeki hemodinamik etkileri ve sempatik uyarıyı aktive etmesi nedeniyle tartışmalıdır (35). Bu aktivasyon herhangi bir premedikasyon yapılmayan genç, sağlıklı bireylerde, hızlı inspiratuvar konsantrasyon artışından sonra gözlenen geçici bir fenomendir (36,37).

Otonom sinir sistemi etkilerinden bağımsız olarak, miyokardiyal depresyona yol açtığı gösterilmiştir (5). Bununla birlikte inspire edilen desfluran konsantrasyonu hızla arttırıldığında, sempatik sinir sistemi yardımı ile kardiyovasküler stimülasyon oluşur ve bu da geçici olarak miyokardiyal kontraktilite artışına neden olur (5,38,39).

Desfluranın ventriküler aritmi oluşumuna eğilimi arttırmadığı ve epinefrinin aritmi yapıcı etkisine kalbi duyarlı kıldığı belirtilmekte, ayrıca koroner vazodilatasyona yol açmadığı bildirilmektedir (40).

Desfluranın doğrudan serebral vazodilatör etkisi olup, serebral kan akımını arttırır. Serebral metabolizmayı deprese eder, orta serebral arterin uzamış oklüzyonu sırasında asidotik değişiklikleri hafifletir. Orta serebral arter oklüzyon modelinde önkoşullanma uygulamadan infarkt alanını azalttığı gösterilmiştir (5).

Desfluran 1.66 MAK'a kadar olan değerlerde, doza bağımlı olarak tidal volümü azaltırken solunum frekansını arttırır (5). Ventilasyon hızındaki artmaya rağmen, alveolar dakika volümü azalır (34). Solunum sisteminde, desfluran diğer inhalasyon ajanları gibi solunum depresyonu, hava yolu iritasyonu ve

bronkospazm gibi olumsuz etkiler gösterir. Doza bağımlı olarak CO₂ ile solunum merkezinin baskılanması, intrapulmoner şant miktarında artış ve ölü boşluk/tidal volüm oranında artış şeklindedir (5). Anestezi indüksiyonu esnasında apne, aşırı miktarda sekresyon artışı, yüksek oranda nefes tutma, öksürük, laringospazm ortaya çıkabilir (2,41). Astım hikayesi olan hastalarda desfluran ile anestezi indüksiyonu esnasında bronkospazma ait bulgular tespit edilmemiştir. Sonuç olarak desfluran astım ve alerji hikayesi olan hastalarda güvenle kullanılabilir (42).

Desfluran; halotan, enfluran, izofluran, sevofluran gibi malign hipertermiyi tetikleyen ajanlardandır. Malign hipertermi halojenli inhalasyon ajanlarının beklenmedik bir şekilde ortaya çıkan cevabıdır (43,44).

Desfluranın metabolizması ihmal edilebilir düzeydedir ve izofluranın %10'u kadardır. Kandaki ve idrardaki floridli metabolitler yani inorganik ve organik floridler, trifloroasetikasit, florinli eter anestetiklerin metabolizmasını gösterir. Desflurana maruz kalmış hastalarda ve sağlıklı kişilerde %7,35 konsantrasyona kadar olan değerlerde idrarda ve serumda trifloroasetikasit konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum ve idrar florür konsantrasyonlarındaki artış görülmemiştir (3).

2.5.Serbest Radikaller

Serbest radikaller; atomik veya moleküler yörüngesinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş "elektron" bulunduran basit bir molekül, atom veya

iyondur. Başka bir ifadeyle serbest radikaller, negatif yüklü elektron sayısının, pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir. Serbest radikaller molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgi ile gösterilir ($R^{\cdot}$ $R^{\cdot-}$) (45-49).

Serbest radikaller bu ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktif olup, çevrelerindeki atom ve moleküllere adeta saldırırlar. Çok kısa ömürlü olmalarına karşın, radikal olmayan maddeler ile reaksiyona girip onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatıp, birçok radikal oluşturmalarından dolayı oldukça tehlikelidirler.

Serbest oksijen radikalleri (SOR), moleküler oksijen ve oksijenin en stabil formu olan H_2O ile arasındaki reaksiyonda üç ara basamakta oluşmaktadırlar. Bu ara formlar; $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 ve hidroksil radikali ($HO^{\cdot}$), moleküler oksijene birer elektron eklenmesi ile oluşurlar. Oksijen radikallerinin en reaktif formu hidroksil radikalidir. H_2O_2 ve singlet oksijen (O_2), bu radikallere ek olan reaktif oksijen ürünleridirler ancak radikal değildirler. O_2 ; değiştirilmiş oksijene dönüşürken, H_2O_2 ; demir ve bakır gibi metal iyonların varlığında oksijen radikallerinin üretimine neden olur. Bu iki reaktif oksijen molekülü de potansiyel olarak toksikdirler. Radikaller, serbest elektronlarını diğer bileşiklere verirler ve zincirleme reaksiyonlara, polimer kırılmalarına ve lipid peroksidasyonuna neden olurlar (50,51). Oksijen türevi bileşikler, radikal ve radikal olmayan bileşikler olarak iki gruba ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler

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

Serbest radikaller vücutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. Karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin tüm sınıfları ve tüm hücre komponentleri ile etkileşme özelliği göstererek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar (52,53).

Tablo 2. Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararlı etkileri

Doymamış yağlar	Kolesterol ve yağ asitlerinde oksidasyon Lipidlerde çapraz bağlanmalar Organel ve hücrelerde çapraz bağlanmalar
Karbonhidratlar	Polisakkaritlerin depolimerizasyonu
Nükleik Asit Bazları	Hidroksilasyonlar, Mutasyonlar, kimyasal modifikasyonlar, Şekerlerde benzer reaksiyonlar
Kükürtlü amino grup asitler	Protein denatürasyonu ve çaprazlanma Enzimlerde inhibisyon
Proteinler	Peptid zincirlerinde kopma Denatürasyon
Nükleik asitler	Tek ve çift iplikçik kırılmaları Proteinlerde çapraz bağlar Baz içermeyen bölgeler
Hiyaluronik asit	Sinovyal sıvı akışkanlığında değişme

Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipidler en hassas olanlarıdır. Serbest radikallerin en belirgin etkileri lipidler üzerinedir. Bu etki lipid peroksidasyonu (LPO) olarak tanımlanır. LPO bir dizi hastalığın komplikasyonlarının ortaya çıkmasında ve progresyonunda rol oynamaktadır (52-56).

2.5.1.Malondialdehit (MDA)

Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehid meydana gelir. MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir fakat lipid peroksidasyonunun derecesi ile iyi korelasyon gösterir. Plazma ya da idrardaki miktarı oksidatif stresin iyi birer göstergesidirler. MDA ayrıca inflamasyonda yer alan tromboksan sentetaz enziminin aktivasyonu sonrasında oluşan son üründür. Tromboksan sentetaz enzimi prostoglandin H₂'yi tromboksan A₂ ve MDA'ya dönüştürür (57,58).

2.6.Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Koruyucu Sistemler

Antioksidanlar dokulardaki lokalizasyonlarına göre intrasellüler ve ekstrasellüler olarak iki grupta incelenirler. Aynı zamanda fonksiyonlarına göre de radikal oluşumunu önleyen (metal şelatörler, SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve oluşan radikallerin dokudaki etkilerini önleyen (E vitamini, ubikinon, retinoik asit, β karoten, glutatyonjirat) antioksidanlar olarak iki kategoride incelenirler. Antioksidanlar etkilerini 6 değişik mekanizma ile gösterirler (59).

1. Oksijen ile reaksiyona girerek ya da onun yerini alarak lokal oksijen konsantrasyonunu azaltabilirler.

2. Katalitik metal iyonlarını bağlayarak radikal oluşumunu önleyebilirler.

3. Anahtar rol oynayan süperoksid ve hidrojen peroksid gibi reaktif oksijen türlerini uzaklaştırırlar.

4. Hidroksil, alkoksil, peroksil radikallerini temizleyebilirler. Peroksitleri alkol gibi nonradikal ürünlere dönüştürerek etkilerini gösterebilirler. Örneğin; glutatyon peroksidaz, peroksitleri bu yolla temizleyen bir antioksidandır.

5. Başlamış olan oksidan dönem zincirini kırarlar. Zincir oluşumuna neden olan serbest radikallerle reaksiyona girebilirler ve yağ asidi zincirlerinden sürekli hidrojen iyonu salınımını önleyebilirler.

6. Membran lipitlerini etkileyerek peroksit oluşturabilen tekil oksijeni baskılayabilir ya da temizleyebilirler (59).

2.6.1.Süperoksid Dismutaz

Bu enzim süperoksidin hidrojen peroksid ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Hücresel düzeydeki süperoksidin en önemli düzenleyicisidir. İnsanlarda iki tipi bulunmaktadır ki bunlardan biri sitozolde bulunan dimerik, bakır ve çinko içeren izomer (Cu-Zn SOD), diğeri ise mitokondride bulunan tetramerik yapıdaki mangan ihtiva eden izomerdir (MnSOD). SOD'ler metalloproteinler olup dismutasyon reaksiyonunu katalizleyerek, yani bir süperoksid molekülünü oksijen molekülüne yükseltgeyip, diğeri süperoksid molekülünü H_2O_2 'e indirgeyerek çalışmaktadırlar. Dismutasyon olayı normalde pH: 4.8 de en hızlı olacak şekilde gerçekleşmektedir. Fizyolojik şartlar altında bu reaksiyon oldukça yavaş olmasına rağmen SOD varlığında bu

tepkime 4 kat daha hızlı çalışmaktadır. SOD tarafından meydana getirilen H_2O_2 'in katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) tarafından metabolize edilmesi nedeniyle SOD, katalaz (KAT) ve GSH-Px ile birlikte çalışmaktadır (60,61).

2.6.2.Katalaz

Bir hemoprotein olan katalaz dokularda farklı düzeyde bulunur. En fazla karaciğer ve böbrekte, en az ise bağ dokusunda bulunmaktadır. Dokularda başlıca mitokondri ve peroksizomlarda bulunmakla beraber, nadiren sitozolde de bulunabilmektedir. Süperoksit dismutaz ve katalaz beraber çalışmaktadır; birinin yaptığı hidrojen peroksidi diğeri su ve oksijene dönüştürmektedir, insan eritrositleri katalazdan zengindir ve kandaki katalaz aktivitesi eritrositlerden kaynaklanmaktadır (62).

2.6.3.Glutatyon S Transferaz

“Selenyuma bağlı olmayan GST” olarak adlandırılır. Membran lipid peroksidasyonunu (LPO) yalnızca fosfolipaz A2'nin varlığında inhibe eder. Öncelikle araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı antioksidan etki gösterir (62) .

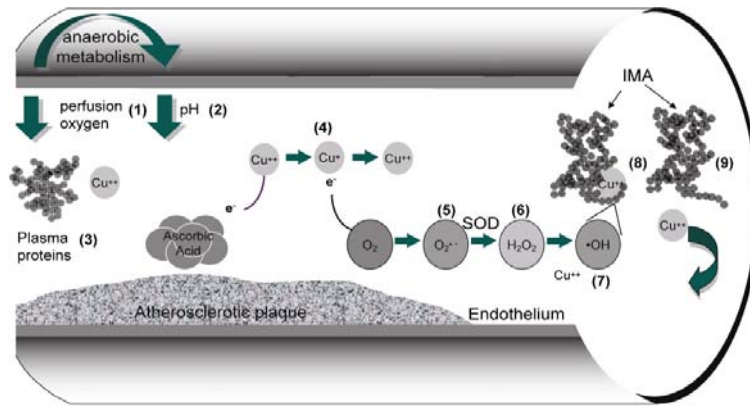
2.7.İskemi Modifiye Albumin (İMA)

İnsan serum albümini (İSA) plazma proteinlerinin %60'lık bir kısmını oluşturur ve kanda en fazla bulunan proteindir. Albüminin kandaki konsantrasyonu 3,5-5.5 g/dL'dir. Karaciğer tarafından sentezlenen albümin 585 aminoasitten meydana gelmiştir. On yedi adet disülfid köprüsü, bir adet de serbest

sistein aminoasiti içermektedir. Peptid yapısında ve 66.500 dalton ağırlığındadır. İSA'nın ozmotik basıncı sağlamak, kandaki bazı metabolitlerin taşınmasını sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemek gibi görevleri vardır. İnsan serum albümini sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline (N-terminal) sahiptir. N-terminal kısmı kobalt, bakır ve nikel gibi metal iyonlarının taşınması için oluşmuş bir bölgedir (62).

İskemi olduktan kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları intrasellüler ortamdan veya proteinlerden dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (63). Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen radikalleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında bakır (Cu^{+2}) bir elektron alarak Cu^{+} ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur (64). Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest hidroksil ($\text{OH}^{\cdot}$) radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (65). İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda bu serbest oksijen radikalleri bulunur. Serbest radikallerin etkisi ile albüminin N-terminal

bölgesi birtakım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır (66). İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , $OH^\cdot$, $O_2^\cdot$) oluşması gereklidir. İMA oluşmasında daha çok $OH^\cdot$ serbest radikalinin etkisi olduğu tahmin edilmektedir (67). Normal insan serum albuminin (İSA)'de hidroksil radikalinin etkisiyle N-terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve yeni oluşan molekül İMA olarak isimlendirilir (64-68). (Şekil 1)



Şekil 1. İMA'nın şematik oluşum mekanizması (64)

Koroner iskemi sırasında albuminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da Bar-Or ve ark. (68) yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Aspartat-Alanin-Histidin-lisin dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Özellikle de 3. pozisyonundaki histidinin bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit oldukları gösterilmiştir (69). Sokolowska ve ark. (70) tarafından yapılan başka çalışmalarda albuminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuş fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması

deneysel olarak da gösterilmiştir (70,71). İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (72,73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından torakotomi ile elektif AC cerrahisi uygulanacak yaşları 19 ve üzeri olan ve ASA I-II risk grubunda bulunan 40 hasta ile yapıldı. Hastalara yapılacak işlem hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgi verilip yazılı onayları alındı.

Hastalar operasyondan 6-8 s önce aç bırakıldı. Hastalara, ameliyathaneye alındıktan sonra 20 Gauge (G) kanül ile sol el sırtından periferik damar yolu açılarak 3,0 mL/kg/s kristaloid infüzyonuna başlandı. Preoperatif elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonları (SpO₂), non invaziv kan basınçları izlendi.

Torakal epidural kateter takılması için oturur pozisyon seçildi. Preoperatif antiseptik solüsyon ile cilt dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra, T4-6 intervertebral aralık seviyesinde cilt ve cilt altına lokal anestezi için 20 mg lidokain infiltrasyonu yapıldı. 18 G Touhy epidural iğnesi (Perifix® Set, Braun Melsungen AG, Germany) ile direnç kaybı tekniği kullanılarak T4-6 intervertebral aralıktan epidural aralığa ulaşıldıktan sonra, 20 G epidural kateter Touhy iğnesi içinden geçirilerek kraniyele doğru yönlendirildi. Negatif aspirasyonla intravasküler ve intratekal yerleşim olmadığı tespit edilerek, kateter ucu 3 cm epidural aralıktaki

olacak şekilde yerleştirilerek tespit edildi. Test dozu %2 lidokain + 5 µg/mL adrenalin karışımının 3 mL'si epidural kataterden verildi ve test dozu ile kateterin intratekal ve intravenöz yerleşimli olmadığı doğrulandıktan sonra % 0.25 bupivakain (Marcaine® % 0.5, AstraZeneca ilaç San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul, Türkiye) 5 mL bolus verilerek analjezi sağlandı. Hastalara 4.0 mL/s olacak şekilde %0.25 bupivakain infüzyonu operasyon bitimine kadar verildi.

Genel anestezi indüksiyonundan önce bütün hastalara %100 O₂ solutularak 3 dakika preoksijenizasyon yapıldıktan sonra entübasyona sempatik yanıtı azaltmak amacıyla 1.0 mg/kg %1'lik lidokain iv uygulandı.

Grup D (n=20): Desfluran grubuna anestezi indüksiyonu için tiyopental sodyum (Pental® Sodyum 1 g enjektabl solüsyon için toz, İ.E. Ulagay, İstanbul, Türkiye) 6.0 mg/kg verildi. Kirpik refleksinin kaybolmasının ardından kas gevşetici olarak rokuronyum (Esmeron® IV flakon, Schering-Plough, Netherlands) 0,6 mg/kg verilerek yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon 37 F veya 39 F sol çift lümenli tüp (Rüsch®, Germany) ile gerçekleştirildi. Desfluran (Suprane® 240 mL, Baxter, İstanbul, Türkiye) %4-8 başlanarak anestezi idame ettirildi.

Grup P (n=20): Propofol grubuna propofol (Propofol® % 1, Fresenius Kabi AB, Germany) 2.0 mg/kg verildi. Kas gevşetici olarak rokuronyum (0,6 mg/kg) verilerek yeterli kas gevşekliği sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon 37 F veya 39 F çift lümenli tüp ile gerçekleştirildi. Ardından propofol infüzyonuna 12 mg/kg/s'den 10 dk, 10 mg/kg/s'den 10 dk ve 8.0 mg/kg/s'den 10 dk verildikten

sonra hemodinamik yanıtına göre propofol infüzyonu 4.0-8.0 mg/kg/s arasında sürdürüldü. Propofol infüzyonu, infüzyon pompası ile uygulandı. (Baxter Colleague CX 3, California, USA). Hastalara ihtiyaç halinde bolus olarak 0.01 mg/kg dozunda rokuronyum verildi.

Santral venöz basınç monitorizasyonu için sol torakotomide sol subklavyen, sağ torakotomide sağ subklavyen kateter (Certofix® Mono V 320 B/Braun Melsungen AG, Germany) yerleştirildi. İnvaziv kan basıncı (Zyron, Disposable Blood Pressure Transducer Set, Accu Trans TM, Point Medikal Sanayi Tic. Ltd.Şti. Ankara, Türkiye) monitorizasyonu ve kan gazı analizi için sol radial arter seçildi. Elin kanlanması kollateral dolaşımın yeterliliği Allen testi ile değerlendirildikten sonra sol radial artere 20 G kanül yerleştirildi. Arteriyel basınç invaziv yöntemle ölçüldü. Bütün hastalara idrar sondası takıldı ve idrar çıkışı takip edildi. Hastalar lateral dekübit pozisyonuna alındıktan sonra tekrar solunum sesleri dinlenerek tüp pozisyonu doğrulandı.

Her iki grup hastada mekanik ventilasyona 8 mL /kg tidal volüm ve 12/dk solunum frekansı ile başlandı. Tek akciğer ventilasyonuna geçildikten sonra hava yolu tepe basınçları <30 cmH₂O ve parsiyel arteriyel karbondiyoksit basıncı (PaCO₂): 35-40 mmHg olacak şekilde, dakika volümü sabit tutulmak şartı ile tidal volüm azaltılıp solunum frekansı arttırıldı.

Sistolik arter basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi ya da bazal değerinden %30 düşüş göstermesi hipotansiyon olarak değerlendirildi. Peroperatif ve postoperatif hipotansiyon geliştiğinde: hipotansiyon nedeni cerrahi kanamaya bağlı hipovolemi ise, kaybın kristaloid, kolloid infüzyon sıvıları, gerekirse kan ve

plazma ile replase edilmesi; torakal epidural kateterden verilen LA ve analjezik kullanımına bağılı ise, bu ilaçlar ve/veya inhaler anestezi ajan dozunun azaltılıp gerektiğinde IV 5-10 mg efedrin (Efedrin ampul, Biosel, İstanbul) verilmesi, cevap alınamazsa dozun tekrar edilmesi planlandı.

Hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama arteriyel basınç (OAB), SpO₂ değerleri indüksiyon öncesinde, indüksiyon tamamlandıktan 1 dk sonra ve entübasyon sonrasında otuzuncu dakikaya kadar her beş dakikada bir, sonraki ölçümler onbeş dakikada bir kaydedildi.

Olguların toplam operasyon ve TAV süreleri kaydedildi. Hastalardan SOD, GST, KAT, MDA ve İMA ölçümleri için kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınıp santrifüj edilerek (3000 devir/dk, 5dk) (Centronic- BL, P selecta, Barcelona- Spain) serumlarının ayrılması sağlandı ve süpernatant kısmı analiz edilene kadar -80°C'de muhafaza edildi. TAV'ın 0., 5. ve 30.dk sı ile 4.saatinde eş zamanlı alınan arteriyel kan örnekleri analiz edilerek (NOVA Biomedical, Stat Profile, Critical Care Xpress, Waltham, USA) kan gazı parametreleri kaydedildi.

Numunelerdeki KAT enzim aktivitesi, Aebi ve ark. (74) metodlarına göre yapıldı. Glutasyon s transferaz (GST) aktivitesi, Habig ve ark. (75) metodlarına göre yapıldı. SOD aktivitesi ise Durak ve ark. (76) tarif ettiği metodlara göre yapıldı. KAT ve GST aktiviteleri IU/mL olarak, SOD aktivitesi ise U/mL olarak verilmiştir.

Numunelerdeki MDA ve IMA miktarı sırası ile Van Ye ve ark. (73); Bar-Or D ve ark. (68) tarif ettikleri metodlara göre çalışıldı. MDA analiz metodunun prensibi asidik ortamda lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA'nın TBA ile reaksiyona girerek pembe renkli kompleks oluşturması esasına dayanmaktadır. MDA standartı olarak 1,1,3,3-Tetraethoxypropane (TEP) kullanıldı. MDA miktarı değişik konsantrasyonlarda hazırlanan standart TEP çözeltilerinin spektrofotometrik olarak 532 nm de ölçülen absorbanslarına karşı konsantrasyon grafiğinden yararlanılarak hesaplandı ve sonuçlar $\mu\text{mol/mL}$ olarak verildi.

IMA tayininde albümine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi Bar-Or D. ve ark. (68) tarafından geliştirilen ve renklendirici olarak dithiothreitol'ün (DTT) kullanıldığı kolorimetrik tayin metodu ile değerlendirildi. Sonuçlar absorbans değişimi ünitesi (ΔAb) cinsinden verildi.

Ekstübe halde postoperatif yoğun bakım ünitesine alınan hastaların kan basınçları, kalp ritimleri, drenaj miktarları ve labaratuvar parametreleri izlendi. Postoperatif analjezi için epidural kataterden 4 mL/s infüzyon, 5 mL bolus, 30 dk lock out olup hasta kontrollü analjezi şekilde %0.125 bupivakain infüzyonu 24 s süresince verildi. Postoperatif 3. günde epidural katater çekildikten sonra hastaların analjezileri naproksen sodyum (Apranax Forte 550 mg tablet, Abdi İbrahim, Türkiye) her 6 saatte bir verilerek sağlandı. Verbal analog skalası (VAS), 4'ün üzerinde olan hastalara kurtarıcı doz olarak 1 mg/kg meperidin (Aldolan Gerot 100 mg ampul, Liba, istanbul, Türkiye) intramüsküler olarak uygulandı. Hemodinamik parametreleri normal olan hastalar bir gün sonra servise alındı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (%25-%75), (En küçük-En büyük), n] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (%25-%75) şeklinde sunuldu.

Sayısal eşitliğin sağlanmadığı veriler ve normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U-testi kullanıldı.

Sayısal eşitliğin sağlandığı veriler ve normal dağılım gösterenlerde Student t testi kullanıldı.

Kalp atım hızı, SAB, DAB, OAB, SpO₂, end tidal karbondiyoksit basıncı (ETCO₂), santral venöz basınç (CVP), PaCO₂, pH, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), MDA, İMA, SOD, gibi normal dağılım gösteren verilerde; gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin meydana gelip gelmediği, Tekrarlı Ölçümler Varyans analizi ile araştırıldı. Tekrarlı Ölçümler Varyans analizi istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda söz konusu farka neden olan ölçüm zamanını tespit etmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli karşılaştırma testi kullanıldı.

Katalaz, GST gibi normal dağılım göstermeyen verilerde; gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin

meydana gelip gelmediği, Friedman testi ile araştırıldı. Friedman test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda söz konusu farka neden olan ölçüm zamanını tespit etmek amacıyla Wilcoxon X işaret testi kullanıldı.

Cinsiyet, ASA, ek hastalık verileri değerlendirmesi Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri ile yapıldı.

4.BULGULAR

Bu çalışmada göğüs cerrahisi tarafından torakotomi yapılacak olan ASA I-II grubunda toplam 40 hasta yer aldı. Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 3. Gruplardaki olguların demografik özellikleri [Ort±SS (En küçük-En büyük), n]

	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	p
Yaş (yıl)	54,90±11,74 (28-73)	52,85±14,52 (19-78)	0,626
Vücut ağırlığı (kg)	73,95±15,23 (50-100)	72,55±15,00 (51-102)	0,771
Boy (cm)	166,00±10,90 (147-185)	165,55±8,34 (151-183)	0,884
ASA (I/II)	13/7	13/7	1,000
Cinsiyet (E/K)	13/7	13/7	1,000

Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasında ek hastalıklar açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 4.2).

Tablo 4. Gruplardaki olgularda görülen ek hastalıklar [n]

	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	p
HT	5	4	0,705
DM	1	3	0,605
KAH	1	1	1,000
Astım	2	0	0,487
Guatr	1	1	1,000

Gruplar arasında toplam operasyon ve tek akciğer ventilasyon süreleri karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, her iki grupta toplam operasyon ve tek akciğer ventilasyon sürelerinin ortalamasının benzer olduğu saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 5. Operasyon ve TAV süreleri [Ort±SS (En küçük-En büyük)]

	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	p
Operasyon süresi (dk)	148,50±51,25 (60-240)	140,00±51,48 (60-240)	0,604
Tek akciğer ventilasyon süresi (dk)	78,50±37,10 (30-130)	72,75±30,50 (30-150)	0,595

Gruplara ait KAH ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı (Tablo 4.4). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da KAH

ortalama değerlerinin, kontrol KAH ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 6. Gruplarda kalp atım hızlarının (atım/dk) dağılımı [Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	p
Kontrol	82,35±13,94 (60-110)	81,20±16,32 (61-117)	0,812
İndüksiyon	81,15±14,53 (60-111)	80,70±13,66 (64-115)	0,920
Entübasyon	81,40±14,41 (60-110)	83,30±14,67 (64-115)	0,682
TAV 5. dk	77,90±12,31 (57-97)	78,40±10,36 (64-97)	0,890
TAV 10. dk	79,35±11,75 (57-97)	77,65±11,99 (54-108)	0,653
TAV 15. dk	80,35±10,78 (62-98)	77,60±13,65 (56-111)	0,484
TAV 20. dk	78,90±10,67 (63-97)	79,30±12,57 (60-112)	0,914
TAV 30. dk	79,15±10,42 (61-97)	78,30±11,26 (62-103)	0,806
TAV 45. dk	79,50±10,82 (62-98)	76,50±11,42 (61-105)	0,399
60. dk	80,53±11,90 (62-98)	76,32±12,13 (62-106)	0,301
90. dk	80,93±11,65 (66-99)	78,06±13,18 (61-107)	0,527
120. dk	81,13±12,43 (62-99)	78,82±15,54 (60-108)	0,677

Sistolik arter basıncı verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri

Tablo 4.5’de görülmektedir. Gruplara ait SAB ortalamaları, zaman içerisindeki

değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, grup P’de SAB ortalama değerlerinin TAV 10,15,20,30,45 ve 60 dk arası ölçümlerinde, kontrol SAB ortalamasından istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p<0,05$). Grup D’de SAB ortalama değerleri, kontrol SAB ortalaması ile benzer bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 7. Sistolik arter basınçlarının (mmHg) gruplara dağılımı [Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Kontrol	142,25±28,35 (105–228)	135,65±20,45 (110-178)	0,404
İndüksiyon	134,10±28,19 (99-202)	132,10±24,60 (85-180)	0,812
Entübasyon	149,70±30,95 (73-198)	155,10±30,36 (103-220)	0,581
TAV 5. dk	114,50±28,53 (76-172)	120,40±26,38 (79-156)	0,501
TAV 10. dk	111,85±29,33+ (77-168)	120,85±22,76 (83-158)	0,285
TAV 15. dk	113,55±29,04+ (77-168)	117,15±26,29 (82-163)	0,683
TAV 20. dk	112,15±24,78+ (82-162)	116,45±25,23 (78-157)	0,590
TAV 30. dk	111,80±25,17+ (80-165)	112,95±21,75 (85-146)	0,878
TAV 45. dk	111,55±22,37+ (80-149)	115,91±16,77 (85-134)	0,745
60. dk	111,53±20,49+ (86-153)	114, 36±16,69 (82-134)	0,736
90. dk	113,87±18,41 (81-150)	111,06±16,12 (80-134)	0,655
120. dk	113,80±17,50 (95-150)	118,82±17,68 (90-155)	0,479

+ $p<0.05$; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Gruplara ait DAB ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı (Tablo 4.6). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da DAB ortalama değerlerinin, kontrol KAH ortalamalarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 8. Diyastolik arter basınçlarının gruplara dağılımı (mmHg) [Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Kontrol	86,35±19,31 (56-132)	82,20±13,71 (61-115)	0,438
İndüksiyon	84,40±19,38 (59-126)	81,45±16,68 (51-109)	0,609
Entübasyon	89,85±22,01 (51-128)	91,60±18,89 (58-135)	0,789
TAV 5. dk	69,70±16,70 (44-93)	69,00±15,99 (42-99)	0,893
TAV 10. dk	67,55±13,10 (44-88)	71,95±12,22 (52-98)	0,279
TAV 15. dk	67,20±14,42 (43-96)	70,90±15,60 (44-95)	0,441
TAV 20. dk	66,05±16,88 (47-114)	71,45±14,76 (45-91)	0,288
TAV 30. dk	66,45±10,93 (49-90)	69,10±14,21 (47-89)	0,513
TAV 45. dk	67,90±13,03 (48-98)	66,15±12,57 (44-91)	0,668
60. dk	67,65±15,18 (49-109)	66,05±12,30 (43-92)	0,730
90. dk	70,80±13,71 (54-105)	65,19±11,35 (48-87)	0,223
120. dk	73,00±15,80 (56-111)	65,90±12,04 (48-86)	0,225

Ortalama arter basıncı verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo 4.7’de görülmektedir. Gruplara ait OAB ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, grup P’de OAB ortalama değerlerinin TAV 10,15.,20.,30.,45. ve 60. dk ölçümlerinde, kontrol OAB ortalamasından istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p<0,05$). Grup D’de OAB ortalama değerleri, kontrol OAB ortalaması ile benzer bulundu (Tablo 4.7).

**Tablo 9. Ortalama arter basınçlarının (mmHg) gruplara dağılımı [Ort±SS
(En küçük-En büyük)]**

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Kontrol	104,20±23,11 (70–153)	99,00±14,47 (81-132)	0,399
İndüksiyon	102,25±26,48 (69-154)	100,40±19,78 (65-136)	0,804
Entübasyon	107,00±27,14 (61-144)	116,55±24,91 (75-177)	0,254
TAV 5. dk	84,45±20,88 (53-120)	87,15±19,01 (57-117)	0,671
TAV 10. dk	83,00±18,36+ (57-119)	88,25±15,31 (70-118)	0,332
TAV 15. dk	82,85±17,78+ (57-118)	87,15±18,79 (64-117)	0,462
TAV 20. dk	81,70±18,14+ (59-126)	86,50±17,52 (63-112)	0,400
TAV 30. dk	81,40±13,60+ (63-110)	83,65±16,13 (64-109)	0,636
TAV 45. dk	80,90±15,05+ (63-112)	79,75±13,45 (62-103)	0,800
60. dk	81,35±17,52+ (60-127)	80,53±13,19 (61-100)	0,873
90. dk	84,07±11,58 (72-111)	80,88±11,94 (60-99)	0,457
120. dk	85,20±13,91 (67-119)	83,90±13,12 (67-107)	0,813

+p<0.05; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Periferik oksijen satürasyonu ölçümleri kıyaslandığında gruplar arası ve grup içi veriler benzer bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 10. Periferik oksijen satürasyonunun gruplara göre dağılımı (%)
[Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Kontrol	99,45±0,76 (97-100)	97,95±3,66 (84-100)	0,088
İndüksiyon	99,45±0,76 (97-100)	98,70±1,49 (93-100)	0,052
Entübasyon	99,45±0,76 (97-100)	98,10±4,30 (80-100)	0,175
TAV 5. dk	97,70±2,52 (88-100)	97,00±3,45 (86-100)	0,468
TAV 10. dk	97,00±2,90 (87-99)	95,75±3,84 (86-100)	0,252
TAV 15. dk	96,15±3,87 (85-99)	95,35±3,47 (86-100)	0,495
TAV 20. dk	96,05±4,03 (85-100)	95,15±3,44 (84-100)	0,452
TAV 30. dk	95,50±5,36 (81-100)	95,40±3,62 (84-99)	0,945
TAV 45. dk	97,45±3,55 (84-100)	95,70±4,13 (81-100)	0,159
60. dk	97,18±4,03 (83-100)	97,00±3,77 (85-100)	0,893
90. dk	98,13±2,47 (90-100)	97,81±2,74 (89-100)	0,735
120. dk	98,87±0,83 (97-100)	99,27±0,65 (98-100)	0,192

Ölçüm zamanlarına göre ETCO₂ verilerinin ortalama değerleri Tablo 4.9’da görülmektedir. Gruplara ait ETCO₂ ortalamaları, zaman içerisindeki

değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, grup P’de ETCO₂ ortalama değerlerinin TAV 45., dk ve 60. dk ölçümlerinde, kontrol ETCO₂ ortalamasından istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. Grup D’de ise ETCO₂ ortalama değerlerinin TAV 20., dk- TAV 45., dk arası ve 60. dk ölçümlerinde, kontrol ETCO₂ ortalamasından istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü (p=0,016), (Tablo 4.9).

Tablo 11. Gruplara göre ETCO₂’ nin dağılımı (mmHg) [Ort±SS (En küçük- En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Entübasyon	32,10±2,59 (30-41)	31,95±1,47 (30-36)	0,823
TAV 5. dk	32,30±2,52 (28-40)	32,85±1,69 (31-37)	0,422
TAV 10. dk	32,75±2,29 (27-36)	33,50±1,64 (31-37)	0,241
TAV 15. dk	33,85±3,28 (26-40)	34,80±2,14 (31-40)	0,285
TAV 20. dk	34,35±4,39 (24-39)	35,85±2,30+ (31-40)	0,184
TAV 30. dk	35,45±5,00 (25-43)	37,75±2,75+ (30-42)	0,082
TAV 45. dk	37,35±5,33+ (25-43)	38,65±3,57+ (28-44)	0,371
60. dk	38,47±4,80+ (26-45)	38,32±4,28+ (28-46)	0,919
90. dk	38,93±8,51 (17-45)	36,69±4,08 (27-44)	0,256
120. dk	37,73±6,09 (18-42)	36,09±3,88 (31-45)	0,441

+p<0.05; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Santral venöz basınç (CVP) ortalamaları Tablo 4.10’da görülmektedir. CVP ortalamaları zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup D’ de TAV 15. dk – TAV 45. dk arası ölçüm değerleri belirgin azalmış olarak bulundu ($p<0.05$). Grup P’de ise CVP ortalama değerleri, kontrol CVP ortalaması ile benzer bulundu (Tablo 4.).

Tablo 12. Gruplara göre CVP dağılımı (mmHg) [Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
TAV 5. dk	7,95±2,37 (1-11)	7,90±2,20 (3-11)	0,945
TAV 10. dk	7,85±2,37 (1-11)	7,90±2,20 (3-11)	0,945
TAV 15. dk	7,70±2,45 (1-11)	7,30±2,43 ⁺ (3-11)	0,607
TAV 20. dk	7,50±2,33 (2-11)	7,00±2,32 ⁺ (3-10)	0,500
TAV 30. dk	7,40±2,19 (2-10)	7,15±2,11 ⁺ (2-10)	0,715
TAV 45. dk	7,65±2,01 (2-10)	7,15±2,23 ⁺ (2-11)	0,461
60. dk	8,00±2,26 (2-11)	7,53±2,32 (1-11)	0,540
90. dk	8,40±2,23 (4-12)	7,69±2,39 (1-11)	0,398
120. dk	8,33±2,09 (4-11)	8,81±1,40 (6-11)	0,512

+ $p<0.05$; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Ölçüm zamanlarına göre pH verilerinin ortalama değerleri Tablo 4.11’de görülmektedir. Gruplara ait pH ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da pH ortalama değerlerinin TAV 45., dk ölçümünde, kontrol pH ortalamasından istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p<0,05$), (Tablo 4.11)

Tablo 13. Gruplara göre pH verilerinin dağılımı, [Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Entübasyon	7,37±0,04 (7,30-7,46)	7,37±0,06 (7,25-7,46)	0,875
TAV 5. dk	7,37±0,04 (7,32-7,44)	7,36±0,05 (7,24-7,43)	0,617
TAV 45. dk	7,34±0,05+ (7,29-7,44)	7,34±0,06+ (7,17-7,45)	0,977

+ $p<0.05$; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Ölçüm zamanlarına göre PaO₂ verilerinin ortalama değerleri Tablo 4.12’de görülmektedir. Gruplara ait PaO₂ ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da PaO₂ ortalama değerlerinin TAV 5. dk ve TAV 45., dk ölçümlerinde, kontrol PaO₂ ortalamasından istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($p<0,05$), (Tablo 4.12).

Tablo 14. Gruplara göre PaO₂ verilerinin dağılımı (mmHg) [Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Entübasyon	137,56±68,02 (61–264)	118,02±46,11 (59-224,80)	0,294
TAV 5. dk	105,71±40,96+ (61,90-198)	101,25±31,00+ (64,10-190)	0,700
TAV 45. dk	92,80±35,61+ (49,80-175)	92,22±28,21+ (60,90-180,10)	0,955

+ $p<0.05$; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Ölçüm zamanlarına göre PaCO₂ verilerinin ortalama değerleri Tablo 4.13’de görülmektedir. Gruplara ait PaCO₂ ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da PaCO₂ ortalama değerlerinin TAV 5. dk ve TAV 45. dk ölçümlerinde, kontrol PaCO₂ ortalamasından belirgin olarak artmış olduğu görüldü ($p<0,05$), (Tablo 4.13).

Tablo 15. PaCO₂ verilerinin gruplara göre dağılımı (mmHg) [Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Entübasyon	37,22±5,46 (28,20–48,30)	36,23±5,35 (26,80–44,80)	0,564
TAV 5. dk	39,55±4,31+ (32,80–49,80)	39,45±6,53+ (28,40–49,60)	0,955
TAV 45. dk	44,60±5,00+ (34–58,50)	42,81±5,64+ (30–51)	0,295

+ $p<0.05$; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

İskemi modifiye albumin verileri karşılaştırıldığında gruplar arası veriler benzer bulundu (Tablo 4.14). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup P’ de 4. saat ölçüm değeri belirgin azalmış olarak bulundu ($p<0.05$). Grup D’de ise İMA ortalama değerleri, kontrol İMA ortalama değeri ile benzer bulundu (Tablo 4.14).

Tablo 16. İskemi modifiye albumin verilerinin gruplara göre dağılımı (ABSU/g) [Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Kontrol	0,48±0,11 (0,25–0,67)	0,49±0,06 (0,38-0,62)	0,699
5. dk	0,49±0,11 (0,22-0,64)	0,50±0,10 (0,31-0,80)	0,850
30. dk	0,48±0,07 (0,38-0,60)	0,49±0,09 (0,34-0,68)	0,607
4. saat	0,40±0,10+ (0,23-0,58)	0,43±0,12 (0,25-0,72)	0,366

+ $p<0.05$; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Malondialdehit enzim aktivite ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası ve grup içi enzim aktivite ortalamaları benzer bulundu (Tablo 4.15).

Tablo 17. Malondialdehit verilerinin gruplara göre dağılımı ($\mu\text{mol/L}$)
[Ort $\pm$ SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Kontrol	3,62 $\pm$ 2,72 (0,06–11,64)	3,78 $\pm$ 2,25 (0,74-8,07)	0,841
5. dk	4,37 $\pm$ 3,26 (0,17-11,30)	4,93 $\pm$ 3,30 (0,57-14,90)	0,593
30. dk	3,58 $\pm$ 1,92 (0,28-6,65)	4,88 $\pm$ 3,16 (1,48-13,70)	0,127
4. saat	4,05 $\pm$ 2,50 (0,28-9,09)	3,93 $\pm$ 1,59 (1,02-7,50)	0,858

Katalaz ortalanca değerleri incelendiğinde, tüm lm zamanlarında her iki grup arasında benzer bulundu. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup P’ de 5. dk ve 4. saat ölçüm değerleri belirgin azalmış olarak bulundu ($p<0.05$). Grup D’de ise sadece 4. saat KAT ortalanca değeri, kontrol KAT ortalanca değerinden istatistiksel olarak azalmış bulundu. (Tablo 4.16).

Tablo 18. Katalaz verilerinin gruplara göre dağılımı (IU/mL) [Ortanca (%25-%75) (En küçük-En bk)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Kontrol	508,50 (66,90-771,83) (5,41–1427,40)	154,20 (39,80-446,05) (11,00-1866,00)	0,245
5. dk	91,50 (45,73-166,55)+ (7,30–278,10)	124,40 (53,05-199,43) (21,90-375,00)	0,516
30. dk	95,20 (60,43-228,73) (14,60–1632,30)	73,15 (51,20-118,93) (21,90-439,00)	0,386
4. saat	68,30 (29,95-134,35)+ (15,00–292,80)	84,15 (51,20-97,30)+ (7,32-473,00)	0,560

+ $p<0.05$; Kontrol lm değeri ile karşılaştırıldığında

Süperoksit dismutaz enzim aktivite ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası enzim aktivite ortalamaları benzer bulundu (Tablo 4.17). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup D’ de 4. saat ölçüm değeri belirgin artmış olarak bulundu ($p<0.05$). Grup P’de ise SOD enzim aktivitesi ortalama değerleri, kontrol SOD enzim aktivitesi ortalama değeri ile benzer bulundu (Tablo 4.17).

Tablo 19. Süperoksit dismutaz verilerinin gruplara göre dağılımı (U/mL)
[Ort±SS (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Kontrol	4,01±2,93 (0,10–10,30)	3,11±2,85 (0,09-11,50)	0,331
5. dk	2,92±2,19 (0,93-10,20)	3,55±1,98 (0,09-7,18)	0,346
30. dk	4,02±2,23 (1,57-8,94)	5,02±2,60 (1,76-10,40)	0,203
4. saat	5,73±3,39 (0,60-12,50)	5,90±2,76 + (1,33-10,10)	0,864

+ $p<0.05$; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Glutasyon S transferaz ortalanca değerleri incelendiğinde, ölçüm zamanlarında her iki grup arasında benzer bulundu. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup D’ de 5. dk ölçüm değeri belirgin artmış olarak bulundu ($p<0.05$). Grup P’de ise GST ortalanca değerleri, kontrol GST ortalanca değeri ile benzer bulundu (Tablo 4.18).

Tablo 20. Glutasyon S transferaz verilerinin gruplara göre dağılımı (IU/mL)
[Ortanca (%25-%75) (En küçük-En büyük)]

Zaman	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	P
Kontrol	0,05 (0,04-0,07) (0,02–0,70)	0,04 (0,03-0,08) (0,01-0,16)	0,257
5. dk	0,07 (0,05-0,09) (0,02–0,21)	0,08 (0,04-0,11)+ (0,03-0,25)	0,734
30. dk	0,09 (0,05-0,11) (0,01–0,14)	0,07 (0,05-0,11) (0,03-0,20)	0,664
4. saat	0,07 (0,03-0,10) (0,01–0,17)	0,06 (0,04-0,09) (0,03-0,15)	0,967

+ $p<0.05$; Kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

5.TARTIŞMA

İskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarını gösteren ve yeni kullanıma giren İMA ve diğer biyokimyasal markerların ölçüm yöntemi olarak kullanıldığı TAV'da desfluran ve propofolü karşılaştırdığımız çalışmamızda, her ne kadar propofolün bazı veriler üzerine daha olumlu etkisi olduğu görülse de genel olarak propofol ve desfluranın benzer etki profilinde olduğunu gözlemledik.

İskemi-reperfüzyon, doku veya organa giden kan akımında bir süre azalma ve sonrasında yeniden kanlanma olarak tanımlanmaktadır. İskemi sonrasında o bölgedeki kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) ve hücre içine moleküler oksijenin yeniden sunulması ile birlikte reaktif oksijen türevleri hızla oluşmaktadır. Akciğerlerde ise İ/R hasarı; TAV, kardiyopulmoner bypass, pulmoner tromboendarterektomi ve akciğer transplantasyonundan sonra sıklıkla oluşmaktadır. Literatürde kardiyopulmoner bypass, pulmoner tromboendarterektomi ve akciğer transplantasyonundan sonra oluşan iskemiyi inceleyen çalışmalara rastlamamıza karşın TAV sonrasında oluşabilecek iskemiyi inceleyen çalışmaların az sayıda olduğunu fark ettik. Bu nedenle İR hasarının mekanizmasının ve kullanılan anestezi ajanların bu sürece etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için TAV yapılan hastalarda propofol ve desfluran kullanılarak oksidatif stres ve iskemi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Akciğerlerde iskemik doku hasarının patolojik tablosu inflamatuvar yanıt ile ortak özellikler göstermektedir. İskemiye bağlı olarak akciğerlerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, artmakta, mononükleer ve polimorfonükleer

lökositlerin aktivasyonu ve dokuya invazyonu görülmektedir. Akciğer inflamasyon yanıtında IL-1 β ve IL-6 en çok üzerinde durulan sitokinlerdir. Transdermal growth faktör (TGF)- β 1'in İ/R ve akciğer tranplantasyonundaki önemi, IL-10 ile birlikte akut akciğer reddi ve reperfüzyon hasarını azaltmasının gösterilmesi ile gündeme gelmiştir (77). İ/R hasarı sırasında sitokin üretimi ile makrofaj, lenfosit ve nötrofil aktivasyonu paralel olarak gelişmektedir.

Schilling ve ark. (78) TAV uygulanan hastalarda yaptıkları bir çalışmada propofol ve desfluranın alveolar inflamatuvar cevap üzerine etkilerini tek akciğer ventilasyonu öncesi, sonrası ve postoperatif 2. saatte BAL sıvı örneklerinde alveolar hücre, protein, TNF- α , IL-8, soluble internükleer adezyon molekülü (sICAM), IL-10, polimorfonükleer elastaz çalışmışlardır. Her iki grupta da TAV sonrası ve postoperatif 2. saatte proinflamatura sitokinler artmış bulunmuş ve propofol grubunda alveolar granülosit fraksiyonu, TNF- α ve sICAM yüksek tespit edilmiş ve bu lipitte erirliği yüksek olan propofolün nötrofil aktivasyonunu ve kemotaksisi inhibe etmesine bağlanmıştır.

Pek çok patolojik durumun erken tanısı için yararlı olabilecek biyokimyasal markerların bulunabilmesi yönünde uğraşlar verilmektedir. İskemi durumlarında albüminin metal bağlama kapasitesinde değişiklik meydana gelmesi ve bunun ölçülebilir olduğunun görülmesiyle günümüzde birçok iskemik hastalığın tanısında iskemi modifiye albümin (İMA) önemli bir yer almıştır. Bar-Or ve ark. (79) yaptıkları çalışmada anjiyografi ile geçici iskemi meydana getirilen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı,

daha sonra yapılan anjioplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat sonra normal değerlere indiği tespit edilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda İMA düzeyi, pulmoner emboli, mezenter iskemi, periferik arter oklüzyonu, derin ven trombozu, stroke ve akut kardiyak arrest gibi akut iskemik olaylarda yüksek olarak gösterilmiştir, bu sebeple tanısal bir parametre olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (80,81). Son yıllarda over ve testis torsiyonlarında İMA'nın yükseldiği gösterilmiştir (82,83).

Gaze (64), İMA'nın biyokimyasal bir marker olarak kullanılabilirliğini tartıştığı derlemesinde iskemiden nekroza ilerleyen süreçte İMA'nın reverzibl hücre hasarı olduğu dönemde yükselmeye başladığı ve irreverzibl döneme (nekroz dönemi) geçişte normal seviyelere düştüğünü belirtmiştir. İskemi nedeni ortadan kaldırılmadığında semptomsuz dönemden önce İMA yükselmeye başlamakta 4. saate kadar yüksek seyretmekte ve 6. saatte normal seviyelere düşmektedir. Çalışmamızda tek akciğer ventilasyonu yapılan hastaların 4. saat İMA düzeyleri propofol grubunda belirgin azalmış olarak bulunmuştur. Zamanla İMA düzeyindeki bu düşüşün, propofolün iskemi kaynağının ortadan kaldırılmasında rolü olduğunu düşünülebilir.

Yaptığımız çalışmada oksidatif stres kaynağı ortadan kaldırıldığında, tek akciğer ventilasyonu bittiğinde, 4.sa İMA düzeylerinde desflurana göre propofolde daha belirgin bir düşüş tespit ettik. Propofol HPV'yi inhibe etmeyerek oksijenizasyonu iyileştirir ve bu da oksidatif stresin baskılanıp iskeminin ortadan kalkmasını sağlayabilir.

Bizim çalışmamız tek akciğer ventilasyonu yapılan hastalardaki İ/R hasarını araştırmak ve antioksidan olduğu bilinen iki farklı anestetik ajanın iskeminin değerlendirilmesinde yeni bir marker olan İMA çalışılarak iskemi üzerindeki etkilerinin ayırt edilmesi açısından önem arz etmektedir. Ayrıca volatil anesteziklerden desfluranın iskemi üzerine etkisini araştıran bir literatüre rastlanmamaktadır.

Klinik ve deneysel çalışmalarda mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda yüksek tidal volüm ve artmış hava yolu basıncı, kapiller permeabiliteyi artırarak diffüz alveolar hasar ve pulmoner ödeme kadar giden bir dizi pro inflamatuar reaksiyona neden olur (84). Toraks cerrahisinde TAV süresince 10 mL/kg uygulanan tidal volüm (Vt) ile alveolde TNF α , IL-8, polimorfonükleer elastaz, protein, albümin ve lökosit düzeyleri yüksek bulunmuştur (85). Akciğerlerin immün fonksiyonu, altta yatan sistemik hastalıklardan, preoperatif sigara kullanımından, cerrahi travmanın tipi gibi pek çok faktörden etkilenir (86-88). Ancak volatil ve iv anesteziklerin TAV süresince ve sonrasında akciğerlerde immün yanıt ve oksidatif stres üzerine etkileri ile ilgili yeterli literatüre rastlamadık.

Propofol ile volatil anesteziklerin ventile akciğerde oluşturdukları inflamatuar etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada halojenli anestetik ajanların apoptozu indükleyerek akciğerde immün lenfosit cevabı tetiklediği gösterilmiştir. Bunun aksine propofol apoptozu önleyerek antioksidan ve antiinflammatuar olarak işlev görmektedir (89). Mekanik ventilasyon altında volatil anestetik inhalasyonu ile proinflammatuar sitokin salınımını arttırdığını ifade eden çalışmalar olmasına

rağmen bizim çalışmamızda desfluranın antioksidan enzimleri arttırdığı ve oksidatif stresi azalttığını düşündüren bulgular elde edildi (90). Bizim çalışmamızda proinflamatuvar sitokinler yerine oksidatif hasarı gösteren enzimlerden MDA, antioksidan olan enzimlerden de SOD, KAT, GST çalışıldı.

Malondialdehit, lipid peroksidasyonundaki yıkım ürünlerinin sonuncusudur ve düzeyi doku hasarı ile koreledir (91).

Süperoksid dismutaz, oksijen toksisitesine karşı organizmadaki ilk savunma sistemidir. Organizmada oksidatif stresin arttığı durumlarda SOD enzim aktivitesini arttırarak koruyucu rol oynar (92). Süperoksid dismutaz ve KAT, sırasıyla O_2^- ve H_2O_2 'in detoksifiye edilmesini sağlayan hücre içi enzimlerdir. Normal aerobik metabolizma sırasında bu enzimler uyum içerisinde çalışarak toksik oksijen ürünlerini uzaklaştırırlar (93).

Glutatyon, süperoksit anyonlarına karşı doğal bir temizleyicilik görevi üstlenir ve oksidasyona karşı hücre bütünlüğünü sağlamaya çalışır. Endojen ve ekzogen kaynaklı toksik ürünlere karşı hücre içerisinde önemli bir defans mekanizmasından sorumludur (53,94). Sonuçta aşırı miktarda reaktif oksijen türlerinin oluşması jeneralize (örneğin sepsis, transplantasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, yanıklar) veya lokal (örneğin astım, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, kronik hepatit, nefrotik sendrom) inflamatuvar reaksiyonların patogeneğinde suçlanan mekanizmalardan birisidir (95).

Allaouchiche ve ark. (95) propofol, sevofluran veya desfluranla anesteziye alınan domuzlarda genel anestezi süresince plazma ve alveolar MDA, SOD ve glutatyon peroksidaz (GPX) konsantrasyonlarını ölçmüşler. Desfluranda plazma

ve alveolar MDA'da belirgin bir artış bulmuşlar; ancak herhangi bir ajanda plazma SOD konsantrasyonlarında hiçbir belirgin değişiklik gözlememişlerdir. Desfluranda plazma ve alveolar GPX konsantrasyonlarında azalma tespit etmişler, bu azalmanın alveolar GPX konsantrasyonlarında çok anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Desfluran anestezisi ile oluşan bu oksidatif stresin, alveolar makrofajlarda proinflamatuvar sitokinlerin aşırı artışı ile ilgili olabileceği ifade edilmektedir.

Köksal ve ark. (96) laparoskopik kolesistektomi geçirecek hastalarda sevofluran ve desfluranın lipid peroksidasyonu üzerine olan etkilerini araştırmak amacı ile hastalardan aldıkları bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde MDA ve SOD değerlerini karşılaştırmışlardır. Desfluran grubunda MDA değerleri sevofluran grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken SOD değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak desfluranın sevoflurandan daha fazla lipid peroksidasyonunu artırdığı bildirilmiştir.

Sıvacı ve ark. (97) laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalarda sevofluran veya desfluran kullanmışlar ve bu iki ajanın serbest radikal oluşturmak yoluyla yaptığı sitotoksik etkiyi gözlemişlerdir. Bu etkiyi plazma MDA düzeyi, protein karbonil ve SH grubu düzeyleri ile değerlendirmişlerdir. Desfluran plazma MDA ve proteinkarbonil grubu düzeylerini artırmış, SH grubu düzeylerini ise azaltmıştır. Desfluranın oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları olumsuz yönde değiştirdiğini, desfluran azot karışımı kullanıldığında bu etkinin daha da arttığını belirtmişlerdir.

Dikmen ve ark. (98) ratlarda desfluran ve sevofluranın serbest radikallere etkilerini araştırmışlardır. Grup I'e kontrol grubu olarak hiçbir ajan vermemişler, grup II' ye %2 sevofluran+hava/O₂, grup III'e %6 desfluran+hava/O₂, grup IV'e ise %100 O₂ vermişlerdir. Bu işlemi ard arda üç gün boyunca 60 dk süre ile uygulamışlardır. KAT, GPX, Glutathion-S-Transferaz (GST) ve tiobarbitirik asit reaktif substansları (TBARS) düzeylerinin anestezi gaz alan her iki grupta anlamlı olarak yükseldiğini ve elektron mikroskopunda hücre hasarı oluşturduğunu gözlemlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda desfluran ve propofol karşılaştırılmış olup MDA, SOD, KAT ve GST düzeyinde gruplar arası fark gözlemedik. Ancak grup içi değerlendirme de desfluran grubunda SOD ve GST düzeyi anlamlı bir şekilde yüksek tespit etmemiz bize desfluranın antioksidan olduğunu düşündürmüştür. Allaouchiche ve ark (95)'nın domuzlarda, Dikmen ve ark (98)'nin ise ratlarda yaptığı bu çalışmalar çalışmamızdan farklı sonuç vermiştir. Bizim çalışmamız insan çalışması olması açısından önemlidir.

Köksal (96) ve Sıvacı (97)'nin yaptığı çalışmalarda. laparoskopik cerrahide desfluranın sevoflurandan daha fazla lipid peroksidasyonunu artırdığını bulmuşlar. Araştırmacılar plazma MDA düzeyindeki artışı pnömoperitonun etkilerine bağlamışlardır. Pnömoperitonun kendi başına dokuları iskemik travmaya maruz bıraktığını, bunun da azalmış kan akımı ile enflamatuvar bir süreci başlatıp nötrofillerden serbest oksijen radikallerinin salınımını arttırarak doku hasarı meydana getirdiklerini savunmuşlardır. Bizim çalışmamız torasik cerrahi de yapılarak açık pnömotoraks, lateral dekübit pozisyonu ve TAV nedeniyle

ventilasyon /perfüzyon oranı bozulup şant akımına bağlı iskemi oluşur ve bu açıdan farklıdır.

Bir intravenöz anestezi ajan olan 2,6-diizopropilfenol yapısındaki propofolün fenol hidroksil grubunun bütilen hidroksitoluen (BHT) ve E vitamini gibi diğer radikal temizleyicilerle ortak olması ve kimyasal olarak benzer olmaları, propofolün de radikal temizleyici özelliğinin olabileceğini düşündürmektedir. Plazmada çok düşük miktarlarda bulunsan bile hücre membranının lipofilik bölgelerini oksidan strese karşı koruyabilen E vitamininin doku konsantrasyonunun artması için uzun süre geçmesi gerekir. Propofol yüksek lipid çözünürlüğe sahip bir ajan olduğundan kısa süreli uygulansa bile lipofilik membranlarda birikerek dokuların antioksidan savunmasını artırabilmektedir. Deneysel koşullarda, propofolün E vitaminine benzer şekilde molekül başına iki radikal temizlediği ileri sürülmüştür (99).

Propofolün hem in vivo hem de in vitro birçok çalışmaya göre birçok dokuda lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etkisi olduğu düşünülmektedir (100,101). Bunlardan birinde propofolün, kollabe akciğerin yeniden ekspansiyonu ile masif şekilde salınan oksidatif radikallerin neden olabileceği pulmoner ve kardiyovasküler komplikasyonları önleyebileceği bildirilmiştir (102,103). Ayrıca propofol infüzyonu ile serbest radikallerin hızla azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (104).

Yine bir başka in vitro çalışmada, De La Cruz ve ark (105) ratlardan elde ettikleri beyin, karaciğer, akciğer, böbrek, kalp ve aorta dokularında propofolün lipid peroksit formasyonu ve glutatyon antioksidan sistemi üzerindeki etkilerini

araştırmışlardır. Propofolün $10^{-6} - 10^{-5}$ M konsantrasyonlarında tüm dokularda lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu durumda genel anestezi sırasındaki plazma propofol konsantrasyonları ($3^{-5} \times 10^{-5}$ M) lipid peroksidasyonu açısından koruyucu etki göstermeye yetmektedir. Ayrıca propofolün hücre içi GSH miktarını arttırdığı, böylece oksidatif strese karşı dokuları koruyucu etkiye sahip olduğu ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonunda GSH ile sinerjistik aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (106,107).

Propofolün İR hasarına karşı koruyucu etkisi doz bağımlı olarak değişiklik gösterirken, bu koruyucu etki eş dozlarda farklı dokularda farklı derecelerde gözlenmektedir. Dokular arasındaki bu farklılık muhtemelen dokulara özgü hassasiyetteki genetik farklılıktan kaynaklanmaktadır. Akciğer, propofolün koruyucu etkisine duyarlı bir dokudur. Runzer ve ark (101) propofolün farklı dokulardaki koruyuculuk derecesini karşılaştırdıkları çalışmalarının sonucuna göre bu sıralama KC > böbrek > kalp > akciğer olarak şekillenmiştir.

Randomize prospektif bir çalışmada koroner arter by pass cerrahisi öncesi remifentanil yüklenmesi yapılan hastalarda daha az miyokardiyal hasar geliştiği ve daha erken ekstübe edildiği tespit edilmiştir (108). Bu çalışmadan yola çıkarak opioidlerin oksidatif stresi baskılaması ve iskemik markerların salınımını azaltması nedeniyle hastalarımızda opioid kullanmayıp torakal epidural yolla analjezi sağladık.

Cerrahi operasyonlarda genel anestezinin epidural analjezi ile kombine edilmesi sık kullanılan bir yöntemdir. Bu kombinasyon afferent uyarıların iletimi ile cerrahiye hormonal ve otonom yanıtı suprese ederek anestezik

ihtiyacını azaltmaktadır (109). Böylece düşük konsantrasyonda kullanılan inhalasyon anestezisi ile hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon daha az inhibe olmakta, ayrıca ekstübasyon ve derlenme süratli olmaktadır (110).

Torakotomi olacak hastalarda preoperatif dönemde, oksijenasyon bozuktur. Tek akciğer ventilasyonu süresince volatil anestezi ajanların hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu (HPV) inhibe etmesi nedeniyle oksijenasyon biraz daha bozulmaktadır. Peroperatif epidural analjezinin genel anestezie eklenmesi ile kullanılan volatil ajan MAC değerinin düşürüldüğü bildirilmektedir (111,112). Düşük volatil anestezi ajan kullanımı ile myokardiyal depresyonun daha az olması, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun daha az inhibe olması nedeniyle oksijenasyonda iyileşme olmaktadır (113). Ayrıca lateral dekübit pozisyon ve torasik epidural anestezi HPV yi artırarak oksijenizasyonun düzelmesine katkıda bulunur. Ek olarak cerrahiye stres yanıt azalmakta, koopere ve minimal ağrı ile uyanan hastada derin soluk alabilmek ve efektif öksürük mümkün olabilmektedir (114-116).

Çalışmamıza dahil edilen her iki hasta grubunda da hemodinamik parametreleri peroperatif olarak stabil seyretmiştir. Entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtta azalma saptandı. Hiçbir hastada peroperatif ve postoperatif dönemde, preoperatif değerlerin % 20'sini aşan hemodinamik değişimler gözlenmedi. Olgularımızda sürekli epidural analjezinin postoperatif dönemin daha stabil geçmesine katkıda bulunduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışmanın sonucunda;

1. Çalışmamıza dahil edilen her iki hasta grubunda da hemodinamik parametreleri stabil seyrettiği için sürekli epidural analjezinin peroperatif ve postoperatif dönemin daha stabil geçmesine katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

2. Propofolün antioksidan olduğu yönündeki çalışmalara rağmen bizim çalışmamızda antioksidan enzimlerden hiçbirini arttırmadığı aksine katalaz enzimini azalttığı tespit edildi.

3. Bizim çalışmamız torasik cerrahi de yapılmış olup TAV'da iskemiye inceleleyen bir insan çalışması literatürde bulunmaması açısından önem arz eder.

4. Desfluranın oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaları olumsuz yönde değiştirdiğini ifade eden yayınlar olmasına rağmen, çalışmamızda desfluranın antioksidan özelliklere sahip olduğu tespit edildi.

5. Propofolün iskeminin ortadan kaldırılmasında İMA üzerine etkisi daha olumlu olarak bulunsa da genel olarak değerlendirildiğinde propofol ve desfluranın benzer etki profiline sahip olduğunu gözlemledik.

7. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. *Klinik Anestezi. Üçüncü Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık,2004.*
2. Bilgin BA, Cuhruk H, Nonvolatil anestetik ajanlar. In: Morgan G, Mikhail M, Murray M, editors. *Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü Baskı. Ankara:Öncü Basımevi,2008;179-204.*
3. Koblin DD. Bilimsel ilkeler (inhale anestezikler, Etki Mekanizması). In: Miller RD, Ed. Aydın D, Ç.Ed. *Miller Anestezi. Altıncı baskı, İzmir:Güven Kitabevi,2010;105-30.*
- 4.Erhan ÖL. İnhalasyon anestezikleri ve uygulamaları. In :Tüzüner F, Ed. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Birinci Baskı. Ankara:Nobel yayıncılık,2010;157-81.*
5. Katzung B. Genel anestezi. In: *Temel ve klinik farmakoloji. Altıncı baskı. İstanbul:Bariş kitabevi,1995:511-30.*
6. Martin JL, Njoku D. Modern inhalasyon anesteziklerinin metabolizma ve toksisitesi. In: Miller RD, Ed. AydınD, Ç.Ed. *Miller Anestezi. Altıncı baskı, İzmir:Güven Kitabevi,2010;231-72.*
7. Pagel PS, Kertsen J, Farber N, Warltier D. Kardiyovasküler farmakoloji. In: Miller RD, Ed. Aydın D, Ç.Ed. *Miller anestezi. Altıncı baskı, İzmir:Güven kitabevi, 2010;191-216.*
8. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997;84:185-9.
9. Aun CS. New intravenöz agents. *Br J Anaesth* 1999;83:29-41.

10. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Nonopioid Anesthetics. In: Miller RD, Editor. Miller's Anesthesia. Vol 1.6th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone,2005;318-32.
11. Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004;93:725-36.
12. Batislam Y. İntravenöz anesteziikleri ve verilim sistemleri. In:Tüzüner F, Editör. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Birinci baskı, Ankara:Nobel yayıncılık,2010; 182-4.
13. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992;68:183-6.
14. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AG, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001;86:183-8.
15. Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD, Conard PF, Gross J. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology* 1993;79:1177-82.
16. Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG, Reeves J, Jain U, Ley C, et al. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization: Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. *Anesthesiology* 1996;84:1350-60.

17. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine J. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992;76:725-33.
18. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns W. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 1995;80:573-6.
19. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia Vol 1.7th ed.* Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009;719-68.
20. Graham MN, Thiessen DB, Mutch AC. Left ventricular systolic and diastolic function is unaltered during propofol infusion in new-born swine. *Anesth Analg* 1998;86:717-23.
21. Susla GM. Propofol toxicity in critically ill pediatric patients. Show us the proof. *Crit Care Med* 1998;26:1959-60.
22. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ et.al., Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *BMJ* 1992;305:613-6.
23. Strickland RA, Murray MJ. Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: Is there a relationship? *Crit Care Med* 1995;23:405-8.

24. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paed Anaesth* 1998;8:491-9
25. Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998;50:301-3.
26. Hatch DJ. Propofol infusion syndrome in children. *The Lancet* 1999;353:1117-8.
27. De Cosmo G, Congedo E, Clemante A, Aceto P. Sedation in PACU: The role of propofol. *Curr Drug Targets* 2005;6:741-4.
28. De La Cruz JP, Villalobos MA, Seden G, De La Cuesta F. Effect of propofol in oxidative stress in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998;800:136-44.
29. Gülçin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem Pharm Bull* 2005;53:281 -5.
30. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of Propofol (2,6 diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992;68:613-8.
31. Green TR, Bennet SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;129:163-9.
32. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999;89:1050-5.

33. Dikmen B, Erk G, Et G, Köş T, Horasanlı E, Kılıcı O, et al. Propofol/remifentanil anestezisi ile sevofluran anestezisinin insan eritrositleri üzerindeki oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanimas* 2005;3:15-20.
34. Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L, Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharm toxicol* 1991;69:75-7.
35. Li Y, Zhang X, Zhu B, Xue Z. Desflurane preconditioning inhibits endothelial nuclear factor-K-B activation by targeting the proximal end of tumor necrosis factor- α signaling. *Anesth Analg* 2008;106:1473-9.
36. Larson CB, Simpson KJ, Colletti LM, Chen SC, Lira S. The role of kemokines in the immunopatol of the liver. *Immunopatol reviews* 2000;177:8-20.
37. Potgiertter MB, Stolp BW, Lewis JG, Moon RE. The Effects of General Anaesthesia on Pulmonary Alveolar Macrophage Function in Humans. *Anaesthesiology* 1995;83:516-24.
38. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of Propofol. *American J Therap* 2005;12:46-55.
39. Tanaka SM, Tsuchida M, Nakabayashi KI, Seki S, Namiki A. The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane and enflurane on heamodinamic responses during and inhaled induction of anaesthesia via a mask in humans. *Anaesth Analg* 1996;82:821-26.

40. Helmy SA, Wahby MAM, El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokin production. *Anaesthesia* 1999;54:733-8.
41. Aldrete JA. Compound a concentration during sevoflurane anaesthesia in children depend on fresh gase flow. *Anaesthesiology* 1996;85:684-90.
42. Dimaculangan D, Bendo AA, Sims R, Cottrell JE, Kass IS. Desflurane improves the recovery of the evoked postsynaptic population spike from CA1 pyramidal cells after hypoxia in rat hippocampal slices. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006;18:78-82.
43. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Lasek J, Wujtewicz M. The influence of desflurane on QTc interval. *Anesth Analg* 2005;101:419-22.
44. Goodwin N, Strong PJ, Sudhir G, Wilkes AR, Hall JE. Effect of breathing low concentrations of volatil anaesthetic agents on incidence of adverse airway events. *Anaesthesia* 2005;60:955-9.
45. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:990-7.
46. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-93.
47. Erden M. Serbest radikaller. *T Klin Tip Bilimleri*, 1992; 12:201-7.
48. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence, *Lancet* 1994;344:721-4.

49. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance, *Clin Biochem* 1993;26: 351-7.
50. Arumugam TV, Magnus T, Woodruff TM, Proctor LM, Shiels IA, Taylor SM. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clin Chim Acta* 2006;374:33-45.
51. Cadenas E. Mechanisms of antioxidant action. In: Tomris Özben, editor. *Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants*. New York: Plenum Press,1998;237-251.
52. Cheeseman K, Slater T. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481–93.
53. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 1819–28.
54. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405–412.
55. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, *Am J Clin Nutr* 1993; 57:5 Suppl, 715S-724S; discussion 724S-725S.
56. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals, *Jpn J Physiol* 1996;46:15–32.
57. Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Graham LB, Parker CE, Ames BN et al. Biomarkers of oxidative stress study III. Effects of the nonsteroidal antiinflammatory agents indomethacin and meclofenamic acid on measurements

- of oxidative products of lipids in CCl₄ poisoning. *Free Rad Bio Med* 2005;38:711-8.
58. Yılmaz S, Bahçelioğlu İH. Karbontetraklorür ile siroz oluşturulmuş ratlarda lipit peroksidasyonu, antioksidant enzim ve piruvat kinaz aktiviteleri. *Turk J Vet Anim Sci* 2000;24:25-8.
59. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları*. 1995 Konya.
60. Hileman EA, Achanta G, Huang P. Superoxide dismutase: an emerging target for cancer therapeutics. *Expert Opin Ther Targets* 2001; 5:697-710.
61. Mannervik B. Glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 1985;113:490–5.
62. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan editors, *Harper' s Biochemistry*. Middle East Edition, California:Appleton&Lange 1993:665-87.
63. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:1102-6.
64. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24:333-41.
65. Wardman P, Candeias LP. Fenton chemistry: an introduction. *Radiat Res* 1996;145:523-31.
66. Nor Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113-4.

67. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H et al. *Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. Clin Chem* 2003;49:581-5.
68. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. *A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med* 2000;19:311-5.
69. Lassac JP, Sakar B: *Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ¹³C and ¹H NMR spectroscopy. Biochemistry* 1984;28:31-8.
70. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W. *Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. Eur J Biochem* 2002;269:1323-31.
71. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A. *Multi-metal binding site of serum albumin. J Inorganic Biochem* 1998;70:33-9.
72. Levine RL. *Ischemia: From acidosis to oxidation. FASEB J* 1993;7:1242-6.
73. Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, Henderson J Jr, Johnson JP, Adams MB. *Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphological damage. J Surg Res* 1993;55:553-558.
74. Aebi H. *Catalase in vitro. Methods Enzymol* 1984;105:121-6.
75. Habig WH, Jakoby WB. *Glutathione S-transferases (rat and human). Methods Enzymol* 1981;77:218-31.

76. Durak I, Canbolat O, Kavutcu M, Öztürk HS, Yurtarslan Z. Activities of total, cytoplasmic and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patient with lung cancer. *J Clin Lab Anal* 1996;10:17-20.
77. Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, Fraga C, Verrier ED, Mulligan MS. :The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:261-72.
78. Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, Huth C, Welte T, Bühling F et.al. . Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007;99:368-75.
79. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyssen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-91.
80. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O et.al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007;25:770-3.
81. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H et.al. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med* 2009;16:539-43.
82. Aran T, Guven S, Unsal MA, Alver A, Mentese A, Yulug E. Serum ischemia-modified albumin as a novel marker of ovarian torsion: an experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:72-5

83. Kutlu O, Mentese A, Turkmen S, Turedi S, Gunduz A, Yulug E et.al. Investigation of the possibility of using ischemia-modified albumin in testicular torsion: an experimental study. *Fertil Steril* 2011;15;95:1333-7.
84. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
85. Schilling T, Kozian A, Senturk M, Huth C, Reinhold A, Hedenstierna G et.al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology* 2011;11:65-74.
86. Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, Hashiba E, Kubota T, Hashimoto H et.al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1999;91:187-97.
87. Craig SR, Leaver HA, Yap PL, Pugh GC, Walker WS. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:455-63.
88. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yoshida H, Kimura N, Okawa H et.al. Smoking decreases alveolar macrophage function during anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 2000;92:1268-77.
89. Kalimeris K, Christodoulaki K, Karakitsos P, Batistatou A, Lekka M, Bai M et.al. Influence of propofol and volatile anaesthetics on the inflammatory response in the ventilated lung. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:740-8.

90. Akyol A, Ulusoy H, Imamog˘ lu M, , Cay A, Yuluğ E, Alver A et al. Does propofol or caffeic acid phenethyl ester prevent lung injury after hindlimb ischaemia-reperfusion in ventilated rats? *Injury* 2006;37:380–7.
91. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280:1-8.
92. Hileman EA, Achanta G, Huang P. Superoxide dismutase: an emerging target for cancer therapeutics. *Expert Opin Ther Targets* 2001;5:697-710.
93. Erturk E, Cekic B, Geze S, Kosucu M, Coskun I, Eroglu A, et al. Comparison of the effect of propofol and N-acetyl cysteine in preventing ischaemia-reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:279-84.
94. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Harper'in Biyokimyası. İstanbul:Bariş Kitabevi,1993;814.*
95. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001;93:981–5.
96. Koksai GM, Sayilgan C, Aydin S, Uzun H, Oz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Euro J Anaesth* 2004;21:217–20.

97. Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem* 2006;39:293-8.
98. Dikmen B, Ünal Y, Pampal HK, Nurlu N, Kurtipek O, Canpolat O, Özoğul O. Effects of repeated desflurane and sevoflurane anaesthesia on enzymatic free radikal scavenger system, *Mol Cell Biochem* 2007;294:31–37.
99. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992;68:613-8.
100. Ansley DM, Lee J, Godin DV, Garnett ME, Qayumi AK. Propofol enhances cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth* 1998;45:233-9.
101. Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. *Anesth Analg* 2002;94:89-93.
102. Huang CH, Wang YP, Wu PY, Chien CT, Cheng YJ. Propofol infusion shortens and attenuates oxidative stress during one lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2008;46:160-5.
103. Ebel D, Schlack W, Comfère T, Preckel B, Thämer V. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1999;83:903-8.

- 104.** AT Demiryürek, Cinel I, Kahraman S, Tecder-Unal M, Göğüş N, Aypar U et.al. Propofol and intralipid interact with reactive oxygen species: a chemiluminescence study. *Br J Anaesth* 1998;80:649-54.
- 105 .** De La Cruz JP, Seden G, Carmona JA, Sanchez de la Cuesta F. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stres in the rat. *Anesth Analg* 1998;87:1141-6.
- 106.** Cockshott ID. Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism--an overview. *Postgrad Med J* 1985;61:45-50.
- 107.** Aarts L, van der Hee R, Dekker I, de Jong J, Langemeijer H, Bast A. The widely used anesthetic agent propofol can replace alpha-tocopherol as an antioxidant. *FEBS Lett* 1995;357:83-5.
- 108.** Wong GT, Huang Z, Ji S, Irwin MG. Remifentanil reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:790-6.
- 109.** O'Connor CJ. Thoracic epidural analgesia: physiologic effects and clinical applications. *J Cardiothorac Vasc Anest* 1993;7:595-609.
- 110.** Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, DeLaria GA. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991;73:696-704.
- 111.** Grant GJ, Ramanathan S, Turndorf H. Epidural fentanyl reduces isoflurane

requirements during thoracotomy. Anesthesiology 1989;71:668.

112. *Drasner K, Bernards CM, Ozanne GM. Intrathecal morphine reduces the minimum alveolar concentration of halothane in humans. Anesthesiology 1988;69:310-12.*

113. *Neustein SM, Cohen E. Intrathecal morphine during thoracotomy, Part II: Effect on postoperative meperidine requirements and pulmonary function tests. J Cardiothorac Vasc 1993;7:157-9.*

114. *Flisberg P, Tornebrandt K, Walther B, Lundberg J. A comparison of the effects on postoperative pain relief of epidural analgesia started before or after surgery. Eur J Anaesthesiol 2000;17:627-33.*

115. *Coe A, Sarginson R, Smith MW, Donnelly RJ, Russell GN. Pain following thoracotomy. A randomised, double-blind comparison of lumbar versus thoracic epidural fentanyl. Anaesthesia 1991;46:918-21.*

116. *Grant GJ, Zakowski M, Ramanathan S, Boyd A, Turndorf H. Thoracic versus lumbar administration of epidural morphine for postoperative analgesia after thoracotomy. Reg Anesth 1993;18:351-55.*

8.ÖZET

PROPOFOL VE DESFLURANIN TEK AKCİĞER VENTİLASYONU YAPILAN HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE İSKEMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş

Çift lümenli bronş içi tüp kullanılarak tek akciğer ventilasyonu uygulaması akciğer ve toraks ameliyatlarında yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Tek akciğer ventilasyonu, ameliyat sırasında ventile edilmeyen üst akciğerdeki şant miktarının artarak ventilasyon/perfüzyon dengesinin büyük ölçüde değişmesine ve arteriyel hipoksemiye neden olabilir. Uzun süreli iskemi dönemlerinden sonra doku reperfüzyonu ve oksijenin iskemik alana hızlı girişi, hücrelerde serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin üretimine neden olur. SOR, Malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına neden olabilir. Bu çalışmada desfluran ve propofolün tek akciğer ventilasyonu yapılan hastalarda oksidatif stres üzerine etkisini antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon S Transferaz (GST), Katalaz (KAT) ve lipid peroksidasyon ürünlerinden MDA ile ve iskemi üzerine etkisini de iskemi modifiye albümin (İMA) ile göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Elektif AC cerrahisi uygulanacak yaşları 19-55 arası olan ve ASA I-II risk grubunda bulunan 40 hastanın çalışmaya alındı. Propofol grubuna hemodinamik

durumuna göre değiştirilerek propofol infüzyonu uygulandı. Desfluran grubunda %6 dan başlanarak anestezi idame ettirildi. Her iki grupta da analjezi torakal epidural kataterden bupivakain infüzyonu yapılarak sağlandı ve posoperatif analjezi için de kullanıldı. TAV'ın 0.,5., 30. dk'sı ile 4. saatinde alınan kan örnekleri SOD, CAT, GST, MDA ve İMA enzimleri çalışılmak üzere santrifüj edilip -80°C'de saklandı.

Bulgular

İMA verileri kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup P' de 4. saat ölçüm değeri belirgin azalmış olarak bulundu ($p<0.05$). MDA enzim aktivite ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası ve grup içi enzim aktivite ortalamaları benzer bulundu. SOD Grup D' de 4. saat ölçüm değeri belirgin artmış olarak bulundu ($p<0.05$). GST, Grup D' de 5. dk ölçüm değeri belirgin artmış olarak bulundu ($p<0.05$). KAT, Grup P' de 5. dk ve 4. saat ölçüm değerleri belirgin azalmış olarak bulundu ($p<0.05$). Grup D' de ise sadece 4. saat KAT ortanca değeri, kontrol GST ortanca değerinden istatistiksel olarak azalmış bulundu.

Sonuç

Bu çalışmaya göre desfluranın antioksidan enzimlerden SOD ve GST'yi arttırdığı ancak KAT'ı azalttığı ve oksidatif stresi azalttığını, propofolün ise antioksidan enzimlerden KAT'ı azalttığı, SOD ve GST üzerine etkisi olmamakla beraber iskeminin ortadan kaldırılmasında olumlu etkileri olduğunu düşündüren

bulgular elde edildi. Ancak verilerimizi doğrulamak için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

9. SUMMARY

THE COMPARISON OF THE EFFECT OF PROPOFOL AND DESFLURANE ON OXIDATIVE STRESS AND ISCHEMIA IN PATIENT WITH SINGLE LUNG VENTILATION

Introduction

Ventilation of a single lung using double lumen intrabronchial tubes is a frequently used technique in pulmonary and thoracic surgery. Single lung ventilation may cause arterial hypoxemia and instability in the ventilation-perfusion ratio due to the increase of amount of shunt in the upper lung which cannot be ventilated during surgery. After prolonged ischemia tissue reperfusion and the rapid entrance of oxygen into ischemic tissues cause production of free oxygen radicals in cells. Free oxygen radicals may lead to the production of lipid peroxidation products such as malondialdehyde (MDA). This study was undertaken to show the effect of propofol and desflurane on oxidative stress and ischemia in patient with single lung ventilation with enzyme levels such as superoxide dismutase (SOD), glutathione transferase (GST) and catalase (KAT) and the peroxidation product MDA. The effect on ischemia was demonstrated with the ischemia modified albumin (IMA).

Material and Method

Forty patient ages 19-55 and ASA I-II risk group, undergoing elective pulmonary surgery were included in the study the propofol group was started the infusion rate was adjusted according to the hemodynamic status. Anaesthesia was continued with %6 in the desflurane group. Analgesia in the intraoperative and postoperative phase was maintained with a thoracal epidural catheter with bupivacaine infusion in both groups. Blood samples were gathered in the 0., 5., 30. Minutes and 4. hour of single lung ventilation and then centrifuged and stored in -80°C for SOD, KAT, GST, MDA and IMA enzyme level measurements.

Results

When the IMA levels were investigated between groups according to time, the 4. hour levels were found to be significantly lower according to the control levels in group P ($p<0.05$). the MDA enzyme activity were found to be similar between both groups and within each group. SOD was found to be significantly lower in the 4.hour levels in group D ($p<0.05$). GST was found to be significantly elevated in the 5. minutes level in group D ($p<0.05$). KAT was found to be significantly lower in the 5. minutes and 4.hour levels in group P ($p<0.05$). In group D, only the 4. hour KAT levels were found to be significantly lower than the control KAT level.

Conclusion

According to this study, we can conclude that desflurane increased antioxidant enzyme that SOD, GST levels and decreases KAT and oxidative stress, while propofol has beneficial effects in reducing ischemia but not on antioxidant enzymes which SOD, GST but only decreases KAT. To verify our data suggest that further study is needed.

10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B-10-0-İEG-0-15-00-01
Konu: Klinik Araştırma [1547]

625241

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞINA
ANKARA

Aşağıda bilgileri verilen Bakanlık evrak giriş tarih 16.03.2010 ve 154005 sayılı yazı ekindeki klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 23.12.2008 tarih 27089 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (Değişik. 11.03.2010 tarih ve 27518 sayılı Resmi Gazete) esaslarına göre incelenmiş olup araştırmaya ait aşağıdaki belgeler uygun bulunarak araştırmanın başlaması İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu 29.03.2010 tarih ve 16 sayılı kararı dikkate alınarak; "proje kabulü sonrası bildirimde bulunulması" koşulu ile uygun bulunmuştur.

Araştırmanın adı :	Propofol ve desfluranın tek akciğer ventilasyonu yapılan hastalarda oksidatif stres ve iskemi üzerine etkisinin karşılaştırılması
Merkez:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi- Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Sorumlu araştırmacı:	Doç. Dr. Cengiz DEMİREL

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,
Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Bakanlığımıza müracaat edilmesi, gümrük giriş-çıkış beyannamelerinin tarafımıza gönderilmesi,
İleride yapılması gerekebilecek analizler için şahit numune olarak araştırma ürününden uygun miktar ve koşullarda saklanması,

Araştırma sonunda artan araştırma ürününün imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması ve imha ile ilgili tutanakların tarafımıza gönderilmesi,

Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde ilgili mevzuatta belirtilen süre içinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin, ilgili mevzuatta belirtilen süre içinde tarafımıza bildirilmesi,

Çankırı Caddesi No:57 06060 Dışkapı/ANKARA Tel: (0 312) 309 31 80 – (0 312) 309 70 94 Fax : (0 312) 309 71 18
Not : Cevaplarda yazımın dosya özel numaraları ile tarihinin belirtilmesi



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Sayı : B-10-0-İEG-0-15-00-01
Konu: Klinik Araştırma [1547]

Yazımın bir örneğinin desteleyiciye, koordinatör merkez ve ilgili diğer merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.


Dr. Haneî ÖZBEK
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı
21/05/15

Ek: İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu Kararı

İLAC KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK DANIŞMA KURULU
DEĞERLENDİRME FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Propofol ve desfluranın tek akciğer ventilasyonu yapılan hastalarda oksidatif stres ve iskemi üzerine etkisinin karşılaştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	KOORDİNATÖR/SORU MLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Cengiz DEMİREL			
	KOORDİNATÖR/SORU MLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon			
	KOORDİNATÖR MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi- Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Doç. Dr. Cengiz DEMİREL			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
FAZ 3		☐			
FAZ 4		☒			
BE/BY		☐			
	Diğer ise belirtiniz:				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe ☒	İngilizce ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
SIGORTA	☐		
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
İLAN	☐		
YILLIK BİLDİRİM	☐		
SONUÇ RAPORU	☐		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:			

KARAR BİLGİLERİ
Karar No: 06 Tarih: 29.03.2010
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi- Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Cengiz DEMİREL "ii sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanı gerektirir, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Karar: proje kabul = sonarı bina bldirinde btknuluvsı lardı ile uygulanır.

İLAÇ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK DANIŞMA KURULU

ÇALIŞMA ESASI İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. Filiz AVŞAR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Filiz AVŞAR	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Maksut COŞKUN	Farmasötik Botanik	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Halil ÇİÇEK	İlahiyat	Ankara Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim HAZNEDAROĞLU	Hematoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Muzafer KIRIŞ	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Zerrin ÖZKÖSE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Melih Ö. BABAĞLU	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Fatma DEMİREL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Seçil ÖZKAN	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Serap ŞAHİNOĞLU	Deontoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Av. Dilek İLTER	Hukuk	Sağlık Bakanlığı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

İlaç Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulu
Değerlendirme Formu
03 Mart 2010 Versiyon No:1

2/2

ASLI GİBİDİR
Uzm. Dr. Cengiz DEMİREL
Klinik Araştırmalar Şube Müdürü

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Özden

Soyadı : DAŞ

Doğum yeri ve tarihi : İzmir- 21/03/1982

Eğitimi : Araştırma Görevlisi Dr.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anestezi ve Reanimasyon AD. 2007- Halen

Fakülte : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006

Lise : İzmir Buca Lisesi, 2000

Yabancı dil :İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: Yok

Bilimsel aktiviteler: Propofol Ve Desfluranın Tek Akciğer Ventilasyonu Yapılan Hastalarda Oksidatif Stres Ve İskemi Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması. Tez çalışması. Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2010-95 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

Daş Ö, Günaydın B, Bozkurt N, Dayanır H. Plasenta previa ve ablasyo plasenta olan iki gebede sezaryen için spinal anestezi. J Anesth Basım aşamasında.