



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YATAK BAŞI ULTRASOUND EŞLİĞİNDE KALICI TÜNELLİ
PORT KATETERİ TAKILAN HASTALARDA NİTROZATİF
STRES ve DNA HASARININ ARAŞTIRILMASI**

Mehmet YANAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. Seyithan TAYSI

GAZİANTEP

2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YATAK BAŞI ULTRASOUND EŞLİĞİNDE KALICI TÜNELLİ
PORT KATETERİ TAKILAN HASTALARDA NİTROZATİF
STRES ve DNA HASARININ ARAŞTIRILMASI**

Mehmet YANAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. Seyithan TAYSI

GAZİANTEP

2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**YATAK BAŞI ULTRASOUND EŞLİĞİNDE KALICI TÜNELLİ
PORT KATETERİ TAKILAN HASTALARDA NİTROZATİF
STRES ve DNA HASARININ ARAŞTIRILMASI**

Mehmet YANAR

Tez Savunma Tarihi: 07.08.2019
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Seyithan TAYSI
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi İmzası

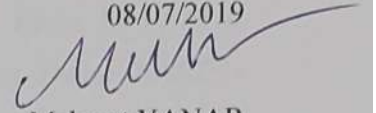
Prof.Dr. Seyithan TAYSI
Dr. Öğretim Üyesi Elif DEMİR
Dr. Öğretim Üyesi. Mustafa ÖRKMEZ

İmzası

I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

08/07/2019



Mehmet YANAR

II. ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince destek ve ilgisini esirgemeyen bilgi, tecrübe ve hoşgörülerinden yararlandığım danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Seyithan TAYSI, bölüm başkanımız Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU ve diğer bölüm hocalarım; Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ Prof.Dr. A. Binnur ÖZYURT, Prof.Dr. Dr. Hülya ÇİÇEK, Dr. Öğrt. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ, Dr. Öğrt. Üyesi Elif İŞBİLEN ve Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cuma YILDIRIM'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Araştırmalarım ve çalışmalarım sırasında, numunelerin alımında emek veren Dr. Yılmaz SAFİ'ye, analizlerin yapılmasında destek veren Arş. Gör. Hasan ULUSAL'a, bölümde her türlü yardımlarını esirgemeyen bölüm sekreterimiz Öznur BARIŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim süresince bana her konuda destek olan eşim Serap ile canım yavrularım Zeynep Gökçe ve Ömer Mete'ye sabırlarından dolayı teşekkür ederim. Beni okutup bu günlere getiren sevgili annem Hacıkız ve babam Ömer YANAR'a ve en az onlar kadar emeği olan, hayatımın her aşamasında beni cesaretlendiren, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Müdürü abim Yemliha YANAR'a da şükranlarımı sunarım.

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından TF.16.11 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Mehmet YANAR
Gaziantep - 2019

III. İÇİNDEKİLER

I. BEYAN.....	ii
II. ÖNSÖZ	iii
III. İÇİNDEKİLER	iv
IV. SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
V. TABLO LİSTESİ.....	ix
VI. ŞEKİL LİSTESİ	x
VII. ÖZET.....	1
VIII. ABSTRACT	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Oksidatif ve Nitrozatif Stres.....	5
2.1.1. Lipid Peroksidasyonu	6
2.2 Antioksidanlar	7
2.2.1. Antioksidanların etki mekanizmaları.....	8
2.2.2. Antioksidanların sınıflandırılması	8
2.2.2.1. Enzimatik antioksidanlar	8
2.2.2.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar.....	11
2.3. Nitrik Oksit.....	11
2.4. Nitrik Oksit Sentaz.....	13
2.5. Peroksinitrit	14
2.6. Malondialdehit	14
2.7. 8-hidroksideoksiguanozin	15

2.7.1. DNA hasarı ve nedenleri.....	15
2.7.2. 8-hidroksideoksiguanozin ve 8-hidroksiguanin (8-OHGua)'in Oluşum Mekanizması.....	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Kanların Toplanması.....	17
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	17
3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	18
3.2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri	18
3.2.3. Verilerin toplanması	19
3.2.4. Vital bulgu takip tablosu.....	19
3.2.5. Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) Skoru	19
3.2.6. Beck Anksiyete Ölçeği	20
3.2.7. Visual Analog Skala (VAS).....	20
3.2.8. Yapılacak ölçümler ve izlenecek parametreler	21
3.3. Parametrelerinin Ölçümü	21
3.3.1. Nitrik oksit sentaz aktivitesi tayini	21
3.3.2. Nitrik oksit tayini	22
3.3.3. Peroksinitrit tayini.....	22
3.3.4. Malondialdehit tayini	22
3.3.5. 8-OHdG tayini	23
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	23
3.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	23

4. BULGULAR	24
4.1. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Durumuna Göre Değerlendirilmesi	24
4.2. Hastaların ASA, Ağrı ve Anksiyete Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi.....	25
4.3. Hastaların Vital Bulgu Takiplerine Göre Değerlendirilmesi	26
4.4. Serumda Çalışılan Parametrelerin Değerlendirilmesi	29
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	34
6. KAYNAKLAR	38
7.ÖZGEÇMİŞ	47
8.EKLER	48

IV. SİMGE VE KISALTMALAR

4-HNE	4-hidroksinonenal
8-OHdG	8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Myeloblastik Lösemi
ASA	Amerikan Anesteziyologlar Derneği
BHT	Butilhidroksitoluen
cNOS	Yapısal nitrik oksit sentaz
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
EDTA	Etilen diaminetetraasetik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assey
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
ETZ	Elektron transport zinciri
FAD	Flavin adenin dinükleotid
GRD	Glutasyon redüktaz
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksid
HCl	Hidroklorik asiti
HOCl	Hipokloröz asit
IFN	İnterferon
IFN- γ	İnterferon gama
IL	İnterlökin
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KAT	Katalaz
L [•]	Lipid radikali
LOOH	Lipid hidroperoksit
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nicotinamit Adenin Dinucleotit Fosfat
NaOH	Sodyum hidroksit

NEDA	N-naftiletilen daimin
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
NO [•]	Nitrik oksit
NO ₂ ⁻	Nitrit
NO ₃ ⁻	Nitrat
NOS	Nitrik oksit sentaz
NOS	Nitrik oksit sentetaz
O ₂ ^{•-}	Süperoksit anyon radikali
OH [•]	Hidroksil radikali
ONOO ⁻	Peroksinitrit
PUFA	Çoklu doymamış yağ asidi
RCOO [•]	Peroksil radikali
RNA	Ribonükleik asit
RNT	Reaktif nitrojen türleri
ROT	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TBA	Tiyobarbütirik asit
TCA	Trikarboksilik Asit
Th1	T lenfosit alt grup hücresi
TNF	Tümör nekroz faktör
VAS	Visuel analog skala

V. TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Antioksidanlar	9
Tablo 3.1: Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) hasta durum sınıflaması	19
Tablo 3.2: Nitrik oksit sentaz tayininde kullanılan solüsyonlar ve çalışma prensipleri .	21
Tablo 4.1. Sedasyon gruplarına göre hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı	24
Tablo 4.2: Port kateteri takılmadan önce ve takıldıktan sonraki ortalama $\pm$ standart sapma	30



VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Oksidan/antioksidan denge	5
Şekil 2.2: Çoklu Doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu	7
Şekil 2.3: Süperoksit dismutazın, $O_2^{\bullet -}$ 'ti, H_2O_2 'ye dönüştürme reaksiyonu	10
Şekil 2.4: Katalazın H_2O_2 'yi, su ve oksijene dönüştürme reaksiyonu	10
Şekil 2.5: Glutatyon peroksidazın, H_2O_2 'yi H_2O ve moleküler oksijene dönüştürmesi.	11
Şekil 2.6: Glutatyon redüktazın, GSH'nun sürekliliği için koenzim olarak NADPH kullanması	11
Şekil 2.7: Nitrik oksit sentezi	12
Şekil 2.8: Nitrik oksitin sentezi	12
Şekil 2.9: Argininden $NO^{\bullet}$ ve sitrullin oluşumu	13
Şekil 2.10: Yağ asitlerinden lipid radikali oluşumu	15
Şekil 2.11: DNA hasarı ve sonuçları	16
Şekil 4.1: $NO^{\bullet}$ sonuçları	30
Şekil 4.2: NOS sonuçları	31
Şekil 4.3: Peroksinitrit sonuçları	32
Şekil 4.4: MDA sonuçları	32
Şekil 4.5: 8-OHdG sonuçları	33

VII. ÖZET

YATAK BAŞI ULTRASOUND EŞLİĞİNDE KALICI TÜNELLİ PORT KATETERİ TAKILAN HASTALARDA NİTROZATİF STRES ve DNA HASARININ ARAŞTIRILMASI

Mehmet YANAR
Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyokimya AD
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Seyithan TAYSI
Ağustos 2019, 64 sayfa

Yatak başı ultrasound eşliğinde transvenöz olarak yerleştirilen venöz portlar, son zamanlarda özellikle aralıklı ve uzun süreli infüzyon tedavisi alan hastalarda, sağladıkları hasta konforu ve düşük enfeksiyon oranları nedeniyle tercih edilmektedirler. Bu sayede uzun vadeli sık tedavinin gerekli olduğu hastalarda, sürekli açık bir damar yolu sağlanmış olmaktadır. Uygulanan bu işlemin hastalarda nitrozatif stres ve DNA hasarı üzerine muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Gaziantep Üniversitesi Acil Servise port kateteri takılma endikasyonu için gelen 21 akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve 19 akut myeloblastik lösemi (AML) hasta olmak üzere toplam 40 hastadan, port kateteri takılmadan önce ve takıldıktan sonra kanları alınıp serumlarında; peroksinitrit (ONOO^-), nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$), malondialdehit (MDA), 8-hidroksideoksiguanozin (8-HdG) seviyeleri ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi ölçüldü. $\text{NO}^\bullet$, NOS, MDA, 8-OHdG ve ONOO^- değerleri sonraki ölçümlerde anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Sonuç olarak, oksidatif / nitrosatif stres kaynaklı hasarı en aza indirmek için antioksidan ile kombine bir tedavi, oksidatif/nitrosatif stresin önlenmesine yönelik bir strateji sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: DNA hasarı, malondialdehit, nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz, peroksinitrit.

VIII. ABSTRACT

INVESTIGATION OF NITROSATIVE STRESS AND DNA DAMAGE IN PATIENTS WITH PERMANENT TUNNELED PORT CATHETER

Mehmet YANAR

Master of Science Thesis, Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Prof.Dr. Seyithan TAYSI

August 2019, 64 pages

Bedside ultrasound-guided transvenous venous ports have recently been preferred, especially in patients receiving intermittent and long-term infusion therapy, due to patient comfort and low infection rates. In this way, a continuous open vascular access is provided in patients requiring long-term frequent treatment. We aimed to investigate the possible effects of this procedure on nitrosative stress and DNA damage in patients. Gaziantep University Emergency Department for the indication of port catheter insertion of 21 acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 19 acute myeloblastic leukemia (AML) patients, a total of 40 patients, before and after insertion of the port catheter blood samples were taken; peroxynitrite (ONOO^-), nitric oxide ($\text{NO}^\bullet$), malondialdehyde (MDA), 8-hydroxydeoxyguanosine (8-HdG) levels and nitric oxide synthase (NOS) activity were measured. Serum $\text{NO}^\bullet$, NOS, MDA, 8-OHdG and ONOO^- values were found to be significantly higher in the subsequent measurements ($P < 0.05$). In conclusion, a treatment combined with antioxidant to minimize oxidative / nitrosative stress-induced damage may provide a strategy for the prevention of oxidative/nitrosative stress.

Key words: DNA damage, malondialdehyde, nitric oxide, nitric oxide synthase, peroxynitrite.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Yatak başı ultrasound eşliğinde transvenöz takılan venöz portlar, günümüz şartlarında bilhassa tekrarlayan ve infüzyon tedavisi uzun olan hastalarda, hastaların konforu ile birlikte enfeksiyon oluşumlarında düşüş sağladıkları için öncelikli kullanılmaktadır. Bu sayede uzun vadeli sık tedavinin gerekli olduğu hastalarda, sürekli açık bir damar yolu sağlanmış olacaktır.

Reaktif oksijen ve nitrojen türleri pek çok hastalığın oluşumuna etki eden sebepler arasında bulunmaktadır. Oksidatif/nitrosatif stres hücrelerde yıkım, hasar veya ölümlere sebep olabilen mekanizmalar olarak günümüzde önemli görülmektedir.

Oksidatif/nitrosatif stres birçok hastalığın patofizyolojisinde yer almaktadır. Oksidan/antioksidan savunma canlı organizmalarda denge halindedir. Antioksidan dengenin bozularak oksidan yöne kaydığı durumlarda serbest radikal üretiminin arttığı bilinmektedir. Serbest radikal oluşumlarının organizmanın birçok mekanizmasında bozulmalara yol açtıkları bilinmektedir (1,2).

Antioksidanlar; “İnsanlarda metabolik faaliyetler sırasında meydana gelen reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif nitrojen türleri (RNT) ve diğer radikallerin olumsuz etkilerini azaltabilen veya yok edebilen maddelerdir” diye tanımlayabiliriz. Oksidanlar ile antioksidanların yaşamın sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi aşamasında bir denge içerisinde olması gerekmektedir (3).

Organizmada oluşan ROT hücrelerde çeşitli hasarlar meydana getirmektedirler. Hücrelerin kendi iç faaliyetlerinden meydana gelen oksidan ve antioksidanların bir denge içerisinde olması hem yaşamsal faaliyetlerin hem de doku ve organlar için önem arz etmektedir (4,5,6).

Oksidatif/nitrosatif stres, lipidler, karbohidratlar, proteinler, enzimler ve DNA’ya zarar verebilmekte, hücrelerde oluşan bu hasarın etkisiyle DNA yapısında rastgele kırıklar,

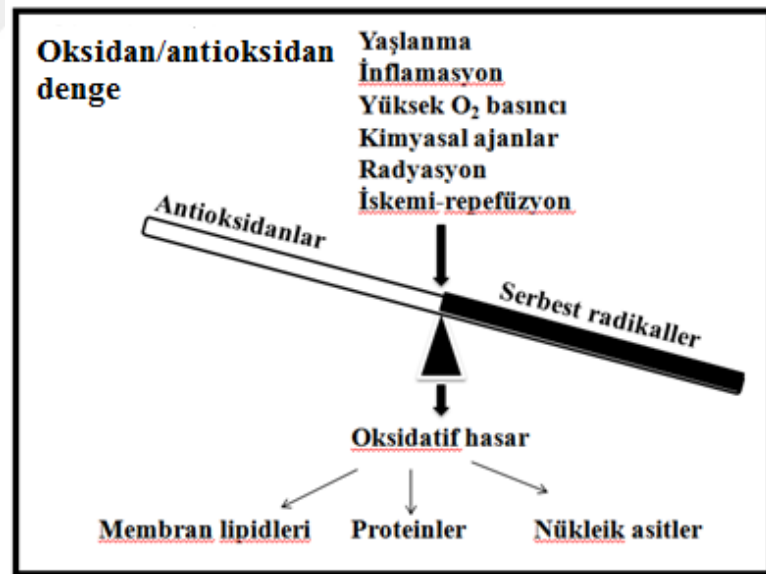
bağlanmalar ve kayıplar oluşabilmektedir. Enzimlerde ve yapısal proteinlerde meydana gelen hasarların etkisiyle hücrelerde ölümler olabileceği gibi bu etkiler sonucu kanser, sinir sistemi bozuklukları, kalp-damar hastalıkları ile diyabet, bağışıklık sistemi bozukluklarının meydana gelmesine sebep olmaktadır (4,5,6). Bu çalışmada, port kateteri takılan hastaların serumlarında nitrozatif stres parametreleri [nitrik oksit sentaz (NOS), nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$), malondialdehit (MDA), peroksinitrit (ONOO^-)] ile oksidatif DNA hasar belirteci olan 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) seviyelerinin araştırılması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oksidatif ve Nitrozatif Stres

Nitrik oksit ve $\text{NO}^\bullet$ reaksiyonlarıyla oluşan RNT'nin organizmadaki üretiminin artması nitrozatif stresin oluşmasına sebep olmaktadır. $\text{NO}^\bullet$, organizmada bulunan diğer oksijen radikallerinin oluşturduğu reaksiyonlarla yada uygun oksijen oranlarında oksitlenerek, yüksek reaktif radikallerin oluşumuna sebep olur. Oksijen radikallerinin fazla üretiminden kaynaklanan etkilerin tamamı "oksidatif stres" olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stresi, $\text{NO}^\bullet$ ve türevlerinin oluşturduğu toksik etkiler ile benzerlik gösterdiğinden, "nitrozatif stres" den ayırı değerlendirmek mümkün değildir. Hücrenin önemli bileşenleri olan proteinler ve nükleik asitler ile glutatyon gibi antioksidanların radikallerle modifikasyonu nitrozatif stresin oluşmasına sebep olmaktadır (7). Şekil 2. 1 oksidan/antioksidan dengeyi göstermektedir (8).



Şekil 2.1: Oksidan/antioksidan denge

Serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu oksidatif stresin, hücreye verdiği hasarın etkisiyle birçok hastalığın komplikasyonlarına neden olmaktadır. Yaşlanma, Alzheimer

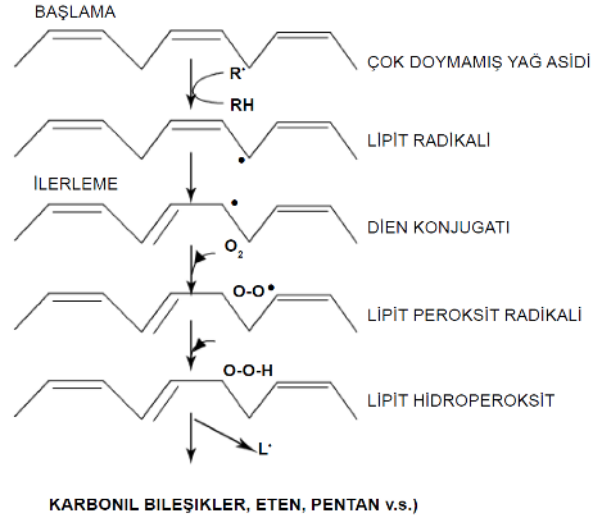
hastalığı, aterogenez, şizofreni, down sendromu, diabetes mellitus, retrolental fibroplazi, bipolar bozukluk, serebrovasküler bozukluklar, serviks kanseri, kırılğan X sendromu, akut renal yetmezlik, gebelik preeklampsisi, kronik yorgunluk sendromu gibi sağlık problemlerinin patogeneğinde oksidatif stresin rol aldığı literatürde ifade edilmektedir (9).

Serbest radikaller, kimyasal aktiviteye sahip moleküller olup, son yörüngelerinde bir veya daha çok eşleşmemiş elektron taşımaktadırlar. Serbest radikalın meydana gelmesi için, nonradikal bir atom yada molekülden bir elektron eksilmesi veya nonradikal bir atom ya da moleküle bir elektron ilave edilmesi gerekir. Serbest radikaller organizmanın, doğal metabolik aktivitesi ile birlikte ya da, harici etkenlerden kaynaklanarak oluşabilmektedir. Yaşam süreleri çok kısadır, ancak yapılarındaki kararsızlığa bağlı olarak çok reaktif olan bu moleküller, hücrede diğer birçok bileşenlerle de etkileşebilmekte ve biyomoleküllerin fonksiyonlarını kaybetmesine sebep olmaktadır.

Oksijen, organik moleküllerin yapısında yer almasıyla ve enerji metabolizmasındaki görevi gereği aerobik canlılarda hayati derecede önemlidir. Aerobik canlılarda solunum yoluyla alınan O_2 'nin % 90 civarı mitokondrial elektron transport zinciri (ETZ)'nde enerji üretimi için kullanılır. O_2 'nin yaklaşık % 1-3'ü süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) ve hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$) gibi reaktif radikallerin oluşmasına sebep olmaktadır (10).

2.1.1. Lipid Peroksidasyonu

Hücre organelleri (golgi aygıtı, mitokondri vs.) ve biyomembranların membran fosfolipidlerinde bulunan doymamış yağ asitleri oksidatif strese karşı duyarlıdırlar. ROT'lar hücrelerde hasar oluştururken lipid peroksitler ve lipid-serbest radikaller de meydana gelmektedir. Böyle reaksiyonlar “Serbest Radikal Otoksidasyonu” olarak adlandırılır. Bu zincirleme reaksiyon, başlatıcı faktör olarak kabul edilen $OH^{\bullet}$ radikali ile tetiklenir. Lipit peroksidasyonu, membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonunun sonucudur (10). Şekil 2.2'de verilen reaksiyon akışına dikkat edilirse, lipid peroksidasyonunun kendi kendini tetikleyerek yeniden lipid radikal ve peroksitleri oluşturduğu görülmektedir.



Şekil 2.2: Çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu (11)

Artan lipid peroksitler, membran akışkanlıklarını azaltıp, kalsiyum vb. iyonların hücre içine geçişini kolaylaştırarak hücre fonksiyonlarında bozukluklar meydana getirir. Lipid peroksidasyonu meydana gelirken oluşan aldehytler çok toksik olup bu bileşikler, hücrenin farklı birimlerinde de birçok hasara sebep olmaktadır. Enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksit dönüşümleri ile birlikte MDA ile 4-hidroksinonenal (4-HNE) meydana gelir (12). MDA, fosfolipidler, proteinlerin amino grupları ve nükleik asitler gibi yapılarla bağ kurarak zararlı etkiler meydana getirir. Membranlardan kolayca geçerek, bu yapılarda çapraz bağlanmalara, polimerizasyona neden olup, DNA'nın yapısındaki nitrojen bazlarla girdiği reaksiyonlar sonucu karsinojen, mutajen, genotoksik etkiler meydana getirir. Lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri MDA olarak ifade edilmekte ve lipid hasarının belirteci olarak kullanılmaktadır.

2.2 Antioksidanlar

Organizmalarda ROT ve RNT'lerin hücrenin yapı ve işlevlerine vereceği hasarı engellemek, ortadan kaldırmak veya detoksifikasyonu için faaliyet gösteren vücudun savunma mekanizmalarına “antioksidan savunma sistemleri” veya “antioksidanlar” denilmektedir. Antioksidan maddeler, radikallerin otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önlemek üzere hızlı reaksiyonlar oluştururlar. Fizyolojik koşullarda

hücrenin metabolik işlevleri esnasında yan ürün olarak oluşan serbest radikallerin zararsızlaştırılmasında ve hastalıkların önlenmesinde antioksidanların katkı sağladığı belirtilmektedir (13-17).

2.2.1. Antioksidanların etki mekanizmaları

- a) ROT'lerini reaktif olmayan moleküllere dönüştürür veya ortamdan uzaklaştırırlar.
- b) Hasara neden olan serbest radikallerin zincir reaksiyonlarının tetiklenmesini engellerler.
- c) Ortamda bulunan katalitik metal iyonlarını uzaklaştırırlar.
- d) Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarı onarıcı faaliyetler gösterirler (14).

2.2.2. Antioksidanların sınıflandırılması

Antioksidan sistemler endojen ve ekzojen olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar (Tablo 2.1; 18,19). Endojen ve ekzojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesinin korunması için serbest radikallerin toksik etkisini azaltarak veya yok ederek vücudu korurlar (19). Endojen antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak iki bölümde incelenirler (18,20,21).

2.2.2.1. Enzimatik antioksidanlar

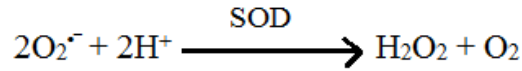
Süperoksit dismutaz (SOD), KAT, GRD, GSH-Px enzimatik antioksidanların önemli bir bölümünü oluştururlar (19,20-22).

Tablo 2.1: Antioksidanlar (18,19)

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q10
Katalaz (KAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GRD)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR		
İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)	α -Tokoferol (Vitamin E)	
NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)	β -karoten (Vitamin A)	
Rekombinant süperoksit dismutaz	A skorbik asit (Vitamin C)	
Trolox-C (vitamin E analogu)		
Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)		
Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)		
Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin)		
Nötrofil adezyon inhibitörleri		
Sitokinler (TNF ve IL-1)		
Barbitüratlar		
Demir şelatörleri		

2.2.2.1. A. Süperoksit dismutaz

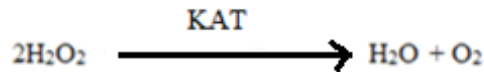
Süperoksit radikalini H_2O_2 'ye dönüştürerek zararlı etkilerine karşı savunma bariyerini oluşturan öncü antioksidan bir enzimdir (19,20) ve oluşan H_2O_2 , KAT ya da GSH-Px enzimleri ile H_2O ve O_2 'ye dönüştürülerek zararlı etkisinden organizmaları korur (Şekil 2.3;23).



Şekil 2.3: Süperoksit dismutazın, $\text{O}_2^{\bullet-}$ 'ti, H_2O_2 'ye dönüştürme reaksiyonu

2.2.2.1. B. Katalaz

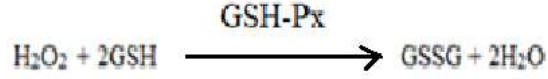
Proteinin dört alt birimi ve alt birimlerin her birimde de birer adet hem grubu ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) molekülü bulundurur (23,24). KAT, çoğunlukla peroksizomlar ve hücredeki diğer organellerde olmak üzere düşük miktarlarda olmak üzere de mitokondride bulunup, H_2O_2 'yi, su ve oksijene dönüştürür (Şekil 2.4;25).



Şekil 2.4: Katalazın H_2O_2 'yi, su ve oksijene dönüştürme reaksiyonu

2.2.2.1. C. Glutatyon peroksidaz

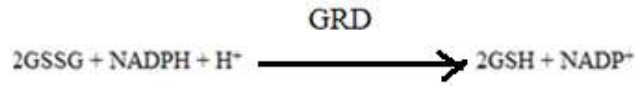
Glutatyon peroksidazın bulunduğu yer hücre sitoplazması olup görevi H_2O_2 'yi parçalayıp H_2O ile moleküler oksijene dönüştürerek organizmayı oksidatif hasara karşı korumaktır. GSH-Px diğer izoenzimleri, glutatyon (GSH) kullanarak organik hidroperoksitleri detoksifike ederler (Şekil 2.5;19,26).



Şekil 2.5: Glutatyon peroksidazın, H₂O₂'yi H₂O ve moleküler oksijene dönüştürmesi

2.2.2.1. D. Glutatyon redüktaz

Glutatyon redüktaz, flavoprotein bir enzim olup flavin adenin dinükleotid (FAD) içerir. GRD, GSH-Px veya vücutta GSH'a bağlı diğer reaksiyonlarda kullanılan redükte GSH'nun sürekliliği için koenzim olarak NADPH' yi kullanarak sağlar (Şekil 2.6;20,27).



Şekil 2.6: Glutatyon redüktazın, GSH'nun sürekliliği için koenzim olarak NADPH kullanması

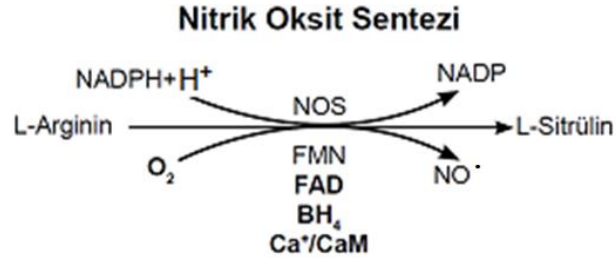
2.2.2.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

Vitamin A, C ve E, flavonoidler, GSH, sistein, melatonin, seruloplazmin, selenyum, ubikinon, lipoik asit gibi enzimatik olmayan antioksidanlar detoksifikasyon reaksiyonlarında önemli görevler almaktadırlar (19,20-22,28,29).

2.3. Nitrik Oksit

Nitrik oksit, L-arginin kullanılarak, sitrulin ile birlikte nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir (Şekil 2.7;11).

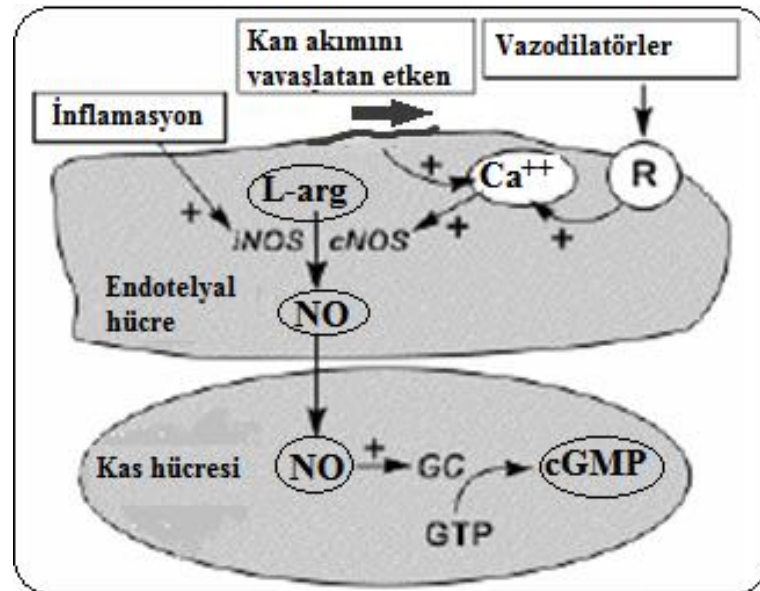
Nitrik oksit, esas olarak damar endoteli tarafından üretilip, bazı endojen hormonların damar gevşetici faaliyetlerine etki eden bir moleküldür (30,34).



Şekil 2.7: Nitrik oksit sentezi

Nitrik oksit, çok kısa ömürlü ve küçük bir molekül olup, hızla oksitlenerek nitrit (NO_2^-) ve nitrata (NO_3^-) dönüşür. Bundan dolayı $\text{NO}^\bullet$ 'in tayini, serum NO_2^- ve NO_3^- düzeylerinin tesbiti ile anlaşılır (Şekil 2.8;30,31).

Nitrik oksit sentazın, $\text{NO}^\bullet$ sentezi için ihtiyaç duyduğu koenzimler; tetrahidrobiopterin, flavin mono nukleotid ve flavin adenin dinukleotiddir (32,33).

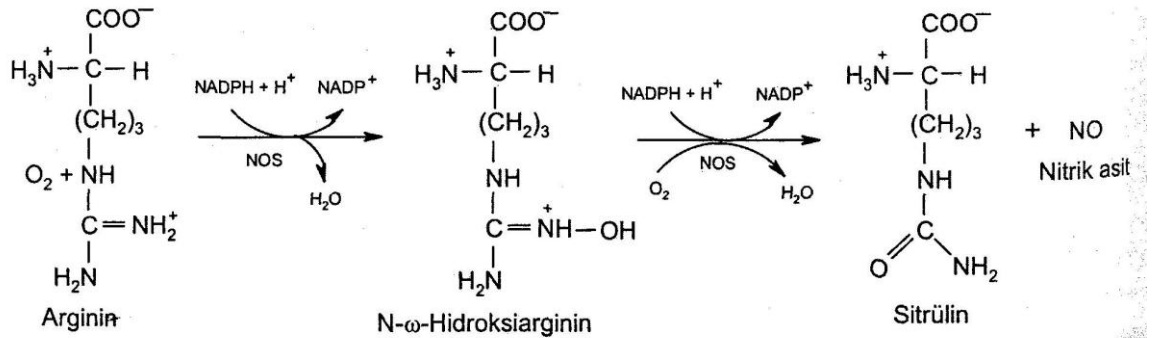


Şekil 2.8: Nitrik oksitin sentezi (31)

2.4. Nitrik Oksit Sentaz

P-450 tipinde bir enzim olup, Fe kaynaklı protoporfirin IX'a sahiptir. Farklı formlarda bulunabilir; nöral NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS) veya indüklenabilir NOS (iNOS). nNOS ve eNOS yapısal NOS (cNOS) olarak adlandırılır, iNOS ise uyarıcılarla indüklenebilen NOS olarak adlandırılır (30,32,33). NOS formları ürettikleri $\text{NO}^\bullet$ miktarı ve bulundukları hücre tipleri bakımından değişkenlik gösterirler (Şekil 2.9). iNOS normal şartlarda bulunmayıp, enfeksiyon yada inflamasyon durumlarında sitokin veya endotoksinler tarafından kondrosit, hepatositler, düz kas hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller gibi bir çok hücrede indüklenabilir (9). eNOS; endotel hücrelerinde, ürogenital sistem dokuları, trombositler, adrenal korteks, medulla hücrelerinde bulunur (35,36). nNOS ise; özellikle sinir sistemi olmak üzere tesbit edildiği diğer bazı dokularda mevcuttur (30,31).

İndüklenabilir nitrik oksit sentaz, interferon gama ($\text{IFN-}\gamma$) gibi inflamatuvar sitokinlerle indüklenmektedir. Birçok stokin ve inflamatuvar dermatozların tedavisinde kullanılan antralinin, takrolimus, metotreksat ve siklosporin gibi maddeler iNOS indüksiyonunu engelleyerek $\text{NO}^\bullet$ üretimini azaltmaktadır (31,37-42).



Şekil 2.9: Argininden $\text{NO}^\bullet$ ve sitrullin oluşumu (39)

2.5. Peroksinitrit

Biyolojik sistemlerde $\text{NO}^\bullet$, yüksek derecede reaktif bir molekül olmayıp aracı molekül olarak bilinir, ancak $\text{O}_2^{\bullet-}$ 'e karşı ilgisi çok yüksektir. $\text{NO}^\bullet$ ve $\text{O}_2^{\bullet-}$ reaksiyona girerek diğer radikallere kıyasla daha toksik olan ONOO^- 'i oluştururlar. ONOO^- , sepsis, inflamasyon, iskemi ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi patolojik şartlarda lipopolisakkarid aracılığıyla iNOS aktivitesini artırarak, hem $\text{NO}^\bullet$ hem de $\text{O}_2^{\bullet-}$ üretiminin artmasına sebep olmaktadır. Endotel ve fagositik hücreleri tarafından ortama salıverilen $\text{NO}^\bullet$ ve $\text{O}_2^{\bullet-}$ aracılığıyla ekstrasellüler sıvıda da ONOO^- oluşmaktadır (44-48).

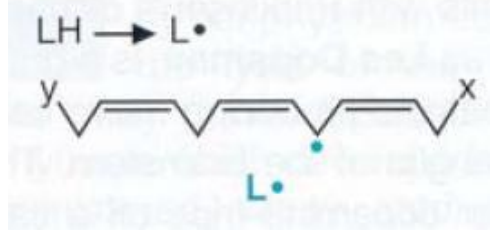
Hücredeki SOD konsantrasyonu ONOO^- 'in oluşumu ile direk ilgilidir. Fizyolojik koşullarda $\text{O}_2^{\bullet-}$, SOD tarafından kolayca temizlenebilmektedir. $\text{O}_2^{\bullet-}$ ile reaksiyona girebilmek için $\text{NO}^\bullet$ ve SOD yarış halinde olup, $\text{NO}^\bullet$ 'nin $\text{O}_2^{\bullet-}$ ile reaksiyonu $\text{O}_2^{\bullet-}$ 'nin SOD ile reaksiyonundan 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (47). Fizyolojik şartlarda Cu-Zn SOD'un intraselüler seviyesi, $\text{O}_2^{\bullet-}$ 'in intraselüler konsantrasyonundan yaklaşık 1 milyon kez daha fazla olduğundan, çok az miktarlarda ONOO^- oluşmaktadır. Patolojik koşullarda ise, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu artarak $\text{NO}^\bullet$ ve $\text{O}_2^{\bullet-}$ 'nin fazla salınmasıyla birlikte ONOO^- konsantrasyonu artmaktadır (45, 48, 49).

2.6. Malondialdehit

Lipid içeren hücre ve organel membranları, lipid peroksidasyon hasarına hassasiyetlerinden dolayı, hücrenin yapı ve fonksiyonları bakımından kritik öneme sahiptirler. Lipid peroksidasyonu, çoklu yağ asitlerinin oksidatif yıkımı şeklinde tanımlanır. Yağ asidi oksidasyonu, yağ asidi zincirini bir lipid radikaline ($\text{L}^\bullet$) dönüştürür. $\text{L}^\bullet$ kararsız bir bileşik olup kolayca değişimlere uğrayabilir (Şekil 2.10).

Lipid peroksidasyonu membran lipid çift tabakasının yapısını bozarak geçirgenliğin artmasına sebep olur. Membran geçirgenliğinin artışı ile iyon transportu bozularak, mitokondrinin elektron transportunun bozulmasına ve oksidatif fosforilasyon mekanizmalarının zarar görmesine neden olmaktadır. Ayrıca lizozomal permeabilite

artışından dolayı hidrolitik enzim salınımı artırarak, hücre hasarını artırır (9,50). Molandialdehit lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biridir ve aşırı üretimi DNA ve diğer makromolekülleri önemli zararlar vermektedir (53).



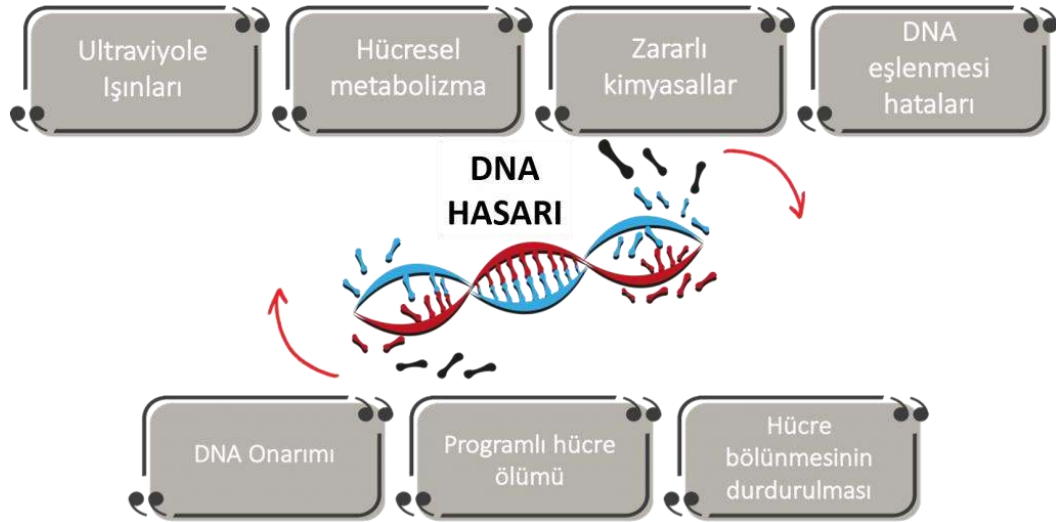
Şekil 2.10: Yağ asitlerinden lipid radikali oluşumu

2.7. 8-hidroksideoksiguanozin

2.7.1. DNA hasarı ve nedenleri

Hücrenin yönetim ve kalıtsal materyeli olan DNA'nın hasarı, moleküler bütünlüğün endojen veya ekzojen etkenlerden kaynaklanan tüm değişiklikler şeklinde ifade edilir. DNA'daki genomik yapı birçok faktöre bağlı olarak daima risk altında bulunmaktadır. DNA'daki genomik yapıda endojen olarak, DNA'nın replikasyon, rekombinasyon benzeri hücre faaliyetleri esnasında da genomik yapılarında farklılaşmalar gerçekleşebilir (51).

DNA'daki hasar, hücre yaşadıkça, hatalı protein üretimi, çeşitli mutasyonlar, farklı fenotiplerin oluşumu ve sonuçta hücrelerde ölüme kadar gidebilen süreç olarak değerlendirilir. Endojen ve ekzojen kaynakların etkisiyle DNA, bir çok etki altında kalarak, tek hücreli canlılarda hücre ölümlerine, çok hücreli canlılarda bir çok hasar ve yaşlanma gibi istenmeyen durumlara maruz kalabilir (Şekil 2.11;52).



Şekil 2.11: DNA hasarı ve sonuçları

DNA’da ROT’lerin etkisiyle 20’nin üzerinde oksidatif baz hasar ürünü ortaya çıkmaktadır (54). Hasar gören bu bazlardan duyarlılığı yüksek olan en çok tespit edilen 8-OHdG, oksidatif DNA hasar belirteci olarak kullanılmaktadır (55).

2.7.2. 8-hidroksideoksiguanozin ve 8-hidroksiguanin (8-OHGua)’in Oluşum Mekanizması

Guanin, DNA’yı oluşturan moleküller arasında düşük iyonlaşma potansiyeline sahip ve oksidasyona karşı hassas bir bazdır (56). 8-OHdG, modifiye bir bazdır ve ROT’un DNA’da oluşturduğu ve mutajenitesi en iyi bilinendir. $\text{OH}^\bullet$ radikali, guanin ile reaksiyona girerek DNA ürün radikallerini oluşturur. Oluşan 8-OHdG, DNA’nın oksidatif hasarının önemli bir belirtecidir (57). Replikasyonda guanin-sitozin (G-C)’den adenin-timin (A-T)’e dönüşüme neden olarak mutasyona eğilimi artırır. Bu sebeple oksidatif DNA hasarını göstermede en sık kullanılan yöntemlerden birisidir (58).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışması için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 10/08/2015 tarihli ve 2015/228 nolu kararı ile onay alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Gaziantep Üniversitesi Onkoloji hastanesinden tedavi alan akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML)' tanısı konulan hastalar dahil edildi. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey araştırma ve uygulama hastanesi acil servise port kateteri endikasyonu konulan hastalar acil serviste, acil servis doktorları tarafından doppler ultrasaund eşliğinde kalıcı tünelli port kateteri takılması işleminden yarım saat önce ve işlem bitiminde hastalardan kan örnekleri alındı.

3.1. Kanların Toplanması

Çalışmaya, Ağustos - Aralık 2015 tarihlerinde Gaziantep Üniversitesi Onkoloji ile Hematoloji bölümlerinden port takılma endikasyonu konulan ve Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servise belirtilen tarihlerde randevu verilerek gelen hastalardan port kateteri takılmadan önce ve takıldıktan sonra, kan örnekleri biyokimya tüplerine alındı. Santrifüj edildikten sonra ayrılan serum üç porsiyon olacak şekilde ependorf tüplere konularak -80 °C'lik dondurucuda analizler yapıncaya kadar muhafaza edildi. Serum örneklerinde NOS, NO•, MDA, ONOO⁻ ile DNA hasar belirteci olan 8-OhdG düzeyleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında tayin edildi.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Hematoloji ve Onkoloji bölümlerinden port kateteri takılması amacıyla acil servise gelen hastalardan; önceden planlandığı şekilde port kateteri takılacak toplam 40 hasta çalışmaya dâhil edilerek, port kateteri tek bir acil servis doktoru tarafından takıldı. Hastaların çalışmaya alınmasında, dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine uyuldu.

3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- On sekiz ve daha büyük yaştaki erkek ve kadınlar,
- Araştırmaya katılmak için gönüllü olanlar,
- Türkçe konuşmayı bilen veya işlemin kendisine anlatılabildiği kişiler,
- Stabil vital bulguları olan,
- Daha önce port katateri takılmamış olan hastalar.

3.2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Araştırmaya katılmak istemeyen,
- On sekiz ve daha küçük yaştaki erkek ve kadınlar,
- Gebe hastalar,
- Türkçe konuşmayı bilmeyenler ile işlemin kendisine anlatılamadığı hastalar,
- Stabil vital bulgulara sahip olmayan hastalar,
- Daha önce port kateteri takılan hastalar,
- Hormonal disfonksiyona sahip hastalar,
- Steroid, anksiyolitik, sedatif ilaç kullanan hastalar,
- Ağır anksiyete bozukluğu, aktif psikoz veya demans tanısı olan hastalar,
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalar,
- Madde bağımlısı hastalar,
- İşlem yapılırken komplikasyon gelişen hastalar,
- Koroner arter hastalığı bulunanlar,
- Serebro vasküler hastalığı olanlar,
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar.

3.2.3. Verilerin toplanması

Önceden belirlenen kriterlere göre çalışmamıza katılan bireylere, işlem öncesi ve işlem sonrası uygulanan formlar aşağıda gösterilmiştir.

3.2.4. Vital bulgu takip tablosu

Hastaların vital bulgularının kontrol ve kayıt işlemleri için çalışmamızda kullanılmak üzere kendi oluşturduğumuz bir tablo kullanıldı. Çalışmaya katılan hastaların port kateter takılacak odaya ilk alındığında, sedatif ajan verildikten sonra işlem esnasında ve işlem sonrasında, toplamda üç kere olmak üzere, hem sistolik hem de diyastolik kan basınçları, nabız, oksijen saturasyonu ve solunum sayısı takibe alınarak kaydedildi.

3.2.5. Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) Skoru

Hastaların alınan öykü ve fizik muayenesinden sonra, Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA)'nin geliştirdiği, hastaların ameliyat öncesi sınıflandırılması ile hastalara uygun anestezi uygulama ile monitörizasyon tekniklerinin hazırlanması amacıyla faydalı araçların sağlanabilmesi yöntemine dayalı değerlendirme teknikleri uygulandı. Hastanın ASA düzeyi değerlendirildi.

Tablo 3.1: Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) hasta durum sınıflaması

ASA Sınıfı	Hastanın tıbbi durumu
ASA1	Bilinen bir sistemik hastalık yok
ASA2	Orta veya iyi kontrollü sistemik hastalık
ASA3	Birden çok veya orta kontrollü sistemik hastalık
ASA4	Kötü kontrollü sistemik hastalık
ASA5	Ölmek üzere olan hasta

3.2.6. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck anksiyete ölçeği, Ulusoy ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmayla Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik uygunluk testleri benimsenmiştir. Hastayı değerlendirmek için 21 maddeden oluşmuştur ve 0-3 arası puan verilerek hastanın kendi durumunu değerlendirme yöntemidir. Sorular hastanın son bir haftalık sıkıntı hissinin kendisini hangi oranda etkilediğini test eder.

Puanlama:

0-7 puan = Minimal düzeyde anksiyete belirtileri

8- 15 puan = Hafif düzeyde anksiyete belirtileri

16-25 puan = Orta düzeyde anksiyete belirtileri

26-63 puan = Şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri

3.2.7. Visual Analog Skala (VAS)

Sayısal verileri olmayan bazı değerlendirmeleri ölçülebilir şekle dönüştürmek amacıyla uygulanır. Değerlendirilecek parametrelerin iki uç tanımı, 10 cm uzunluğundaki çizginin iki uç kısmında belirtilerek, hastanın kendi ağrısının bu çizginin neresine uyduğunu bir çizgi ile veya işaret koyarak belirtmesi söylenir. Örneğin ağrı değerlendirmesinde bir uç hiç ağrı yok, diğer uç şiddetli ağrı olarak belirlenir ve hastanın o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretlemesi istenir. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir. Testin bir dili olmaması ve kolay uygulanabilirliği önemli bir avantaj sağlamaktadır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olması ve çizginin uzunluğu test sonucunu etkilememektedir. Hastalar için elde edilen değerlerin ortalaması alınır. Çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış olup tüm dünya literatüründe kabul görmüş, kolay uygulanabilen güvenli bir testtir.

3.2.8. Yapılacak ölçümler ve izlenecek parametreler

Hastaların belli süre aralıklarla vital bulguları (kan basıncı, nabız sayısı, solunum sayısı) takip edildi ve kayıt edildi. Vital bulgu takibi için Bedside monitör (Nihon Kohden Corporation, model BSM-2351 K, 2008, Japan) ile hastalar monitörize edildi. İşlem öncesi ve işlem sonrası alınan kan örneklerinden; serum ONOO^- , $\text{NO}^\bullet$, MDA, 8-OHdG seviyeleri ve NOS aktivitesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında ölçüldü.

3.3. Parametrelerinin Ölçümü

3.3.1. Nitrik oksit sentaz aktivitesi tayini

Durak ve arkadaşları tarafından tarif edilen metoda göre NOS tayini yapıldı (60). Bu prensibe göre, pH asidik durumdayken diazotizasyon sonucu sulfonilik asitin, N-naftiletilen diamin (NEDA) ile birleşerek oluşturduğu alifatik diazonyum kompleksinin verdiği renk spektrofotometreyle 540 nm'de absorbans değerleri ölçülerek aktivitesi tayin edildi. Standart çözelti olarak 25 mM'lik sodyum nitroprussid kullanıldı. Sonuçlar IU/mL cinsinden ifade edildi. Tablo 3.2'de kullanılan reaktifler ve miktarları gösterilmektedir.

Tablo 3.2: Nitrik oksit sentaz tayininde kullanılan solüsyonlar ve çalışma prensipleri

Kullanılan Kimyasallar	Kör	Numune	Standart
Arjinin (20nM)	-----	0.2 μL	-----
Standart (25mM)	-----	-----	0.1 μL
Oda sıcaklığında 1 saat inkübasyon			
HCl (4mM)	0.2 μL	0.2 μL	0.2 μL
Sülfanilik Asit (SA) (20 mM)	0.2 μL	0.2 μL	0.2 μL
N-naftiletilen diamin (NEDA), (12.5 mM)	0.2 μL	0.2 μL	0.2 μL
Arjinin (20 mM)	0.2 μL	-----	-----

3.3.2. Nitrik oksit tayini

Cortas ve Wakid'a (61) göre gerçekleştirildi. Süpernatantın deproteinizasyonu sonucunda Griess Reaksiyonu ve kadmiyum redüksiyonu ile oluşan renk değişimi 545 nm' de tayin edildi. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ cinsinden ifade edildi.

3.3.3. Peroksinitrit tayini

Peroksinitrit tayini Al-Nimer ve arkadaşları tarafından önerilen metotla çalışıldı (62). Bu metotta, 10 μL serum 1.990 mL 50 mM pH 7.4 olan sodyum fosfat tamponu içinde çözünen 5 mM fenol eklendi. Sıcaklığı 37 $^{\circ}\text{C}$ olan karanlık bir ortamda, 2 saat inkübe edildi. Arkasında, 15 μL 0.1 M NaOH çözeltisi eklenerek nitrofenol bileşiği meydana geldi. Numunelerin absorbansı spektrofotometreyle 412 nm dalga boyunda ölçüldü. Peroksinitrit miktarı hesaplanırken, oluşan nitrofenol bileşiğinin molar ekstinksiyon katsayısı kullanıldı ($\epsilon=4400 \text{ M/cm}$). Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak değerlendirildi.

3.3.4. Malondialdehit tayini

Malondialdehitin, tiyobarbütirik asit (TBA) ile oluşturduğu rengin 532 nm dalga boyunda ölçülmesi ile tayin edildi (63).

Deneyin yapılışı: 0,2 ml numune üzerine 0,8 ml fosfat tamponu, 0.025 ml BHT ve 0.5 ml TCA eklendi. Tüpler iyice vortekslendikten sonra buzda 2 saat bekletildi. Daha sonra 2000 devir/dk'da 15 dk. santrifüj edildi. Üstte kalan süpernatandan 1 ml alınarak başka bir tüpe konuldu, üzerine 0,075 ml EDTA ve 0,25 ml TBA eklendi. Tüp karıştırıldıktan sonra 15 dk. kaynar su banyosunda bekletildi. Oda ısısına gelinceye kadar soğutulup spektrofotometrede 532 nm'de absorbansları okundu. Molar ekstinksiyon katsayısı ($1,6 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) kullanılarak MDA seviyeleri tespit edildi. Tiyobarbütirik asit reaktif maddeleri MDA olarak ifade edildi. Sonuçlar nmol/L şeklinde ifade edildi.

3.3.5. 8-OHdG tayini

Serum 8-OHdG ölçümleri için örnekler, öncelikle +4 °C sıcaklıktaki buzdolabında 12 saat bekletilerek yavaş yavaş çözündürüldü. Çözünmüş serum örnekleri oda sıcaklığına (20-25 °C) gelene kadar oda ısısında bekletildi. Çalışmak için hazır hale gelen örnekler Northwest marka ELIZA kiti kullanılarak serum örneklerinde 8-OHdG düzeyleri tayin edildi (64-70).

3.4. İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenlerin, (ASA skoru, Anksiyete skoru ve VAS skorlamaları, solunum sayısı, nabız sayısı, diyastolik kan basıncı ve sistolik kan basıncı) dağılımına Anova Testi, normal dağılıma uygunluk kontrolünde Shaphiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan değişkenlerde 2 bağımlı grup karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş t testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Kadmiyum granül
- Fenol
- Sülfanilamid çözeltisi
- Murin monoklonal
- 8-OHdG antikor
- 8-OHdG standart
- Glisin NaOH çözeltisi
- NaOH çözeltisi
- N-naftiletilen diamin (NEDA)
- TCA çözeltisi
- BHT çözeltisi

- Serum fizyolojik
- Griess reaktif
- CuSO₄ çözeltisi
- ZnSO₄ çözeltisi
- Kalibratör
- Stop solüsyonu
- TBA çözeltisi
- EDTA çözeltisi
- N-Naftiletildiamin (Sigma N-9125) çözeltisi
- 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB substratı)
- Yaban turpu peroksidazı (HRP-Konjugat)
- Bütil hidroksi toluen (BHT) çözeltisi
- Trikarboksilik asit (TCA) çözeltisi
- Coomassie Blue boya

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Durumuna Göre Değerlendirilmesi

Tablo 4.1’de görüldüğü gibi, çalışmaya alınan üç sedasyon grubundaki bireylerin cinsiyet ve yaş özellikleri birbirleriyle benzerlik göstermektedir.

Midazolam ve Ketamin yapılan gruptaki bireylerin 5 tanesi (%38) kadın, 8 tanesi (%62) erkek hasta olup, Midazolam ve Fentanil yapılan gruptaki bireylerin 5 tanesi (%38) kadın, 8 tanesi (%62) erkek iken, Propofol yapılan gruptaki bireylerin 6 tanesi (%47) kadın, 8 tanesi (%53) erkek hastaydı. Çalışmada cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Midazolam ve Ketamin yapılan gruptaki yaş ortalaması $51 \pm 15,31$ yıl iken, Midazolam ve Fentanil yapılan gruptaki yaş ortalaması $44 \pm 10,42$ olup, Propofol yapılan gruptaki yaş ortalaması $44,2 \pm 13,5$ yıl idi. Çalışmada yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sedasyon gruplarına göre hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

Parametre	Grup 1(n:13)	Grup 2 (n:13)	Grup 3 (n:14)	P*
Kadın	5 (%38)	5 (%38)	6 (%47)	0,834
Erkek	8 (%62)	8 (%62)	8 (%53)	
Yaş	$51 \pm 15,31$	$44 \pm 10,42$	$44,2 \pm 13,5$	0,184

Grup1; Midazolam ve Ketamin yapılan grup, Grup 2; Midazolam ve Fentanil yapılan grup, Grup 3; Propofol yapılan grup, P*; Anova Test. n; Hasta sayısı

4.2. Hastaların ASA, Ağrı ve Anksiyete Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi

Midazolam ve ketamin yapılan gruptaki işlem öncesi anksiyete skoru (ANKPRE) ortalaması 7.44 ± 5.88 iken, işlem sonrası anksiyete skoru (ANKPOST) ortalaması 2.91 ± 2.83 olup bu anksiyete azalması istatistiksel olarak ($p:0.001$) anlamlı bulundu.

Midazolam ve Fentanil yapılan gruptaki işlem öncesi ANKPRE ortalaması 7.42 ± 4.83 iken, işlem sonrası ANKPOST ortalaması 1.41 ± 4.81 olup bu anksiyete azalması istatistiksel olarak ($p:0.001$) anlamlı bulundu.

Propofol yapılan gruptaki işlem öncesi ANKPRE ortalaması 6.52 ± 4.17 iken, işlem sonrası ANKPOST ortalaması 1.59 ± 2.01 olup bu anksiyete azalması istatistiksel olarak ($p:0.001$) anlamlı bulundu.

Midazolam ve ketamin yapılan hastalarda işlem sonrası ANKPOST ortalaması 2.91 ± 2.83 iken, Midazolam ve Fentanil yapılan hastaların ANKPOST ortalaması 1.41 ± 4.81 ve Propofol yapılan hastaların ANKPOST ortalaması 1.59 ± 2.01 olup bu üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p: 0.022$) anlamlı bulundu. Bu istatistiksel fark grup 1 ve 2'nin ANKPOST değerlerinin karşılaştırılmasından kaynaklanmaktaydı. Grup 1 ve 2 arasındaki ANKPOST değerinin farkı ($p:0.032$) istatistiksel olarak anlamlıydı.

Midazolam ve Fentanil yapılan gruptaki işlem öncesi VAS (VASPRE) ortalaması 1.02 ± 1.55 iken, işlem sonrası VAS (VASPOST) ortalama 0.15 ± 0.38 olup bu ağrı azalması istatistiksel olarak ($p:0.009$) anlamlı bulundu.

Propofol yapılan gruptaki işlem öncesi VASPRE ortalaması 1.05 ± 2.2 iken, işlem sonrası VASPOST ortalama 0.011 olup bu ağrı azalması istatistiksel olarak ($p:0.010$) anlamlı bulundu.

Midazolam ve ketamin yapılan hastalarda işlem sonrası VASPOST ortalama 1.19 ± 1.8 iken, Midazolam ve Fentanil yapılan hastaların VASPOST ortalama 0.16 ± 0.35 ve Propofol yapılan hastaların VASPOST ortalama 0.010 olup bu üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p:0.001$) anlamlı bulundu. Bu istatistiksel fark Grup 1-2 ve 1-3 ün karşılaştırılmasından kaynaklanmaktaydı. Grup 1 ve 2 arasındaki VASPOST değerinin farkı ($p:0.002$) istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 1 ve 3 arasındaki VASPOST değerinin farkı ($p:0.001$) istatistiksel olarak anlamlıydı.

4.3. Hastaların Vital Bulgu Takiplerine Göre Değerlendirilmesi

Her üç gruptaki hastaların sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) değerlerinin karşılaştırılması:

Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların port kateter takılması için hazırlanan odaya ilk alındığı anda ölçülen işlem öncesi sistolik kan basıncı (SKB1) ortalaması $132,13 \pm 15,31$ mmHg, sedasyonu takiben işleme başlamadan önce ölçülen işlem sırasındaki sistolik kan basıncı (SKB2) ortalaması $128,21 \pm 15,20$ mmHg, işlem bittikten sonra ölçülen işlem sonrası sistolik kan basıncı (SKB3) ortalaması $125,11 \pm 14,41$ mmHg olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede SKB takiplerinde SKB1 ile SKB3 arasında bir düşüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (P: 0.003).

Propofol grubundaki hastaların port kateter takılması için hazırlanan odaya ilk alındığı anda ölçülen SKB1 ortalaması $124,30 \pm 18,13$ mmHg, sedasyonu takiben işleme başlamadan önce ölçülen SKB2 ortalaması $111,58 \pm 16,62$ mmHg, işlem bittikten sonra ölçülen SKB3 ortalaması $112,10 \pm 15,02$ mmHg olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede SKB takiplerinde SKB1 ile SKB3 arasında bir düşüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p: 0.001).

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların ölçülen ilk SKB1 ortalaması $121,28 \pm 15,74$ mmHg iken, Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların ölçülen ilk SKB1 ortalaması $132,21 \pm 16,10$ mmHg olup, propofol grubundaki hastaların ölçülen ilk SKB1 ortalaması $124, \pm 18,12$ mmHg olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve ketamin ile propofol grubu hastalarında ölçülen SKB1 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0.041).

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların ölçülen SKB2 ortalaması $125,20 \pm 18,00$ mmHg iken, Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların ölçülen SKB2 ortalaması $128,19 \pm 14,80$ mmHg olup, propofol grubundaki hastaların ölçülen SKB2 ortalaması $111,72 \pm 16,69$ mmHg olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve fentanil ile propofol grubu hastalarında ölçülen SKB2 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p:0,001).

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların ölçülen SKB3 ortalaması $121,51 \pm 17,18$ mmHg iken, Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların ölçülen SKB3 ortalaması $125,12 \pm 14,18$ mmHg olup, propofol grubundaki hastaların ölçülen SKB3 ortalaması $112,12 \pm 15,19$ mmHg olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve fentanil ile propofol grubu hastalarında ölçülen SKB3 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p:0,005$).

Her üç gruptaki hastaların Sistolik Kan Basıncı (SKB) ve Diastolik Kan Basıncı (DKB) değerlerinin karşılaştırılması;

Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların port kateter takılması için hazırlanan odaya ilk alındığı anda ölçülen işlem öncesi diastolik kan basıncı (DKB1) ortalaması $78,51 \pm 12,89$ mmHg, sedasyonu takiben işleme başlamadan önce ölçülen işlem sırasındaki diastolik kan basıncı (DKB2) ortalaması $72,09 \pm 12,11$ mmHg, işlem bittikten sonra ölçülen işlem sırasındaki diastolik kan basıncı (DKB3) ortalaması $67,41 \pm 9,60$ mmHg olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede DKB takiplerinde DKB1 ile DKB3 arasında bir düşüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p:0,001$).

Propofol grubundaki hastaların port kateter takılması için hazırlanan odaya ilk alındığı anda ölçülen DKB1 ortalaması $71,75 \pm 9,58$ mmHg, sedasyonu takiben işleme başlamadan önce ölçülen DKB2 ortalaması $64,10 \pm 8,83$ mmHg, işlem bittikten sonra ölçülen DKB3 ortalaması $65,01 \pm 11,11$ mmHg olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede DKB takiplerinde DKB1 ile DKB3 arasında bir düşüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p:0,001$).

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların ölçülen DKB2 ortalaması $73,75 \pm 10,70$ mmHg iken, Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların ölçülen DKB2 ortalaması $72,10 \pm 12,10$ mmHg olup, propofol grubundaki hastaların ölçülen DKB2 ortalaması $64,10 \pm 8,81$ mmHg olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve fentanil ile propofol grubu hastalarında ölçülen DKB2 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p:0,012$).

Her üç gruptaki hastaların nabız (NBZ) ve solunum sayısı (SS) değerlerinin karşılaştırılması;

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların port takılması için hazırlanan odaya ilk alındığı anda ölçülen nabız (NBZ1) ortalaması $95,37 \pm 19,60/\text{dk}$, sedasyonu takiben işleme başlamadan önce ölçülen nabız (NBZ2) ortalaması $100,89 \pm 19,61/\text{dk}$, işlem bittikten sonra ölçülen nabız (NBZ3) ortalaması $101,28 \pm 19,90/\text{dk}$ olarak ölçülmüştür. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve ketamin grubundaki NBZ takiplerinde işlem öncesi ve işlem sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (0,029).

Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların port takılması için hazırlanan odaya ilk alındığı anda ölçülen NBZ1 ortalaması $94,83 \pm 16,33/\text{dk}$, sedasyonu takiben işleme başlamadan önce ölçülen NBZ2 ortalaması $94,29 \pm 15,48/\text{dk}$, işlem bittikten sonra ölçülen NBZ3 ortalaması $100,28 \pm 14,59/\text{dk}$, olarak ölçülmüştür. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve Fentanil grubundaki NBZ takiplerinde işlem öncesi ve işlem sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (0,003).

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların ölçülen NBZ2 ortalaması $100,88 \pm 19,48/\text{dk}$ iken, Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların ölçülen NBZ2 ortalaması $94,31 \pm 15,48/\text{dk}$ olup, propofol grubundaki hastaların ölçülen NBZ2 ortalaması $88,92 \pm 18,22/\text{dk}$ olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve ketamin ile propofol grubu hastalarında ölçülen NBZ2 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p:0,039$).

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların ölçülen İşlem öncesi solunum sayısı (SS2) ortalaması $20,10 \pm 8,10/\text{dk}$ iken, Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların ölçülen SS2 ortalaması $15,79 \pm 5,48/\text{dk}$ olup, propofol grubundaki hastaların ölçülen SS2 ortalaması $18,68 \pm 6,11/\text{dk}$ olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve ketamin ile propofol grubu hastalarında ölçülen SS2 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p:0,045$).

Her üç gruptaki hastaların oksijen saturasyon (SPO2) değerlerinin karşılaştırılması;

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların port takılması için hazırlanan odaya ilk alındığı anda ölçülen oksijen saturasyonu (SPO2-1) ortalaması $\%97 \pm 1,8$ sedasyonu takiben işleme başlamadan önce ölçülen SPO2-1 ortalaması $\%95,63 \pm 3,4$ işlem bittikten sonra ölçülen SPO2-1 ortalaması $\%95,53 \pm 2$ olarak ölçülmüştür. Yapılan

değerlendirmede Midazolam ve ketamin grubundaki SPO2 takiplerinde işlem öncesi ve işlem sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,001$).

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların ölçülen ilk SPO2-1 ortalaması $\%97\pm1,8$ iken, Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların ölçülen ilk SPO2-1 ortalaması $\%96,64\pm2,15$ olup, propofol grubundaki hastaların ölçülen ilk SPO2-1 ortalaması $\%98,38\pm1,58$ olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve ketamin ile Midazolam ve fentanil grubu hastalarında ölçülen SPO2-1 ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,001$). Midazolam ve ketamin ile Propofol grubu hastalarında ölçülen SPO2-1 ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,044$).

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların ölçülen oksijen saturasyonu (SPO2-2) ortalaması $\%95,57\pm3,40$ iken, Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların ölçülen SPO2-2 ortalaması $\%96,48\pm2,60$ olup, propofol grubundaki hastaların ölçülen SPO2-2 ortalaması $\%97,70\pm2,39$ olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve ketamin ile propofol grubu hastalarında ölçülen SPO2-2 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p:0,014$).

Midazolam ve ketamin grubundaki hastaların ölçülen oksijen saturasyonu (SPO2-3) ortalaması $\%95,55\pm2$ iken, Midazolam ve Fentanil grubundaki hastaların ölçülen SPO2-3 ortalaması $\%96,63\pm2,51$ olup, propofol grubundaki hastaların ölçülen SPO2-3 ortalaması $\%97,88\pm2,27$ olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirmede Midazolam ve ketamin ile propofol grubu hastalarında ölçülen SPO2-3 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p:0,001$)(71).

4.4. Serumda Çalışılan Parametrelerin Değerlendirilmesi

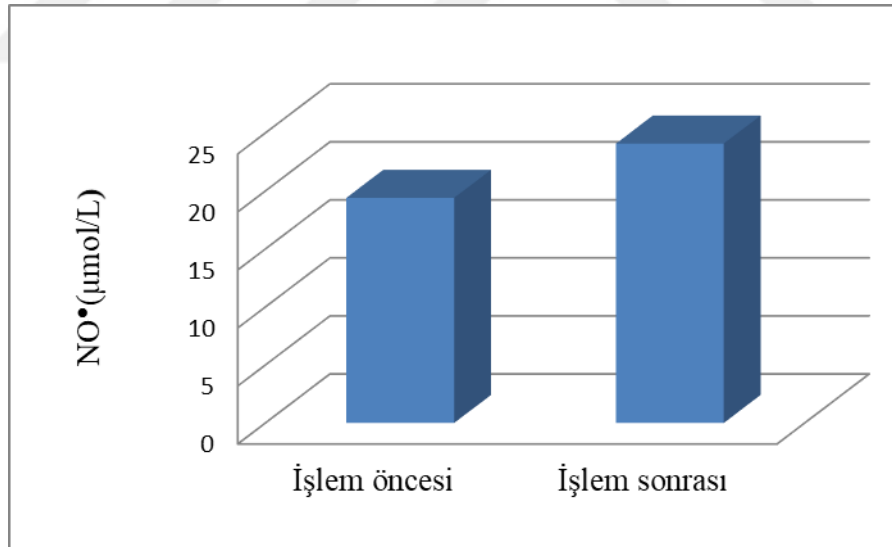
Gaziantep Üniversitesi Acil servise port kateteri takılma endikasyonu için gelen 40 hastadan, port kateteri takılmadan önce ve takıldıktan sonra kanları alınıp serumlarında, ONOO^- , MDA, 8-HdG, $\text{NO}^\bullet$ seviyeleri ve NOS aktivitesi ölçüldü. Sonuçları tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Port kateteri takılmadan önce ve takıldıktan sonraki ortalama $\pm$ standart sapma (SS)

Çalışılan Parametreler	Ortalama (Önce)	Ortalama (Sonra)	p
NO [•] ($\mu\text{mol/L}$) $\pm$ SS	19,40 $\pm$ 9,46	24,08 $\pm$ 10,86	p<0.05
NOS (IU/mL) $\pm$ SS	5,02 $\pm$ 1,98	6,33 $\pm$ 2,61	p<0.05
MDA (nmol/L) $\pm$ SS	5,06 $\pm$ 1,71	6,04 $\pm$ 1,73	p<0.05
ONOO ⁻ ($\mu\text{mol/L}$) $\pm$ SS	80,87 $\pm$ 13,71	87,19 $\pm$ 13,89	p<0.05
8-OHdG (ng/ml) $\pm$ SS	4.06 $\pm$ 1.78	4.80 $\pm$ 1.74	p<0.05

p istatistiksel olarak anlamlılık ifadesidir. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

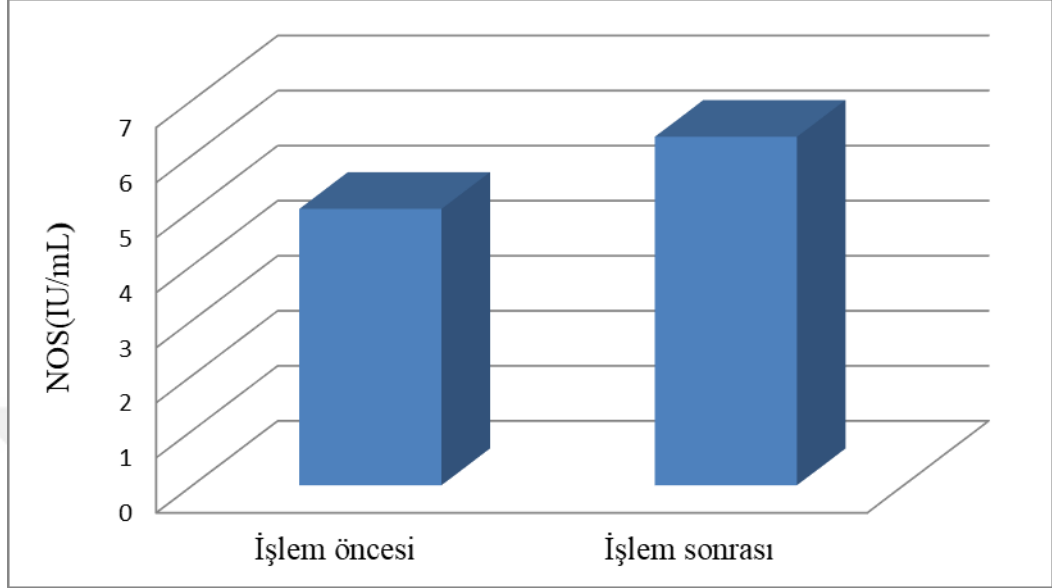
Nitrik oksit seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.1’de gösterilmiştir. Port kateteri takılmadan önce NO[•] seviyeleri, port kateteri takıldıktan sonraki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (p< 0.05). NO[•] ile çalışılan diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p< 0.05).



Şekil 4.1: NO[•]’nun işlem öncesi ve işlem sonrası ortalama grafiği

Nitrik oksit sentaz aktivitesi gruplara göre dağılımı şekil 4.2’de gösterilmiştir. NOS enzim aktivitesi açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak

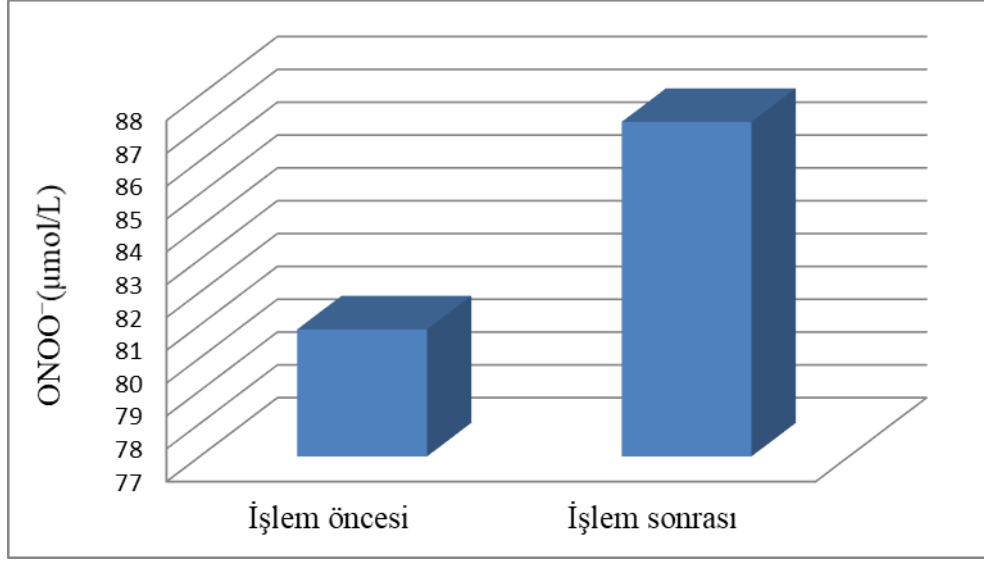
anlamalı fark vardı ($p<0.05$). Port kateteri takılmadan önce NOS aktiviteleri, port kateteri takıldıktan sonraki değerlerden istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük idi ($p< 0.05$).



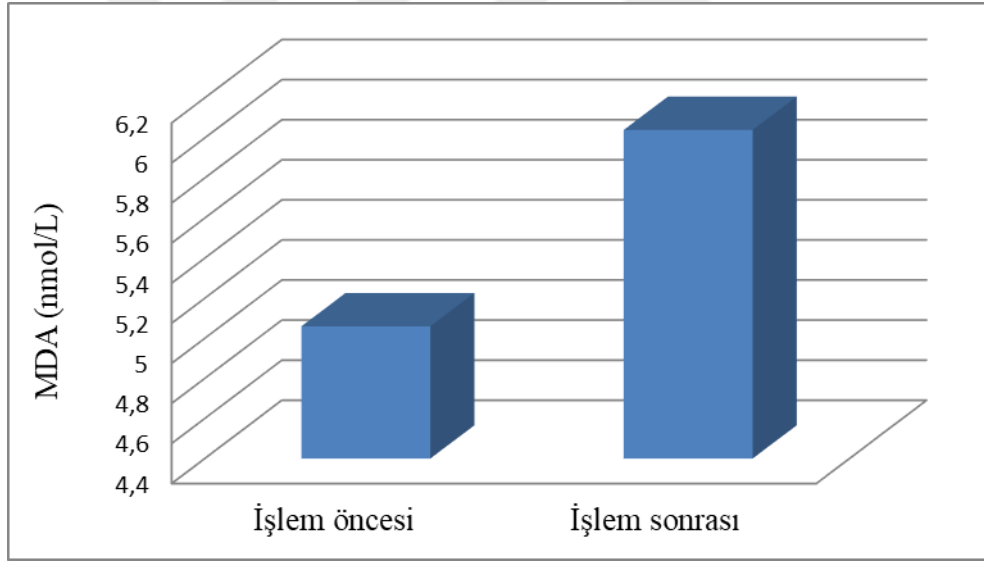
Şekil 4.2: NOS'un işlem öncesi ve işlem sonrası ortalama grafiği

Peroksinitrit seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.3'da gösterilmiştir. $ONOO^-$ düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Port kateteri takılmadan önce $ONOO^-$ seviyeleri, port kateteri takıldıktan sonraki değerlerden istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulundu ($p< 0.05$).

MDA seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.4'de gösterilmiştir. MDA seviyeleri açısından değerlendirildiğinde, port kateteri takılmadan önceki MDA seviyeleri, port kateteri takıldıktan sonraki MDA değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p< 0.05$).

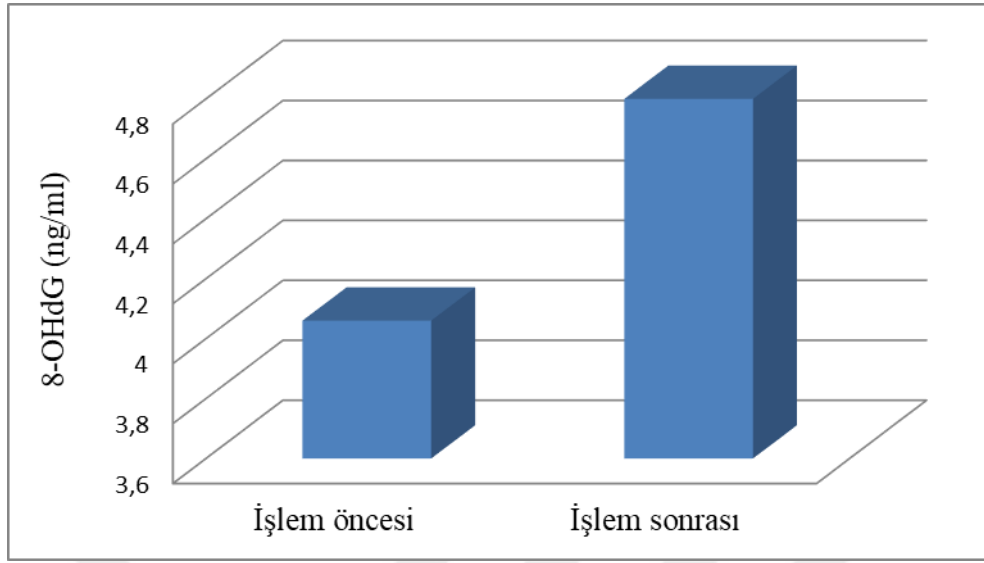


Şekil 4.3: ONOO⁻'in işlem öncesi ve işlem sonrası ortalama grafiği



Şekil 4.4: MDA'nın işlem öncesi ve işlem sonrası ortalama grafiği

8-OHdG seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.5'de gösterilmiştir. 8-OHdG seviyesi açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P < 0.05$). 8-OHdG seviyeleri açısından değerlendirildiğinde, port kateteri takılmadan önceki 8-OHdG seviyeleri, port kateteri takıldıktan sonraki 8-OHdG değerlerinden istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($p < 0.05$).



Şekil 4.5: 8-OHdG'nin işlem öncesi ve işlem sonrası ortalama grafiği

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Reaktif oksijen ve RNT'leri, metabolik aktiviteler sırasında vücutta üretilir. Hücre hasarını en aza indirmek için, farklı hücre içi veya hücre dışı antioksidatif mekanizmalarla sürekli olarak ROT ve RNT'leri zararsızlaştırılır. Azalan antioksidatif kapasite ve ROT ve RNT'lerinin üretimindeki artış, oksidatif ve nitrosatif strese yol açar, bu da lipit, protein, nükleik asitler vb. makro moleküllere zarar vermektedir (1,2).

Organizmalarda hayati fonksiyonlar için gerekli olan enerji oksidasyon ile sağlanmaktadır. Ancak kontrolsüz oksidasyon durumlarında, hedef hücrelerde antioksidan kapasite aşılması dolayısıyla oksidan/antioksidan dengenin bozulması ROT, RNT ve diğer oksidanların artmasına sebep olmaktadır. Serbest radikallerin hücre içerisindeki seviyelerinin artmasına dolayısıyla da hücresel yapıları hasara uğratabileceği ve oluşan bu hasarın da birçok hastalığın oluşumuna zemin hazırladığı literatürlerde ifade edilmektedir (72). Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonu sonucu hücre zarındaki lipid yapılarda değişiklikler meydana gelerek zar işlevinin bozulması sonucu hücre hasarına yol açtığı ve lipit peroksidasyon belirteçlerinin artması ile sonuçlandığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (73).

Canlı organizmalarda, antioksidan savunma sistemi enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Enzimatik antioksidanlara GRD GST, SOD, GSH-Px, KAT vb. ile nonenzimatik antioksidanlara da vitamin A, E, C, albümin, bilirubin, flavonoidler, GSH vb. örnek olarak verilebilir (74). Merkezi sinir sisteminde endojen antioksidan miktarı düşük seviyelerde olduğu için oksidatif hasara karşı daha duyarlı olduğu literatürlerde ifade edilmektedir (75,76). Süperoksit anyon radikalının oluşturduğu hücre hasarını önlemede SOD'un önemli rol oynadığı (74), beyinde meydana gelen serbest radikallerden $O_2^{\cdot-}$ 'i, SOD tarafından H_2O_2 'e dönüştürüldüğü, KAT ve GSH-Px ise H_2O_2 'yi H_2O ve O_2 'ye dönüştürerek detoksifiye ettiği, yapılan hücre kültürü çalışmalarında iyonize radyasyon, Tümör nekroz faktör (TNF) ve interlökin (IL-1)'in oluşturduğu serbest radikallere karşı koruyucu etki gösterdiği ifade edilmektedir (77).

Reaktif oksijen ve RNT türlerinin artışı, özellikle iNOS aktivitesinin artması ile oluşan $\text{NO}^\bullet$ ve ortamda yüksek miktarda bulunan $\text{O}_2^{\bullet-}$ ile reaksiyonu sonucu ONOO^- molekülünün oluşmasına ve oluşan bu radikal, mitokondrial DNA, ribonükleik asit (RNA), lipid ve proteinlerde nitrasyon, oksidasyon ve halojenasyon reaksiyonları sonucu mutasyonlarda artışa sebep olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ürünlerin de DNA'yı hasara uğrattığı literatürlerde ifade edilmektedir (77-80). Oksidatif/nitrosatif stresin, DNA yapısında başta karsinogenezis olmak üzere çok sayıda hastalığın patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir. Hidroksil radikalleri DNA molekülü ile reaksiyona girerek, DNA bazlarındaki çift bağlara H atomu bağlar yada 2-deoksiribozun metil gruplarından ve C-H bağlarından H atomu çıkarır (8). Bu reaksiyonlar sonucu oluşan timin peroksil radikalleri indirgenerek, timin glikol, 5-formilurasil hidroksihidroperoksit, 5-hidroksimetilurasil, ve 5-hidroksi 5-metilhidantoin gibi oksidasyon ürünleri meydana gelmektedir. DNA'nın en fazla bilinen baz mutasyonu 8-OHdG'dir. 8-OHdG, guanin molekülünün 8. pozisyonunda $\text{OH}^\bullet$ radikali ile reaksiyona girerek oluşan DNA hasarı sonucu meydana gelmektedir (88). Bu çalışmada işlem öncesi ve işlem sonrası; NOS aktivitesi, $\text{NO}^\bullet$, ONOO^- , MDA, oksidatif DNA hasarının önemli bir belirteci olan 8-OHdG değerleri karşılaştırıldığında, işlem sonrası bu parametrelerin işlem öncesi değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlarımız yukarıdaki yapılmış olan çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu.

Bayraktar ve arkadaşları (81), Nayak ve arkadaşları (82) ile Bhagat ve arkadaşları (83) çalışmalarında kolorektal kanserli hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmış, serum MDA düzeylerinde anlamlı bir artış bulduklarını ifade etmişlerdir. Leufkens ve arkadaşları (84) ise 11 yılda 521.448 kişiyi izleyerek yaptıkları bir çalışmada serum ROT'den artan miktarların kolorektal kanser riskinde de artışa sebep olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda işlem öncesi ve işlem sonrası MDA değerleri karşılaştırıldığında, işlem sonrası MDA değerleri işlem öncesi MDA değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Bu bulgularımız yukarıdaki yapılmış olan çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu.

Nitrik oksit, fizyolojik ve patofizyolojik olarak hücrel toksisitenin bir göstergesi olan biyoregülatör bir moleküldür (85). $\text{NO}^\bullet$ yüksek reaktiviteye sahip olup doğrudan veya oluşturduğu ONOO^- ile de oksidan etki meydana getirir. ONOO^- , proteinlerin

yapısındaki tirozin rezüdilerinin nitrasyonu sonucu geri dönüşümsüz olarak nitrotirozinin oluşmasına sebep olmaktadır. Nitrotirozin fosforillenen ve fosforillenmeyen tirozin yapılarının birbirine dönüşümünü engelleyerek, enzim aktivitelerinde ve sinyal ileti sisteminin düzenlenmesinde olumsuz bir etki oluşmasına sebep olmaktadır. ONOO^- oksidasyonunda kararlı son ürün olan nitrotirozin $\text{NO}^\bullet$ 'e bağlı in vivo hasar tespiti için iyi bir belirteç olduğu literatürde belirtilmektedir (86).

Organizmada oksidan stres ile oluşan serbest radikaller, makromoleküllerden DNA yapısında kırıklara yol açmaktadırlar. DNA kırıkları, poli (ADP-riboz) sentetaz (PARS) enziminin aktivesini indükler. Bu enzim aynı zamanda poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) ya da poli (ADP-riboz) transferaz (pADPRT) olarak da bilinen PARS enzimi, hücre çekirdeğinde bol miktarda bulunan ve adenosin difosfat riboz ünitelerinin homopolimerizasyonunu sağlayan bir enzimdir. PARS hücre içi NAD^+ 'yi substrat olarak kullandığı için glikolizin ve elektron transportunun yavaşlamasına, dolayısıyla ATP oluşumunun azalmasına neden olmaktadır. Bu olaylar zincirinin neden olduğu enerji açığına bağlı olarak, ONOO^- gibi aşırı oksidan stres oluşturan durumların hücre disfonksiyonu ve ölümü ile sonuçlandığı literatürlerde belirtilmektedir (87-89).

Organizmada $\text{NO}^\bullet$ ve $\text{NO}^{\bullet\bullet}$ 'in reaksiyonlarıyla oluşan RNT'nin artmasıyla nitrozatif stres meydana gelebilir. ROT miktarının artması sonucu $\text{NO}^\bullet$, serbest oksijen radikalleri ile tepkimeye girerek veya oksijenli ortamlarda oksitlenerek, kendisinden çok daha reaktif türlerin oluşumuna neden olabilir. Bu da oksidatif ve nitrozatif stres üzerinden hücresel hasara sebep olabilir. Bu nedenle normal doku hasarını önlemek için oksidatif ve nitrozatif stresin azaltılması organizma faaliyetleri için önemlidir.

Acil serviste işlem yapılan hastalara çoğunlukla, özellikle de travma, şok ve yanık gibi vakalarda hızlı ve güvenli bir damar yolu açılması ihtiyacı vardır. İşte bu aşamalarda santral venöz kateterler uzun dönemli intravenöz kemoterapi, antibiyotik infüzyonu, parenteral nütrisyon, kan ürünlerinin transfüzyonu ve tekrarlayan kan örneği alımında gerekli ve kullanışlıdır. Santral venöz kateterlerin hastaya takılması, hastada oluşabilecek muhtemel oksidatif/nitrozatif stresin etkilerinin azaltılması önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışmada, oksidatif DNA hasar belirteci olan 8-OHdG ile MDA, NO[•], ONOO⁻ seviyeleri ve NOS aktivitesi anlamlı olarak artmış olduğunu bulduk. Yatak başı ultrasound eşliğinde kalıcı tünelli port kateteri takılan hastalarda oksidatif/nitrosatif stresin artmış olduğu ve bu hastalara antioksidan ile kombine bir tedavi, oksidatif/nitrosatif stresin önlenmesine yönelik bir strateji sağlayabileceği kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Taysi S, Keles MS, Gumustekin K, Akyuz M, Boyuk A, Cikman O, Bakan N. Plasma homocysteine and liver tissue s-adenosylmethionine, s-adenosylhomocysteine status in vitamin B₆-deficient rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005 Jan;19(1):154-60.
2. Cikman O, Taysi S, Gulsen MT, Demir E, Akan M, Diril H, Kiraz HA, Karaayvaz M, Tarakcioglu M. The radio-protective effects of caffeic acid phenethyl ester and thymoquinone in rats exposed to total head irradiation. 2015 Feb;127(3-4):103-8.
3. Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol* 2009; 27: 175–94
4. Pellegrini N, Miglio C, Del Rio D, et al. Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables. *Int J Food Sci Nutr*. 2009; 60 (Suppl 2): 12–22.
5. Hassimotto NMA, Lajolo FM. Antioxidant status in rats after long-term intake of anthocyanins and ellagitannins from blackberries. *J Sci Food Agric*. 2011 Feb;91(3): 523-31.
6. Cemeli E, Baumgartner A, Anderson D. Antioxidants and the comet assay. *Mutat Res*. 2009; 681: 51–67.
7. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002;33:110-118.
8. Özcan O, ve ark. Oksidatif stres ve hücre içi yapılar üzerine etkileri. *JCEI-01208*; 2015; 6 (3): 331-336
9. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar, <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01b.pdf>, Erişim tarihi:31.12.2018
10. Gümüştas MK, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No:62. Mart 2008 S:329-340

11. Uysal M. Serbest radikaller; lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim. 1998; 11: 336-341.
12. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. Klinik Gelişim. 1995; 8:3906-3911.
13. Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:4405-4409.
14. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 1995;41:1819-1828.
15. Dündar Y, Aslan R. Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller, antioksidanlar. İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi. 1999; 2(2): 134-142.
16. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. Int J Biomed Sci. 2008; 4(2): 89-96.
17. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi reperfüzyon hasarı. Klinik Gelişim Dergisi. 2009; 22: 5-13.
18. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. Kocatepe Veterinary Journal. 2009; 2(2): 56-60.
19. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. american chemical society, oxidative stress: Diagnostics, Prevention and Therapy. Chapter 1. 2011; 1-37.
20. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2010; 3(1): 91-100.
21. Üzümlüoğlu Coşkun M. Şizofreni etyopa togenesinde oksidatif stresin rolü. 2008, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Birimi, Uzmanlık tezi, 80 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. Medaim Yanık, Dr. R. Latif Alpan).

22. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MTD, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 44-84.
23. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54(3): 176-186.
24. Kirkman HN, Galiano S, Gaetani GF. The function of catalase-bound NADPH. *J Biol Chem.* 1987; 262(2): 660–666.
25. Limon-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res.* 2009; 674(1-2): 137-147.
26. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuna-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res.* 1995; 18(1): 1-11.
27. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve antioksidant enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi.* 2004; 14: 52-60.
28. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002; 82(1): 47-95.
29. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44(4): 275-295.PU
30. Qureshi AA, Lerner LH, Lerner EA. Nitric oxide and the cutis. *Arch Dermatol.* 1996;132:889-93.
31. Weller R. Nitric oxide-a newly discovered chemical transmitter in human skin. *Br J Dermatol.* 1997;137:665-72.
32. Atakişi O, Atakişi E, Atabay T, Uzun M. L-Arjinin ve N-Nitro-L-Arjinin metil esteri uygulamasının beyin, karaciğer, böbrek dokusu nitrik oksit ve malondialdehit düzeylerine etkisi. *Kafkas Üniv Vet Fak Dergisi.* 2009; 15(1): 71-75.
33. Şenay Ş. Kardiyopulmoner bypas sonrası sistemik ve bronşiyal nitrik oksit salınımindaki değişiklikler ve postoperatif pulmoner disfonksiyon ile ilişkisi,

Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2005; 8-29.

34. Lowenstein CJ, Dimerman JL, Synder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med.* 1994;120:227-237
35. Griffith OW. Nitric oxide synthase inhibitors: mechanisms of action and in vivo studies. In, Weisman BA, Allon N, Shapira S (Eds): *Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Nitric Oxide*. Plenum Press, New York. 1995; pp 21-36,.
36. Ahmed B, Van D, Oord JJ. Expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in pigment cell lesions of the skin. *Br J Dermatol* 2000;142:432-40.
37. Bruch-Oerharz D, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide and its mplications in skin homeostasis and disease-a review. *Arch Dermatol Res.* 1998;290:643-51.
38. Nathan C, Xie Q. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *Biol Chemis.* 1994;269:725-7.
39. Lancaster JR. JR in *Nitric oxide: biology and pathobiology* ignarro, LJ, ed. Academic Press, San Diego, CA. 2000: p. 209-224.
40. Niedbala W, Wei XQ, Piedrafita D, et ai. Effects of nitric oxide on the induction and differentiation of Th1 cells. *Eur J Immunol* 1999;29:2498-505.
41. Heck DE, Laskin DL, Gardner CR, Laskin ID. Epidermal growth factor supresses nitric oxide and hydrogen peroxide production by keratinocytes. *J Biol Chemis.* 1992;267:277-80.
42. Yamaoka I, Sasaki M, Miyachi Y. Ultraviolet B radiation down regulates inducible nitric oxide synthase expression induced by interferon-gamma or tumor necrosis factor alpha in murine keratinocyte Pam 212 cells. *Arch Dermatol Res.* 2000;292:312-9.
43. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J.* 1994; 298: 249-58.
44. Türközkan N, Balabanlı B, Karabıçak U ve ark. Peroksinitrit aracılıklı harabiyetin plazma eritrosit ve dokularda 3-nitrotirozin ölçümü ile gösterilmesi ve bazı

antioksidanların etkisi, SBAG- AYD – 265 sayılı Tübitak Projesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara 2000.

45. Demiryürek Ş, Turan NN, Demiryürek AT. Peroksinitritin akciğerlerdeki etkileri ve akciğer hastalıklarındaki rolü. Genel Tıp Derg. 2004; 14(4): 163-169.
46. Ekici L, Sağdıç O. Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu. 2008; 33(5): 251-260.
47. Yasmin W, Strynadka KD, Schulz R. Generation of peroxynitrite contributes to ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts. Cardiovasc. Res. 1997 33, 422-432.
48. Tecder Ünal M, Tufan H. Biyolojik sistemlerde peroksinitritin rolü. T Klin Kardioloji. 2003; 16: 110-118.
49. Bircan FS. Endotoksemi oluşturulan kobayların dalak dokusunda 3-nitrotirozin oluşumu ve taurinin antioksidan etkisinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2007.
50. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları. Konya. (1995).
51. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid eksizyon onarımı ve kanser. Turkish Journal of Biochemistry. 2007; 32 (3); 104–111.
52. Sancar A. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. Doi: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073723 2004. 73:39–85
53. Bruce AF, Crapo JD. Biology of disease. Free radicals and liver injury. Lab. Invest. 1982; 47: 412–26.
54. Atmaca E. Aksoy A. Oksidatif DNA hasarı kromatografik yöntemlerle tesbiti. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi. 2009, 20 (2), 79 – 83
55. De Martinis BS, De Lourdes Pires Bianchi M. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by hplc with electrochemical detection. Pharmacol Res. 2002; 46 (2): 129-31.

56. McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact.* 2005; 152 (2-3): 107-17.
57. De Martinis BS, De Lourdes Pires Bianchi M, Effect of vitamin C supplementation against cisplatin-induced toxicity and oxidative DNA damage in rats. *Pharmacol Res.* 2001; 44 (4): 317-20.
58. Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN, 8-hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods Enzymol.* 1999;300, 156-66.
59. Ulusoy M, Şahin N, Erkman H (1998) Turkish Version of The Beck Anxiety Inventory: psychometric Properties. *J Cognitive Psychotherapy: Int Quaterly*, 12:28-35.
60. Durak I, Kavutcu M, Avci A, Horasanli E, Dikmen B, Cimen MY, Ozturk HS. Effect of isoflurane on nitric oxide metabolism and oxidant status of guinea pig myocardium. *Acta Anesthesiol Scand.* 2001;45(1):119-122
61. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin. Chem.* 1990;36(8 Pt 1):1440-1443.
62. Al-Nimer MSM, Al-Obaidi SAH, Al-Dulaimi KS. Serum nitric oxide and peroxynitrite levels in adult sero-positive rheumatoid arthritis treated with disease modifying antirheumatic drugs: a preliminary report. *Turk J Med Sci.* 2010; 40 (2): 191-197).
63. Jain SK, McVie R Duett J, Herbst JJ. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 1539-1543.
64. Kasai H, Crain PF, Kuchino Y, Nishimura S, Ootsuyama A, and Tanooka H. *Carcinogenesis* 7;1986; 1849-1851
65. Toyokuni S, Tanaka T, Hattori Y, Nishiyama Y, Yoshida A, Uchida K, Hiai H, Ochi H, and Osawa T. *Lab. Invest.* 1997;76, 365-374

66. Evans MD, Cooke MS, Podmore ID, Zheng Q, Herbert KE, and Lunec J. Discrepancies in the measurement of UVCinduced 8-oxo 2' deoxyguanosine: Implications for the analysis of oxidative DNA damage. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999; 259 pp374378
66. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, Nawata H, Kawano K, Ochi H. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism*. 2000; 49(8) pp1030-5
67. Fan WY, Kazunori O, Katsuyasu K, Harunobu N, Tomoaki S, Hirotomo O, Hiroichi T. Reduced oxidative DNA damage by vegetable juice intake: A controlled trial. *J Physiol Anthropol*. 2000; 19(6) pp287289
68. Ochi H, Hashimoto M, Kurashige J. *Culture and Science; Proceedings of 2001 International Conference on OCha (tea)*. 2001.
69. M.S.Cooke, M.D.Evans and J.Lunec. DNA repair: insights from urinary lesion analysis. *Free Radical Research*. 2002; 36(9) pp929932.
70. Tadashi M, Takako U, Shinnyo K, Yuichi K, Kenichi M, Masako T, Fumio E. Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by urinary 8OHdG. *Free Radical Research*. 2002; 36(2) pp189193.
71. Safi Y. Kalıcı tünelli port katateri takılan hastalarda sedatif ajanların stres hormonları ve yüksek duyarlı troponin üzerine etkisi. 2016, Gaziantep Üniversitesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, 97 Sayfa, Gaziantep, (Prof. Dr. Cuma YILDIRIM)
72. Spector A. Oxidative stres induced cataract mechanism of actions. *Faseb*. 1995;9:1173-1182.
73. Özgen Çimen S. İyonizan radyasyonla oluşturulan deneysel katarakt modelinde curcuminin rolü. 2010, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 77 sayfa, Edirne, (Prof. Dr. Dikmen Dökmeci).
74. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann. Rev. Biochem*. 1983;52:611-660.

75. Peuchen S, Bolanos JP, Heales SJ, Almeida A, Duchen MR, Clark JB. Interrelationships between astrocyte function, oxidative stress and antioxidant status within the central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1997;52:261–281.
76. Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: The role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol.* 1999;9:69–92
77. Hirose K, Longo DL, Oppenheim JJ, Matsushima K. Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase promotes the survival of tumor cells exposed to interleukin-1, tumor necrosis factor, selected anticancer drugs, and ionizing radiation. *Faseb J.* 1993;7:361-368.
78. Alici D, Bulbul F, Virit O, Unal A, Altindag A, Alpak G, Alici H, Ermis B, Orkmez M, Taysi S, Savas H. Evaluation of oxidative metabolism and oxidative DNA damage in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Feb;70(2):109-15.)
79. Taşcan A. Preeklampsili gebelerde oksidatif/nitrozatif stresin araştırılması. 2014, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi, 102 Sayfa, Gaziantep, (Prof.Dr. Seyithan TAYSI)
80. Angeli JP, Garcia CC, Sena F, Freitas FP, MiyamotoS, Medeiros MH, et al. Lipid hydroperoxide-induced and hemoglobin-enhanced oxidative damage to colon cancer cells. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(2):503-15.
81. Bayraktar MR, Harputluoğlu M, Bayraktar NM. Kolonkanserli hastaların serum c-reaktif protein ve malondialdehit düzeylerinin incelenmesi. *T Klin J Med Sci.* 2007; 27: 13-5.
82. Nayak SB, Yashwanth S, Pinto SM, Bhat VR, Mayya SS. Serum copper, ceruloplasmin, protein thiols and thiobarbituric acid reactive substance status in liver cancer associated with elevated levels of alpha-fetoprotein. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2005; 49(3):341-4.
83. Bhagat SS, Ghone RA, Suryakar AN, Hundekar PS. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol* 2011; 55(1): 72-6.

84. Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Woudt SH, Siersema PD, Jenab M, Jansen EH. Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort-nested case-control study in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2012; 175(7): 653-63.
85. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. Ankara: Palme Yayıncılık. 2003;P.1-82.
86. Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa J Med.* 2004; 35: 83-9.
87. Zingarelli B, Cuzzocrea S, Zsengeller Z, Salzman A L, Szabo C. Protection against myocardial ischemia and reperfusion injury by 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly (ADP-Ribosyl) synthetase. *Cardiovasc Res.* 1997; 36: 205-15.
88. Cuzzocrea S, Zingarelli B, Caputi A.P. Role of peroxynitrite and poly (ADP-ribosyl) synthetase activation in cardiovascular derangement induced by zymosan in the rat. *Life Scie.* 1998; 63(11): 923-33.
89. Cuzzocrea S, Zingarelli B, Caputi A P. Peroxynitrite mediated DNA strand breakage activates poly (ADPribose) synthetase and causes cellular energy depletion in a nonseptic model induced by zymosan in the rat. *Shock.* 1998; 9(5): 336-40.

7.ÖZGEÇMİŞ

1972 Afşin doğumluyum.

Eğitim:

İlk, orta ve lise öğrenimimi Afşin’de tamamladım.

1992 yılında Erciyes Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Laboratuvar,

2003 yılında İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Maden Mühendisliği,

2013 yılında Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji bölümlerinden mezun oldum.

2014 yılında Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Bölümünde yüksek lisansa başladım.

İş hayatı:

1993-1998 yılları arasında Afşin Milli Eğitim Müdürlüğü’nde öğretmenlik yaptım.

1998-2000 yılları arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Bankası,

2000-2011 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Laboratuvarlarında çalıştım.

2011-2018 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kan Transfüzyon Merkezi’nde, 2018 yılından itibaren halen aynı hastanenin Üroloji Anabilim Dalı Androloji Laboratuvarı ve İnfertilite Ünitesinde çalışıyorum.

İki çocuk babasıyım.

8.EKLER

Ek 1: BECK anksiyete ölçeğinde sorulan sorular

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

İSİM:

TARİH:

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir., Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde <i>Beni pek Etkilemedi</i>	Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama Katlanabildim</i>	Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Ek 2: Kullanılan anket formu

Hastanın

1)Adı Soyadı:

Dosya No:

2)Yaşı:

3)Cinsiyet :

4)Kronik hastalık:

5)Hangi bölüm tarafından bize konsülte edildiği

a)Hematoloji

b)Onkoloji

6)Katetere ait takılma yolu?

a) Subclavian	-sağ	-sol
b) İnternal juguler ven	-sağ	-sol
c) Femoral ven	-sağ	-sol
d)Eksternal juguler ven	-sağ	-sol

7)Yatakbaşı USG kullanıldı mı?

a) Evet

b) Hayır

8)Kaç ponksiyonda vene girildi?

9)Komplikasyon gelişti mi?

a)Evet (Belirtiniz.....)

b)Hayır

10)Kullanılan anestezi-sedatif ajan ve dozu

KULLANILAN SEDATİF-ANESTEZİK AJAN	DOZU
MİDAZOLAM-KETAMİN	
PROPOFOL	
ETOMİDAT	

11) Vital bulgu takip çizelgesi

ZAMAN	KAN BASINCI (mm\hg)	SOLUNUM SAYISI (dakika)	NABİZ SAYISI (dakika)	OKSİJEN SATURASYONU SpO2
PORT TAKILMASI İŞLEMİNE BAŞLAMADAN HEMEN ÖNCE				
SEDATİZE EDİCİ AJANLAR VE ANESTEZİK AJANLAR VERİLDİKTEN SONRA				
PORT KATATER TAKILMASI İŞLEMİ TAMAMLANINCA				

12) Vizüel Analog Skalası

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

Adınız Soyadınız: _____ Tarih: _____

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.



13) ASA Skoru

1. Normal sağlıklı hasta (ASA 1)
2. Hafif sistemik hastalığı olan hasta (ASA 2)
3. Ciddi sistemik hastalığı olan hasta, günlük aktiviteleri etkilemeyen (ASA 3)
4. Hayati tehlike yaratan ciddi sistemik hastalığı olan hasta, günlük aktiviteleri etkilenen (ASA 4)
5. Ameliyatsız yaşam ümidi olmayan, ölümcül hasta (ASA 5)
6. Beyin ölümü bildirilmiş, Organ nakli için bekletilen hasta (ASA 6)