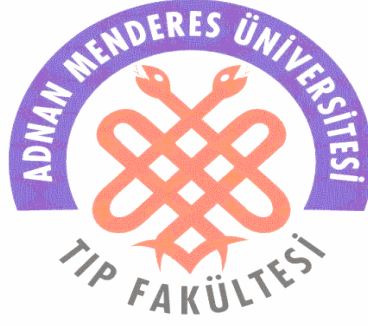




T. C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

KORONER ARTER BYPASS GREFT UYGULANAN TİP II DİYABETİK HASTALARDA TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN SEVİYEDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

UZMANLIK TEZİ

DR. DENİZ AYDIN

DANIŞMAN

Prof. Dr. NİL KAAN

AYDIN - 2012

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER BYPASS GREFT
UYGULANAN TİP II DİYABETİK HASTALARDA
TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN
SEVİYEDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. DENİZ AYDIN

DANIŞMAN
Prof. Dr. NİL KAAN

AYDIN – 2012

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve uzmanlık tezimin her aşamasında en önemli rolü oynayan başta değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Nil Kaan' a,

Anesteziyoloji ve Reaminasyon Anabilim Dalı'nda geçen ihtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade etmeye çalıştığım, yanlarında yetişmiş olmaktan her zaman gurur duyduğum değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Osman Nuri AYDIN' a, Sayın Prof. Dr. Feray GÜRSOY' a, Sayın Prof. Dr.İbrahim KURT' a, Sayın Doç. Dr. Bakiye UĞUR' a, Sayın Doç. Dr. Selda ŞEN' e, Sayın Doç. Dr. Mustafa UĞURLU' ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sinem SARI' ya, birlikte çalıştığım görevli tüm asistan arkadaşlarıma, teknisyenlerimize, hemşirelerimize ve personelimize,

Çalışmamdaki istatistiksel verilerde emeği geçen Doç. Dr. Ümran Kurt Ömürlü, biyokimyasal verilerde yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Didem Kozacı' ya çok teşekkür ederim.

Sevgi ve sabırlarıyla, hayatımın her anında yanımda olan sevgili babama ve başarılı bir eğitim görmemi sağlayan rahmetli anneme ve hayatımı daima güzelleştirip kolaylaştıran, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşim Orkide GÜR AYDIN' a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Deniz AYDIN

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Serbest Radikaller	3
2.1.1.Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türleri	3
2.1.2.Serbest Radikallerin Kaynakları	6
2.1.2.1.Endojen Serbest radikal kaynakları	7
2.1.2.2.Eksojen Serbest radikal kaynakları	8
2.1.3.Serbest radikallerin etkileri	9
2.1.4.Vücudun antioksidan Savuma Mekanizmaları	11
2.1.4.1.Endojen Antioksidanlar	11
2.1.4.2.Eksojen Antioksidanlar	11
2.1.5.Antioksidan Etki Mekanizmaları	11
2.1.5.1.Enzimatik Antioksidanlar	12
2.1.8.Nonenzimatik Antioksidanlar	14
3.Diabetes Mellitus	16
3.1.Diabetes Mellitusun Tipleri ve Klinik Özellikleri	16
3.2.Diyabet Ve Oksidatif Stres	17
3.2.1.Glukozun Oto-oksidasyonu ve Süperoksit Üretimi	17
3.2.2.Proteinlerin Glikasyonu Ve İlerlemiş Glikasyon Son Ürünleri (AGE: Advanced Glycation End Products) Oluşumu	17
3.2.3.Poliol Yol	18
4.Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisinde İskemi-Reperfüzyon Hasarı	18
4.1.Kardiyovasküler Cerrahinin Oksidatif Stres Üzerine Etkileri	19
4.1.1.Miyokardiyal Etkiler	19
4.1.2.KPB sırasında oluşan oksidatif stres ve DNA hasarı	19
5.GEREÇ VE YÖNTEM	22
5.1.BİYOKİMYASAL ANALİZ	23

6.BULGULAR	25
7.TARTIŞMA	32
8.SONUÇ	38
9.ÖZET	39
10.KAYNAKLAR	43

TABLO DİZİNİ

	SAYFA
Tablo I: Hücredeki serbest oksijen radikali kaynakları	7
Tablo.II: Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararlı etkileri	9
Tablo III: Demografik veriler ve klinik özellikler	25
Tablo IV: Kalp hızı ve ortalama kan basıncı değışiklikleri	26
Tablo V: Kan şekeri düzeyindeki değışiklikler	27
Tablo VI: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı değışiklikleri	28
Tablo VII: Total Oksidan Seviye değışiklikleri	29
Tablo VIII: Total Antioksidan Seviye değışiklikleri	30
Tablo IX: Oksidatif Stres İndeksindeki değışiklikleri	31

ŒEKİL DİZİNİ

SAYFA

ŒEKİL 1: Serbest Radikallerin oluŒum mekanizması

5

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1. Kardiyo Pulmoner Bypass	KPB
2. Total Oksidan Seviyesi	TOS
3. Total Antioksidan Seviyesi	TAS
4. Diyabetes Mellitus	DM
5. Süperoksit Radikali	$O_2^{\cdot-}$
6. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	KOAH
7. Koroner Arter Bypass Greft	KABG
8. Nikotinamid Adenin Dinükleotid	NADH
9. Nikotinamid Adenin Dinükleotid	NAD^+
10. Perhidroksi Radikali	$HO_2^{\cdot}$
11. Hidrojen Peroksid	H_2O_2
12. Süperoksid Dismutaz	SOD
13. Adenozin Trifosfat	ATP
14. Demir	Fe
15. Hidroksil Radikali	$OH^{\cdot}$
16. Hidrojen	H
17. Malondialdehid	MDA
18. Singlet Oksijen	1O_2
19. İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid	NADH
20. İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat	NADPH
21. Deoksiribo Nükleik Asit	DNA
22. Glutasyon Peroksidaz	GSH-Px
23. Katalaz	CAT
24. Glutasyon -S- Transferaz	GST
25. Glutasyon Redüktaz	GSHRx
26. Katalaz	KAT
27. Okside Glutasyon	GSSG
28. Glutasyon Redüktazı	GSSG-R
29. Glutasyon	GSH
30. Glutasyon Redüktaz	GSSG-R
31. İnsüline Bağımlı Olmayan	NIDDM

32.Advanced Glycation End Products	AGE
33.Serbest Oksijen Radikali	SOR
34.Ejeksiyon Fraksiyonu	EF
35.Periferik Oksijen Satürasyonu	SpO ₂
36.Lipit Peroksit	LPX
37.Tiyobarbiturik Asitin Reaktif Maddesi	TBARS
38.Total Antioksidatif Kapasitenin	TAK
39.Streptozosin	STZ
40.Koroner Arter Hastalığı	KAH

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lipid peroksidasyonu, tüm hücrelerde ve dokularda meydana gelen oksidatif bir süreçtir. Normal koşullarda antioksidan mekanizmalardaki değişikliklerle bu oksidatif süreç kontrol altında tutulur. Serbest radikallerin oluşumu normal fizyolojik bir süreç olmakla birlikte, serbest radikallerin oluşumu arttığında; lipidlerin etkileneşmesiyle lipid peroksidasyonu artarak hücre hasarlanması ortaya çıkar.

Hücreler çok sayıda antioksidan savunma mekanizmasına sahiptir. Enzimatik ve nonenzimatik antioksidanları kapsayan serbest radikal temizleyicileri, serbest radikallerin hücre içi konsantrasyonunu sınırlar ve aşırı oksidatif stresi önler (1). Koroner arter hastalığı nedeniyle cerrahiye alınan hastalarda tip II diyabetin oranı %20-30'dur (2, 3, 4). Diyabette hem serbest radikal üretiminde hem de antioksidan savunma sistemlerinde dengesizlik olduğunu gösteren kanıtlar vardır (5).

Özellikle son yıllarda diyabete bağılı komplikasyonların gelişmesinde oksidatif stresin kısmen sorumlu olabileceğı düşünölmektedir (6)

Kalp cerrahisinde hem kardiyopulmoner bypass (KPB)'a bağılı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt hem de inspire edilen yüksek oksijen konsantrasyonun neden olduğı yüksek PaO₂ değeriilerinin oksidan yanıtı arttırdığını bulan çalışmaları vardır (7, 8).

Oksidan-antioksidan yanıtı araştıran çalışmalarda incelenen biyokimyasal parametreler önemli farklılıklar göstermektedir. Sıklıkla oksidan antioksidan türevlerinin bir veya birkaçının plazma düzeyleri araştırılmıştır. Erel'in (9) geliştirdiğı ve son yıllarda pek çok araştırmada kullanılan biyokimyasal analiz yöntemi ile plazmadaki total oksidanların düzeyini ve total antioksidan kapasiteyi global olarak değeriendirmek mümkün olmuştur (9).

Tip II diyabet ve koroner arter hastalığı nedeniyle ve kardiyopleji arrest ve reperfüzyon uygulanarak cerrahiye alınan hastalarda sadece KPB ye bağılı değil aynı zamanda kullanılan ilaçlar (kaptopril, allopurinol v.b.), diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı sigara kullanımı böbrek yetmezliğı gibi pek çok faktör oksidan-antioksidan dengesini bozmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi yapılan tip II diyabetik olan ve olmayan hastalarda intraoperatif ve erken postoperatif

dönemlerdeki plazma total oksidan-antioksidan düzeylerini karşılaştırarak diyabetin etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İnsan vücudundaki oksidan antioksidan reaksiyonlar ve aralarındaki biyokimyasal dengeyi etkileyen çok sayıda faktör vardır. Özellikle ameliyat olacak hastalarda; cerrahi patoloji dışında var olan hipertansiyon, DM, alerji, hiperlipidemi,

organ yetmezlikleri yanında cerrahi girişimin kendisi, anestezi, intraoperatif sıvı ve kan ürünü uygulamaları oksidan antioksidan yanıtı farklı düzeylerde etkileyebilmektedir.

Bu bölümünde insandaki serbest oksijen radikallerinin oluşumu, temizlenmesi, KPB ve DM' un oksidan antioksidan yanıtı etkilerini özetlemiştir.

2.1. Serbest Radikaller

Metabolizmanın normal işleyişi sırasında devamlı oksidan moleküller oluşur ve endojen antioksidanlar tarafından etkisizleştirilirler.

Atom, nötron ve protondan meydana gelen bir çekirdekle ve çevresinde dönen elektronlardan oluşurlar (10). Atom veya moleküller, yörüngelerindeki elektronlar eşleşmiş ve ters pozisyonda yer aldıklarında kararlı bir yapı oluştururlar.

Serbest radikaller; yörüngesinde eşleşmemiş "elektron" bulunduran bir molekül, atom veya iyondur (11, 12). Bu ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftir, çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar. Radikal olmayan maddeleri de radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatıp, birçok radikal oluşturmaları nedeniyle oldukça tehlikelidirler.

2.1.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri

Oksijenden oluşmuş radikaller en önemli serbest radikallerdir. Oksijen atomunun dış yörüngesinde iki elektron eksiktir. Bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar (10, 11, 13).

Serbest oksijen radikalleri, oksijenin belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli oksijen metabolitleridir.

Bunlar şu şekilde sınıflandırılır;

1. Süperoksit radikali
2. Hidroksil radikali
3. Singlet oksijen
 - a. Delta singlet oksijen
 - b. Sigma singlet oksijen

4. Hidroperoksi radikali ve hidrojen peroksit

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

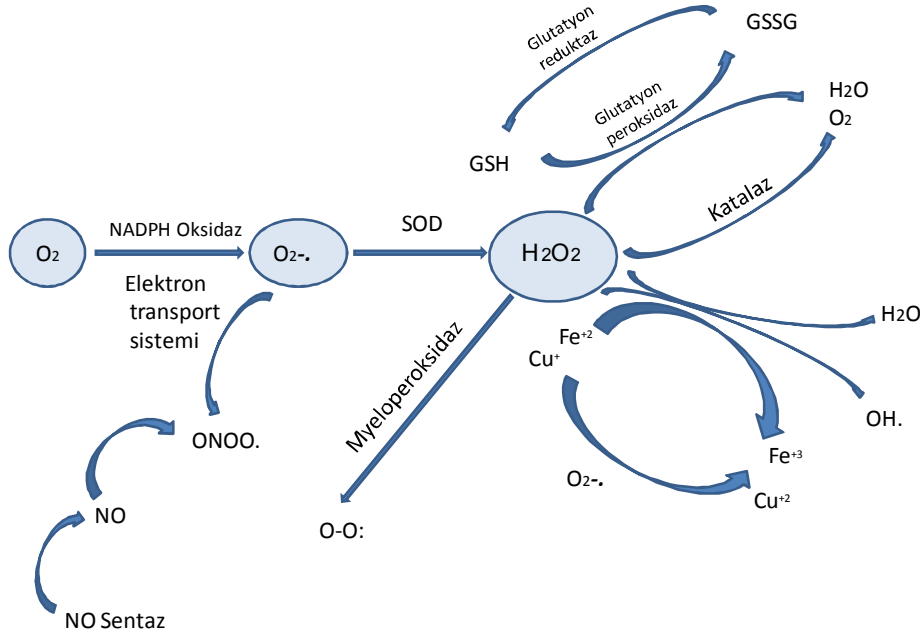
Süperoksit; oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır ve oluştuğu yerden uzağa diffüze olamaz. Bu radikalin önemi, sekonder ürettiği radikallerdir. Vücutta en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali ve oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur (12, 14, 15). Süperoksit radikal anyonu mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'a okside olması ile üretilir (Şekil 1). Bir çok oksidaz tarafından da üretilir. $O_2^{\cdot-}$ genel olarak anyon şeklinde tarif edildiği halde, ortamın pH'ına bağlı olarak proton alarak katyon haline dönüşebilir. Bu durumda perhidroksi radikali ($HO_2^{\cdot}$) ismini alır.

Süperoksit, serbest radikal olmakla birlikte, kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Asıl önemi, hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir. Vücudumuz da süperoksid düzeyleri sıkı kontrol altındadır. Fazlası süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile H_2O_2 ve oksijene dönüştürülür. Süperoksit oluşumu metabolizmanın glukoz tarafından bozulduğu durumlarda artar. Bu da diyabetin komplikasyonlarına neden olur. Adenozin trifosfat (ATP) sentezi inhibe edilir ve elektron transport zinciri yavaşlar (16-19).

Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Oksijen molekülü iki elektron alırsa peroksid oluşur. Peroksit molekülü ile iki H molekülü ile birleşirse H_2O_2 oluşur (11, 13, 20, 21). H_2O_2 süperoksitin SOD ile dismutasyonu sonucu veya spontan olarak da üretilebilir. H_2O_2 aslında radikal değildir fakat membranları geçen, sitozole diffüze olan ve uzun ömürlü bir oksidan olarak bilinir ve membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşabilir. Burada süperoksitle reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir (11, 12,

21). Hidrojen peroksit başka bir şekilde de serbest demir (Fe^{+2}) ile reaksiyona girerse demir okside olurken hidroksil radikali oluşur. Buna Fenton reaksiyonu adı verilir. (Şekil 1). Bu reaktif oksijen türü de bakterilere karşı lökosit defansının diğer bir komponentidir (16, 19).



Şekil 1: Serbest Radikallerin oluşum mekanizması

Hidroksil Radikali (OH•)

Hidroksil, bilinen en reaktif radikaldır. Aminoasitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler ve şekerler gibi biyokimyasal maddelerin bir çoğuyla reaksiyona girebilir (11, 12, 13, 15, 22).

Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H^+ 'in birleşmesinden oluşur. Gamma radyasyona maruz kalan dokularda da oluşabilir. Hidroksilin yarılanma ömrü çok kısadır ve pek çok molekülden hidrojen (H) atomu çıkarılmasını sağlar (16, 18, 19, 23).



Hidroksil radikali, Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması, Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla oluşan son derece reaktif bir radikaldır (10, 11, 13,24).

Bir hidroksil radikali, yüzlerce yağ asidini ve yan zincirini lipid hidroperokside çevirebilir ve membran bütünlüğünü bozulan hücre kollabe olur. Ayrıca bu

hidroperoksitlerden son ürün olarak toksik ve reaktif olan aldehitler de oluşabilir. Bunlardan en önemlilerden biri de malondialdehid (MDA)'dir (10, 25, 26).

Singlet Oksijen (1O_2)

Singlet oksijen, ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Oksijenin yüksek enerjili ve mutajenik formudur (12). Singlet oksijen in vivo ortamda sitokrom P₄₅₀, endoperoksit sentetaz ve myelo peroksidaz reaksiyonlarıyla oluştuğu gibi iyonize radyasyonla da oluşabilir.

Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olur (11, 12, 27, 28).

Singlet oksijenin delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır (29).

2.1.2. Serbest Radikallerin Kaynakları

Vücudumuzda serbest radikal oluşumu, normal metabolik olayların seyri sırasında gelebildiği gibi, organizmada yabancı maddelerin metabolize edilmesi sırasında ve radyasyon gibi dış etkenlere maruz kalınmasıyla meydana gelebilir (12).

Bu nedenle serbest radikal oluşturan mekanizmalar endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılmaktadır (12, 21).

Tablo I. Hücredeki serbest oksijen radikali kaynakları (20)

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
Mitokondriyal elektron transport zinciri	İlaç oksidasyonları (Ör. Parasetamol, CCl ₄)
Kloroplast elektron transport zinciri	İyonize radyasyon
Oksidan enzimler: Ksantin oksidaz	Güneş ışığı
İndolamin dioksijenaz	X- ışınları
Triptofan dioksijenez	UV- ışınları
Galaktoz oksidaz	

Siklooksijenaz	Isı şoku
Lipooksijenaz	Glutasyonu okside eden maddeler
Mono aminooksidaz	Ortam havası
Fagositik hücreler:	Sigara dumanı
Nötrofiller	Ozon
Monosit ve makrofajlar	Kükürtdioksit
Eozinofiller	Egzos gazları
Endotelyal hücreler	
Oto-oksidasyon reaksiyonları (demir, epinefrin)	

2.1.2.1. Endojen Serbest Radikal Kaynakları

Normal metabolizma sırasında serbest radikal yapısına sahip ara ürünler meydana gelmektedir. Metabolizmanın normal işleyişinde bu bileşiklerin ara ürün olarak oluşmaları kaçınılmazdır (21, 30).

Küçük Moleküllerin Otooksidasyonu

Nötral ortamda tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler, tetrahidrobiyopterin gibi pek çok bileşik otooksidasyon ile serbest radikalleri oluşturur (10, 11, 21, 30, 31).

Enzimler ve Proteinler

Birçok enzimin katalitik siklusları sırasında da serbest radikaller açığa çıkar. Ksantin oksidaz, aldehit oksidaz ve triptofan dioksijenaz böyle enzimlerden olup, $O_2^{\cdot-}$ oluşumuna neden olurlar (10, 11). Ksantin oksidaz iskemik dokuların reperfüzyon hasarında rol alır (11, 12).

Mitokondriyal Elektron Transferi

Mitokondriyal solunum zinciri sırasında NADH; $FADH_2$ gibi indirgeyicilerin elektronlarının moleküler oksijene aktarılması sırasında, solunum zinciri taşıyıcılarının indirgenmesi sonucu serbest radikal yapısında ürünler oluşmaktadır (21, 30, 32, 33).

Mikromozal Membran Elektron Transferi Zincirleri

Endoplazmik retikulum ve golgi kompleksinin yer aldığı mikrozomal membran sistemi, birçok sentez ve yıkım enzimleri yanında, flavaprotein NADH-sitokrom c

redüktaz ve NADH-sitokrom b5 redüktaz) ve hemoprotein (sitokrom b5, sitokrom p450)'lerin rol aldığı iki elektron transport sistemini içerir (21, 30).

Peroksizomlar

Çok önemli hücre içi hidrojen peroksit kaynağıdır. Bu organeldeki oksidazlar süperoksit üretmeden, bol miktarda H_2O_2 üretimine sebep olurlar (10, 11, 21, 30).

Plazma Membranı

Fagositik hücre membranının NADPH oksidaza bağlı serbest radikal üretimi serbest radikallerin önemli bir kaynağıdır. Fagositik hücre uyarılınca plazma membranından araşidonik asidin salınır. Araşidonik asitten enzimatik oksidasyonla çeşitli serbest radikal ara ürünler oluşabilir (11, 30, 34).

2.1.2.2. Ekzojen Serbest Radikal Kaynakları

Sadece dış etkenlerin varlığında oluşan reaksiyonlar sonucunda da serbest radikaller açığa çıkabilir.

Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

-Antineoplastik ajanlar

-Radyasyon

-Alışkanlık yapan maddeler: Alkol ve uyuşturucular.

-Çevresel ajanlar: Ksenoniyotikler (Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, hiperoksi, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anastetik maddeler, aromatik hidrokarbonlar).

-Stres: Streste katekolamin düzeyi artar. Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır (11, 12, 35).

2.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. Karbonhidrat, lipid, protein ve deoksiribo nükleik asit (DNA) gibi biyomoleküllerle etkileşme özelliği göstererek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar (Tablo.II) (10, 11, 12, 13, 36).

Tablo.II: Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararlı etkileri (12).

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 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

Membran Lipidleri Üzerine Etkileri

Serbest radikaller membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağlarıyla reaksiyona girip peroksidasyonuna neden olabilir. İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipid radikalini oluşturur. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali de diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur (24).

Ayrıca lipid peroksiller ortamdaki hidrojen atomları ile de reaksiyona girerek lipid hidroperoksidleri de oluştururlar. Lipid peroksidler daha sonra MDA ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilir ve mutajeniktirler. Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu MDA oluşmaktadır. Bu da tiyobarbutirik asit reaktif maddeler olarak ölçülmektedir. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar, ancak spesifik değildir. Aynı zamanda membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına neden olabilir (23, 24).

Diyabetik kişilerde plazma ve doku lipid peroksidasyon ürünlerinin aynı yaştaki sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu bulunmuş (24).

Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasar sonucunda proteinlerde fragmentasyon, çapraz bağlanmalar ve proteinlerin agregasyonu meydana gelir. Yapıları bozulan proteinler normal fonksiyonlarını meydana getiremezler (10, 11, 37).

Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Glukoz, mannoz ve deoksi şekerler fizyolojik şartlarda otooksidasyona uğrayarak, süperoksit ve hidrojen peroksiti meydana getirirler. Monosakkaritlerin otooksidasyonunun, protein çapraz bağlanmalarına yol açarak agrega olmalarına sebep olduğu gibi bazal membran kalınlaşmasına ve sonuçta katarakt, mikroanjiopati gelişimine de sebep oldukları ileri sürülmektedir (12).

Serbest radikaller, bu etkilerinden dolayı çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynarlar.

Diyabet ve komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psoriasis, romatoid artrit, behçet hastalığı, çeşitli deri, kas ve göz hastalıkları, kanser ve yaşlılık gibi birçok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (29).

Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

İyonize edici radyasyona bağlı hücre ölümünün başlıca nedeni nükleik asitlerin reaktif oksijen türleri ile reaksiyonudur. Reaktif oksijen türleri DNA çift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit baz değişimlerine neden olabilir. Bu da kromozal mutasyonlar ve sitotoksosite ile sonuçlanır.

2.1.4. Vücudun Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Vücudumuz serbest radikal oluşumunu veya oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemeye çalışarak kendini korumaya çalışır. Bu savunma mekanizmasındaki etmenler antioksidanlar olarak adlandırılır (29).

2.1.4.1. Endojen antioksidanlar;

Enzim olanlar;

SOD, Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Katalaz (CAT), Glutasyon -S- transferaz (GST), Glutasyon redüktaz (GSHRx), mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi

Enzim olmayanlar;

α -tokoferol (E vitamini) β -karoten, askorbik asit, melatonin, ürük asit , bilirubin, glutatyon, seruloplazmin, albumin, transferin, ferritin gibi.

2.1.4.2 . Eksojen antioksidanlar;

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox C, asetilsistein, mannitol, adenozin gibi.

2.1.5. Antioksidan Etki Mekanizmaları

Antioksidanlar dört farklı şekilde etki ederler.

1- Toplayıcı etki (scavenging etki) : Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

2. Bastırıcı etki (quencher etki) : Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3- Onarıcı etki (repair etki)

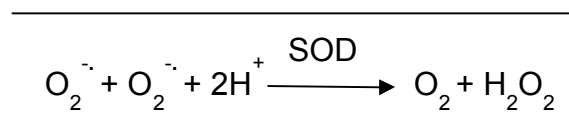
4- Zincir kırıcı etki (Chain breaking etki) : Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler (24).

Oksidan/antioksidan dengesinin bozulması ve sitotoksik etkinliğin artmasına, hücre zedelenmesine ve ölümüne yol açar (12). Antioksidanların oksidatif hasarlara karşı dokuları veya hücreleri koruyucu özellikleri göz önüne alındığında, yaşlanmaya, doku hasarlarına ve toksik ajanlar ile zehirlenmeye karşı koruyucu ajanlar olarak belirtilmektedir (24).

2.1.5.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Antioksidan savunmanın ilk basamağı süperoksitin H_2O_2 'e dismutasyonunu katalizleyen süperoksit dismutaz enzimidir. Metalloprotein olan SOD bir süperoksit molekülünü O_2 molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksit molekülünü H_2O_2 'e indirger (Şekil 1).



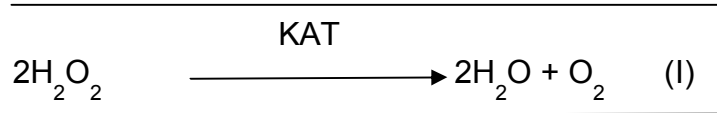
Bu dismutasyon reaksiyonu superoksit radikalının anyon ve katyon formlarının eşit oranda bulunduğu pH 4,8 de kendiliğinden gelişir. Ancak fizyolojik şartlarda yani pH'nın 7,35- 7,45 arasında iken bu reaksiyon çok daha yavaş olmaktadır (24).

SOD aerobik hücrelerde oksijen radikalının zararına karşı intrasellüler savunmada büyük rol oynar. SOD' un aktivitesinde yaşlanmaya bağlı olarak bir azalma olmaktadır.

Katalaz (KAT)

Her biri bir prostetik grup olan ve yapısında Fe^{+3} bulunduran 4 hem grubundan oluşmuş bir hemoproteindir.

Peroxisomlarda lokalizedir. SOD' ın oluşturduğu H_2O_2 'i katalaz peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalar (24).



KAT'ın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ile metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük molekülü lipid hidroperoksitlerine etki etmez (10, 11, 12, 24).

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Her birinde selenosistein içeren 4 alt birimden oluşur. Redükte glutasyonu yükseltirken H_2O_2 'i de suya çevirir (Şekil 1) ve böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur.



E vitamini yetersiz olursa membranı peroksidasyona karşı korur. Eritrositlerde en kuvvetli antioksidandır. Glutasyon peroksidaz yetersizliği selenyum eksikliği sonucu olabilir. Çünkü selenyum bu enzimin bir integral parçasıdır (6,31-33).

Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum glutasyon peroksidaz aktivitesinin azalmış olduğu rapor edilmektedir (17, 24).

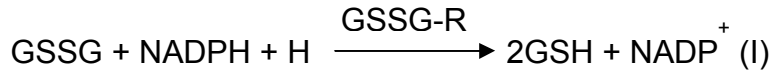
Hidroperoksitlerin redükte olması ile meydana gelen GSSG, glutasyon redüktazı (GSSG-R) katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH' a dönüşür.

Glutasyon S-Transferaz (GST)

Araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı Se bağımsız GSH peroksidaz gibi aktivite göstererek antioksidan etki gösterir (21, 24).

Glutasyon Redüktaz (GSSG-R)

Hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen GSSG, GSSG-R'ın katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte hale (GSH) dönüşür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH' a ihtiyaç vardır (10, 11, 37).



Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, süperoksidi detoksifiye eden enzimdir. Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup, bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır (24).

2.1.5.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

Glutasyon (GSH)

Hücre içerisinde indirgen formda bulunur. Vucutta üretilen peroksidlere karşı okside olarak onları indirger. Glutasyon peroksidaz bu reaksiyonu katalizler. Glutasyon etkin olarak hücreyi koruyabilmesi için büyük kısmı redükte halde tutulmalıdır. Bu reaksiyonu da Glutasyon Redüktaz katalizler. Glutasyonun Glutasyon redüktazla indirgenmesi reaksiyonu NADPH'a ihtiyaç duyduğu için heksoz monofosfat yoluyla bağlantılıdır (16, 17, 19). Yapılan çalışmalarda diyabette GSH düzeylerinin sağlıklı kişilerden anlamlı şekilde düşük olduğu rapor edilmektedir.

Özellikle H_2O_2 'nin elimine edilmesinde de GSH'ın oksitlenebilirliğinden faydalanır (11, 12, 24).

Vitamin E (α -Tokoferol)

En aktif formu α -tokoferoldür. Zincir kırıcı antioksidan olarak fonksiyon görür. Hidrofobik kısmına hidrojenini kolaylıkla verebilen –OH grubu bağlıdır. Bu yüzden lipid peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri yağ asidi yerine α -tokoferolle birleşerek reaksiyon zinciri kırılmış olur (24).

Sellüler ve subsellüler membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturduğu ve bu nedenle bu bölgelerde yoğunlaştığı düşünülmektedir (12).

Vitamin C

Askorbik asid; moleküler oksijen ve bir çok molekülü indirgeyen ve sulu ortamlarda serbest radikallerle reaksiyona girebilen suda eriyen bir vitamindir. Oksidan ajanlara karşı ilk antioksidan defanstır. LDL kolesterolün oksidasyonunu önler, pek çok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak rol alır. Süperoksid ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girip onları temizleyen bir antioksidan olmasının yanı sıra E vitamini ve Fenton reaksiyonlarında rol alır. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda C vitamini düzeyleri, sağlıklı kişilerden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (24).

Karotenler

Hücreleri korumada önemli görevleri olan ve doğada yaygın olan pigmentlerdir (28). A vitamininin metabolik ön maddesi olan β -karotenin, singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksi radikalleri ile direkt olarak etkileşerek antioksidan vazifesi gördüğü tespit edilmiştir (11, 12, 28).

Flavonoidler

Bitkilerdeki kırmızı, mavi ve sarı renk pigmentlerini oluşturan lipidlerde çözünen antioksidanlardandır. Görevi LPO zincir reaksiyonunu sonlandırmaktadır. (38, 39).

Ürat

Süperoksit, hidroksil, peroksi radikallerini ve singlet oksijeni temizler. Demir ve bakır iyonlarını bağlayarak etkisizleştirir (10, 11).

Bilirubin

Çok efektif bir lipid antioksidandır. Bilirubinin mikromolar konsantrasyonlarda dahi peroksil radikalini yakaladığı ve zincir kıran antioksidan olarak davrandığı gösterilmiştir (21, 36).

Albümin

Plazmanın zincir kırıcı antioksidan aktivitesine yol açan önemli bir antioksidanıdır (39, 40).

Seruloplazmin

Güçlü serbest radikal inhibitörüdür (12). Demirin transferrine bağlanmasını kolaylaştırır ve ekstrasellüler SOD gibi davranır. Ayrıca ferrik demiri ferro demire yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu önler (10, 11).

Transferrin

Dolaşımdaki serbest demiri bağlar (10, 11, 37).

Melatonin

En zararlı radikal olan hidroksil radikalini ortadan kaldıran, günümüze kadar bilinen en güçlü antioksidandır. DNA hasarını da çok etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.

Sistein

Süperoksit ve hidroksil radikallerinin toplayıcısıdır (10, 11).

3.DİABETES MELLİTUS

DM, insülin salgılanması veya etkisindeki tam veya kısmi yetersizlikle ilişkili olarak oluşan kronik hiperglisemi; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ve bu bozuklukları takiben ileri dönemde ortaya çıkan çeşitli komplikasyonlarla birlikte olan bir sendromdur (39).

3.1.Diabetes Mellitusun Tipleri ve Klinik Özellikleri

DM' un bütün tipleri ya dolaşımdaki insulin miktarının azalmasından (insülin yetersizliği) ya da hedef dokuların insüline yanıt verebilirliğinin azalmasından (insülin rezistansı) kaynaklanmaktadır.

Diabetes mellitus sınıflaması;

I. Bu ilk grup 4 alt başlıktan oluşmaktadır.

- a. Tip-1 Diabetes Mellitus: İnsulin Bağımlı Tip
- b. Tip-2 Diabetes Mellitus: İnsulin Bağımsız Tip
- c. Malnutrisyonla ilişkili DM
- d. Bazı koşullar ve sendromlarla beraber olan DM

II. Bozulmuş glukoz toleransı ile beraber olan Tip

III. Gebelik diyabeti (Gestasyonel diyabet) (29, 34).

Tip-1 Diabetes Mellitus

İnsuline bağımlı diyabet olarak anlatılmaktadır. Bu tip diyabet total veya kısmi insulin yetmezliği olarak da tanımlanmaktadır.

Pankreasın insülin salgılayan β hücrelerinin viral enfeksiyonlar veya otoimmünitedeki değişimlerden dolayı zarar görmesiyle oluşur (34, 39).

Tip-2 Diabetes Mellitus

İnsüline bağımlı olmayan (NIDDM) diyabet olarak bilinir. Dünyada en sık rastlanan diyabet tipidir (29).

Periferik dokularda insüline karşı rezistans oluşumu mevcuttur; bu hedef hücrelerde insülin reseptör sayısının azalması veya hücre içinde postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ile direnç gelişmesi mevcuttur (39).

3.2. Diyabet Ve Oksidatif Stres

Diyabet ve komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile birlikte, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasından kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı (19) ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği belirtilmektedir. Birçok çalışma serbest radikal oluşumunu hipergliseminin direkt sonucu olduğunu desteklemiştir.

Diyabetik hastalarda çeşitli dokularında lipid peroksidasyonunun arttığı yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür. Aynı zamanda LDL' nin oksidasyonunda hem de nonenzimatik glikasyonunda, hiperglisemiye bağlı artışlar bulunmuştur.

Diyabette protein oksidasyonu da artmaktadır. Özellikle kollajen, elastin ve myelin kılıfındaki ekstrasellüler proteinlerin oksidasyonu sonucu; lens, damar, bazal membran gibi dokularda katarakt, mikroanjiyopati, ateroskleroz ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar gelişmektedir (41). Hiperglisemi aracılı serbest oksijen radikali (SOR) üretimi başlıca üç mekanizma ile açıklanmaktadır.

3.2.1. Glukozun Oto-oksidasyonu ve Süperoksit Üretimi

Bir geçiş elementinin varlığında glukoz, reaktif ketoaldehitlere ve süperoksit anyonuna çevrilir. Reaksiyonlar zinciri, superoksit radikalinin hidrojen peroksit üzerinden son derece reaktif olan hidroksil radikali oluşturması ile sonuçlanır.

Hücre içi glukoz oksidasyonu NADH açığa çıkar. NADH solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon yolu ile ATP' nin üretiminde kullanılır. Solunum zincirindeki bu reaksiyon sırasında süperoksit radikali açığa çıkar. Yüksek glukoz konsantrasyonu varlığında bu yolla süperoksit radikali üretimi artar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetteki patolojilerin birçoğunun artmış mitokondriyal SOR üretimi ile ilgili olduğunu göstermektedir (41).

3.2.2. Proteinlerin Glikasyonu ve ilerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE: Advanced Glycation End Products) oluşumu

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, glukoz bir enzimin aracılığına gereksinimduymadan proteine bağlanarak kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olur. Glikasyona uğramış protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olur. Bir çok reaksiyon sonucunda AGE meydana gelir. AGE'ler, endotel hasarına, serbest radikal üretebilme kapasitesine; proteinlerin yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirebilmeleri, oksidatif stresi indükleyebilmeleri ve bu yolla gen ekspresyonunu değiştirme kapasitesine sahiptirler.

Araştırmalar AGE'lerin, serbest radikal üretimini uyarmasının yanı sıra, artmış serbest radikallerin de hücre içi AGE oluşumunu arttırdığını göstermektedir (41).

3.2.3. Poliol Yol

Yüksek glukoz konsantrasyonu, poliol yolu ile sorbitol üretimine neden olur. Bu yoldaki aldoz redüktaz enzim aktivitesi için NADPH kullanıldığından hücre içi NADPH tüketilir. Okside glutatyonun redükte forma çevrilebilmesi ve nitrik oksit sentezi için NADPH gereklidir. Bu nedenle sorbitol yolunun aktif olması ve sonuçta NADPH'ın yokluğu hücrenin antioksidan kapasitesinin sınırlanması anlamına gelmektedir (41). Redükte glutatyonun ve vazodilatasyonda görev yapan nitrik oksit sentezinin azalması diyabetin vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkışında rol oynar. Vazodilatör mediatörlerin kaybıyla endonöronal kan akımı azalır, nöronal hücre, schwann hücrelerde hasara meydana gelir.

Glukozun sorbitol yolu ile fruktoza ve sorbitola çevrilmesinin bir sonucu olarak hücrede miyoinozitol düzeylerinde azalma ve bunun sonucunda da Na-K ATP-az enzim aktivitesinde düşme olduğu gözlenmiştir ki bu enzim aktivitesi sinir iletim hızı için önem taşımaktadır.

Sorbitolun kendisi bir doku toksini gibi hareket eder. Bu nedenle retinopati, nöropati, katarakt, nefropati ve kalp hastalığı patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir (41).

4.KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİNDE İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI

Koroner bypass sırasında miyokard hasarının iskemi döneminde başladığını, reperfüzyon döneminde devam eder. Miyokardın iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası

SOR oluşması moleküler oksijenin önemli role sahip olduğunu göstermektedir. Serbest radikaller; yapısal proteinler, enzimler, membran lipidleri ve nükleik asitlere atak yaparlar.

Serbest oksijen radikallerinin membran lipidleriyle etkileşmesi zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak; membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına, hücrenin iyon gradientinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açabilir. Oluşan Hücresel hipoksinin membran proteinlerinde agregasyona, protein polarizasyonunda değişmeye ve membran permeabilitesinde artışa neden olduğu bildirilmektedir. İskemi döneminde doku da aerobik metabolizma kesintiye uğramakta, anerobik metabolizma etkin olmaktadır

Mitokondrial solunum zinciri, ksantin oksidaz enzimi, lökosit aktivasyonu, prostoglandin yolağı ve katekolamin oksidasyonu gibi kaynaklar SOR üretimine katkıda bulunabilir. Serbest radikallerin ham maddesi olan yüksek PaO₂ seviyelerinde serbest radikallerin oluşma hızında bir artış bulunmuştur. Koroner arterlerdeki tıkanıklıkta kendi başına bir oksidatif stres kaynağıdır. Demirbağ ve arkadaşları; Koroner arter hastalarında aterosklerozun derecesine göre oksidatif yanıtın arttığını ve antioksidatif yanıtın azaldığını görmüşler (42).

4.1. Kardiyovasküler Cerrahinin Oksidatif Stres Üzerine Etkileri

4.1.1. Miyokardiyal Etkiler

Kardiyopulmoner bypass sırasında en önemli komplikasyonlardan biri miyokard hasarıdır. Buna neden olan etmenler; yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner embolizm, katekolaminler, aortun kros klemplenmesi ve reperfüzyon sayılabilir (43).

4.1.2. KPB sırasında oluşan oksidatif stres ve DNA hasarı

Kardiyopulmoner bypass sırasında kan, yabancı yüzeylerle temas ettiği için zarar görmektedir. Temas yüzeyi ve süresi artıkça hasarda artar. Büyük miktarda kanın gaz değişimine verildiği oksijeneratörün yüzeyi en önemli alandır. Nonbiyolojik yüzeylerin doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Bu etkiler içinde oksidatif stres önemli bir yer tutar.

Oksidatif stresin başlamasında; katekolaminler, nötrofiller, kompleman sistemi, aktiflenen nötrofillerden salıverilen sitokinler, iskemi-reperfüzyon sürecinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, endotel hasarı, kallikrein kaskadı, endotoksin salıverilmesi rol almaktadır.

KPB sırasında oksidatif stresin nedenleri

- Nonpulsatil akım
- Kanın endotelial olmayan yüzeylerde temas halinde olması
- Kros klemp ile kalbin kan akımının kesilmesi
- Anestezik ilaçlar
- Miyokard hasarı
- Kompleman sistem
- Reperfüzyon

Vücudumuzda oluşan reaktif oksijen türleri ile antioksidan defans bir denge halindedir. SOR üretimi artışı ve ya antioksidan defansın azalması bu dengeyi oksidatif strese doğru çevirir. Oksidatif süreçler mitokondriyal enerji kapasitesini azaltarak hücre ölümüne sebep olacak olayı başlatır. Kardiyak cerrahi sırasında bütün hastalarda bir miktar miyokard hasarı gelişir. KPB sırasında aortik kros klemp koroner kan akımını durdurur. KPB süresinin 120 dk' yı geçmesi istenmez. Bypass sırasında miyokardiyal iskemi, kros klemp'den önce veya sonra da görülebilir Düşük arteriyel basınçlar, koroner embolizm (trombüs, platelet, hava, yağ veya Ca) ve kalbin aşırı cerrahi manüplasyonu (koroner damarların kompresyonuna veya distansiyonuna neden olarak) buna katkıda bulunabilir. İskemi, yüksek enerjili fosfat tüketimine ve intrasellüler Ca birikimine yol açar. Ca, kontraktil proteinler üzerine etkisi ile enerji tüketimini daha da artırır. KPB sırasında hücresel bütünlüğün normal olarak sürdürülebilmesi, enerji gereksiniminin azaltılmasına ve yüksek enerjili fosfatların korunmasına bağlıdır (43).

Koroner kan akımı kesildiğinde, yağ asidi oksidasyonu bozulur ve kreatin fosfat ile anaerobik metabolizma hücrenin başlıca enerji kaynağı haline gelir. Malesef bunlar da hızla tükenir, gelişen hızlı asidoz da glikolizi sınırlar.

Ayrıca ekstrakorporeal dolaşım miyokard ödemi artırır. Bu patolojinin gelişiminde proinflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonunun önemi bir yeri vardır. Bunlar değişik yollarla aktive olarak nötrofilleri, trombositleri ve damar endotelini etkileyerek hidrojen peroksit, mieloperoksidaz ve elastaz gibi enzimleri salgılar ve miyokard hasarı oluştururlar (43).

İskemiden sonra reperfüzyonla canlı hücreler aerobik metabolizmaya tekrar geçmekte ve adeta "kurtulduğu" görülmektedir. Dokuda reaktif hiperemi gelişmekte ve bunu sonucu olarak ortaya çıkan substratlar dolaşımında % 400-600 oranında

artmaktadır. Reperfüzyonun ilk 5 dakikasında görülmekte olan bu etki ve daha sonra giderek azalmaktadır. Bu dönemde serbest O₂ radikalleri' de ortaya çıkmaktadır. İskemi-reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu fenomenin iskemik dokunun yeniden oksijenlenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmekte ve hasarın oluşumundan SOR sorumlu tutulmaktadır (44).

Nötrofiller tarafından da Serbest oksijen radikallerinin üretilip, iskemi-reperfüzyon esnasında endotel hasarına sebep oldukları tespit edilmiştir. Serbest radikal saldırısı ve hücre zarının tahribatı "yağların oksidasyonu" veya "oksidatif zarar" olarak adlandırılır (43).

DNA hidroksil radikallerinin oluşturduğu hasarlara karşı oldukça hassastır: hem DNA zincirinin kırılmasına ve bazların hidroksilasyonuna neden olabilir.

Serbest O₂ radikalleri proteinlerle, fosfolipidlerle ve tiollerle çok hızlı reaksiyona girerler. Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hatta hücre ölümlerine yol açar. Hidroksil radikalleri bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girerler. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür (43).

İskemi-reperfüzyon ve oksidatif stres kardiyomiyositlerin ciddi hasarına yol açıp apoptozis ve nekroza neden olabilir.

Apoptozis, morfolojik olarak kromatin kondenzasyonu ve biyokimyasal olarak DNA'nın parçalanmasıyla karakterizedir. Nekrozis ise, hücrelerin geri dönüşümsüz ölümü ile karakterizedir. Nekroziste hücre membranının bütünlüğü tam olarak kaybolmuştur. Apoptozis bir "hücre intiharı" olarak da adlandırılır. Nekrozdan farkı, apoptozis birkaç zincir reaksiyonu sonucu ortaya çıkar ve enerji ihtiyacı olan bir süreçtir. Apoptozis, iskemiden çok iskemi-reperfüzyon hasarının sonucu olarak ortaya çıkar (43).

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde Aydın İl Etik Kurulu onayı ve hastalar yazılı onam alındıktan sonra prospektif olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya 2009-2010 yılları arasında KABG nedeniyle pompaya giren 29-78 yaş aralığındaki 39 hasta alındı.14 hasta Tip II DM, 25 hasta ise diyabetik değildi. Hastalara premedikasyon olarak operasyondan bir gece önce ve operasyondan bir saat önce dormicum 2mg intramusküler olarak verildi.

Preoperatif dönemde hastaların kullandığı kan basıncını düzenleyen ilaçlar ve Beta bloker ilaçları kesilmedi. Böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %30' un altında olan hastalar, karaciğer yetmezliği ve ileri KOAH öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra rutin monitörizasyonu gerçekleştirildi. Hastanın sırtından beş leadli olarak elektrokardiyogram, non-invaziv sistolik arteriyal basınç, diastolik arteriyal basınç, ortalama arteriyal basınç, kalp atım hızı ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) anestezi cihazı monitörü ile izlenmeye başlandı. Damar yolu sağ ve sol koldan 16-18 gauge intraketle açıldı. Öncelikle sağ radial arter kullanmak üzere lokal anestezik ilaçla radial arter bölgesi uyuşturulduktan sonra perkutan invazif arteriyel monitarizasyon yapıldı ve sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları sürekli izlenmeye başlandı.

Anestezi indüksiyonu 2-3 mg/kg etomidat ([Etomidate Lipuro®](#), Braun), 5 µg/kg fentanyl sitrat (Fentanyl Sitrat®, Abbott laboratuvarları), 1-1.5 mg/kg lidokain (Aritmal® %2, Biosel) ,0,5 mg/kg rokuronyum (Esmeron®, Organon) ile yapıldı. Anestezi indüksiyonu sırasında hastalar %100 oksijenle preoksijenize edildi. Hastalar uygun endotrakeal tüple entübe edildikten sonra mekanik ventilasyon volüm kontrollü, ventilasyon modunda 6-8 ml/kg tidal volum solunum frekansı 12/dk olacak şekilde ayarlandı.

Tüm hastalar anestezi idamesinde %1,5-2 konsantrasyonda sevofluran (Sevorane likit, Abbott) ve 2,5-3,5 lt/dk (litre/dakika) taze gaz akımı (%50 oksijen ve %50 hava) uygulandı.

Anestezi idamesinde 0.05-0.1 mg/kg/dk'dan fentanyl infüzyonu yapıldı. Hastalara nazofarengeal bölgesine ısı probu yerleştirilip sıcaklık monitörizasyonu da yapıldı. Sağ internal juguler venden santral venöz kateterizasyon yapıldı. Vazoaktif ilaçların kullanımı hastaların hemodinamik verilerine göre ayarlandı. Gereğinde nitrogliserin ve sodyum nitroprussid ile de vazodilatör destek verildi. İntraoperatif, verilen kan ürünü ve sıvı replasmanı miktarı kayıt edildi. Ameliyat bittikten sonra yoğun bakıma alınan hastalar volüm kontrollü ventilasyon modunda 8-10 ml/kg tidal volüm, solunum sayısı 12/dk, PEEP 8 cm H₂O olacak şekilde mekanik ventilasyona başlandı. Yoğun bakımda hasta ekstübasyon kriterlerine uygun hale geldiğinde ekstübe edildi ve mekanik ventilasyon da kalış süresi kaydedildi.

Hastalardan plazma TOS ve TAS değerleri için dört dönemde venöz kan örneği ve eş zamanlı olarak kan gazı analizi için arteriyel kan örneği alındı.

1. Anestezi indüksiyonundan önce (Maske ile oksijen uygulanırken)
2. KPB sonlandırıldıktan 30 dk sonra (protamin yapıldıktan sonra)
3. Postoperatif 6.saate
4. Postoperatif 24.saate

Venöz kan örnekleri düz biyokimya tüpüne alındı ve ortalama dört saat içinde 4000 devirde 5 dk sentrifüj edildi. Ardından serum örnekleri ependorflara alınarak TOS (total oksidatif seviye) ve TAS (total antioksidatif seviye) analizi yapılmaya kadar -80 derecede saklandı. Aynı dönemlerde kan gazı analizi, kan glukoz düzeyi ve hemodinamik veriler kaydedildi.

İntraoperatif dönemde kan glukoz düzeyi 180 mg/dl'nin üzerinde olan hastalara insülin infüzyonu başlandı. İnsülin infüzyonuna postoperatif dönemde de kan şekeri düzeyine göre devam edildi

5.1.BİYOKİMYASAL ANALİZ

Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Total antioksidan seviye (TAS) ölçümü Erel (9) tarafından geliştirilen bir yöntemle TAS kiti (Rel Assay Diagnostics, Baran Medikal) kullanılarak yapıldı. Yöntemin çalışma prensibi; Fe²⁺-o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH⁻ radikalini oluşturmasına dayanmaktadır.

Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH' da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturur.

Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak 660nm'de ölçülen optik dansitenin hesaplanması ile sonuç vermektedir. Reaksiyon sırasında oluşan mavi-yeşil renkte indirgenmiş 2,2'-azinobis 3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate mmolEq/L cinsinden hesaplandı (9, 42, 45).

Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümü Erel (9) tarafından geliştirilen bir yöntemle TOS kiti (Rel Assay Diagnostics, Baran Medikal) kullanılarak yapıldı. Yöntem numunede bulunan oksidanların ferroz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitlemesi prensibine dayanmaktadır. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda "xylenol orange" ile renkli bir kompleks oluştururlar. Renk reaksiyonu örnekte bulunan oksidanların miktarıyla doğru ilişkili olup spektrofotometrik değerlendirme ile oksidan miktarı saptandı. Ölçümler 530nm'de yapılarak oluşan total oksidan moleküllerin miktarı oluşan hidrojen peroksit cinsinden ($\mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{Eq/L}$) ifade edildi.

Total oksidan seviyenin (TOS), total antioksidan seviyeye (TAS) bölünmesiyle OSI değeri hesaplandı (9, 42, 45).

$$\text{OSİ: } \frac{\text{TOS}(\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{Equiv/L})}{\text{TAS}(\text{mmol trolox Equiv/L} \times 10^{-1})}$$

İstatiksel çalışmalarda ise Sciences-SPSS inc. Chicago, IL) programı kullanıldı. Gruplardaki verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırmasında bağımsız gruplarda t testi kullanıldı, sonuçlar ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı, medyan ve persantil (%25-%75) olarak gösterildi. Grup içinde ortalamaların karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Sıklıkların karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo I’de özetlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur.

Tablo III: Demografik veriler ve klinik özellikler(Ortalama $\pm$ SD)

Kısaltmalar: BSA: Vücut Yüzey Alanı, v/y:var/yok

Demografik özellikler (n:39)	DM var (n:14)	DM yok (n:25)	p
Yaş (yıl)	65.3 $\pm$ 12.1	61.2. $\pm$ 11.3	0.17
Cins kadın/erkek (n)	3/11	7/18	0.54
BSA (kg/m ²)	27.1 $\pm$ 6.66	26.1 $\pm$ 4.62	0.96
Ejeksiyon fraksiyonu	51.6 $\pm$ 11.8	53.8 $\pm$ 8.7	0.37
Sigara v/y (n)	7/7	14/11	1.00
Operasyon süresi	274.6 $\pm$ 39.3	278 $\pm$ 49.2	0.70
Kross klemp süresi(dakika)	63.3 $\pm$ 26.7	53.8 $\pm$ 15.1	0.33
Hipertansiyon v/y (n)	12/2	16/8	0.26
KOAH v/y (n)	3/11	1/24	0.12
Postop eritrosit süspansiyonu (ünite)	1.07 $\pm$ 1.11	1.28 $\pm$ 1.48	0.83
Mekanik ventilasyon süresi (saat)	31.89 $\pm$ 51.31	21.47 $\pm$ 21.59	0.32

Hastaların ortalama kalp hızı ve ortalama kan basıncı değişiklikleri Tablo IV’ de özetlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktur.

Tablo IV: Kalp hızı ve ortalama kan basıncı değışiklikleri (Ortama± SD)

Dönemler	Kalp hızı (atım/dk)		Kan basıncı (mmHg)	
	DM var	DM yok	DM var	DM yok
Preoperatif	72.40±15.93	77.22±15.76	86.40±13.72	86.35±16.43
Protamin sonrası	97.33±20.97	91.97±18.47	67.60±11.92	73.38±11.60
Postoperatif 6. Saat	95.40±15.46	97.15±14.25	75.26±11.56	78.89±10.12
Postoperatif 24. Saat	101.20±11.20	92.75±16.09	74.53±10.64	76.84±12.97

Diyabeti olanlarda ve olmayanlarda kan şekeri değerlerinin dağılımı tablo IV ' te özetlenmiştir. Diyabeti olan hastaların Preoperatif kan glukoz düzeyi, protamin sonrası ve postoperatif 24.saatteki kan glukoz düzeyi değerleri diyabeti olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksekti.

Tablo V: Kan şekeri düzeyindeki değişiklikler (mg/dl), (Ortama $\pm$ SD)

Dönemler	DM yok	DM var	p Gruplar arası
Preoperatif	104.8 $\pm$ 15.5	140.40 $\pm$ 31*	0.00*
Protamin sonrası	182.2 $\pm$ 35.9*	140.40 $\pm$ 31*	0.01*
Postoperatif 6. Saat	176.7 $\pm$ 44.2*	200.5*	0.37
Postoperatif 24. Saat	151.9 $\pm$ 29.1*	211 $\pm$ 86.1*	0.039*

* p<0.05 başlangıç değerine göre

Her iki grubunda grup içi kan şekeri değerleri karşılaştırıldığında preoperatif değerlerine göre diğer dönemlerde anlamlı olarak bir yükselme olduğu bulundu (p<0.05).

Hastalardan ilk kan gazı örneği, anestezi indüksiyonundan önce, maske ile oksijen uygulanırken alındı. Her iki grup arasında, kan gazı analizinin yapıldığı dönemlerdeki PaO₂ değerleri arasında anlamlı fark yoktur. (Tablo VI)

Tablo VI: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı değişiklikleri (mmHg) , (Ortama $\pm$ SD)

Dönemler	DM yok	DM var	p Gruplar arası
Preoperatif	123.3±45.4	119.6±51.2	0.74
Protamin sonrası	172.8±93.8*	186.2±79.2*	0.27
Postoperatif 6. Saat	140.1±50.5	140.6±46.6	0.93
Postoperatif 24. Saat	91.7±30.7*	107.4±43.8	0.38

* p<0.05 başlangıç değerine göre

Diyabet olmayan hastaları grup içi karşılaştırdığımızda, protamin sonrasındaki kan gazı PaO₂ değerinin preoperatif dönemdeki kan gazı PaO₂ değerine göre anlamlı olarak arttığı bulundu. Postoperatif 24.saatteki kan gazı PaO₂ değeri, preoperatif kan gazı PaO₂ değerine göre daha düşüktü (p<0.05). Diyabet olan hastaların grup içi karşılaştırmasında protamin sonrası alınan kan gazı PaO₂ değerinin preoperatif dönem ki kan gazı PaO₂ değerine göre anlamlı olarak artmış bulundu (Tablo VI) .

Hastaların TOS değişiklikleri Tablo VII' da özetlenmiştir. Diyabeti olan ve olmayan hastalarda preop, protamin sonrası, postop 6. saat, postop 24. saat TOS değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo VII: Total Oksidan Seviye (TOS) değişiklikleri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L) ,
(Ortama± SD)

Dönemler	DM yok	DM var	p Gruplar arası
Preoperatif	4.36±2.06	4.16±2.53	0.49
Protamin sonrası	6.6±3.31*	6.43±3.36	0.83
Postoperatif 6. Saat	3.46±2.7	3.31±1.66	0.72
Postoperatif 24. Saat	3.44±1.87	2.69±1.74	0.07

* p<0.05 başlangıç değerine göre

Diyabet olmayan hastaları grup içi karşılaştırdığımızda, protamin sonrasındaki total oksidatif seviye değerinin preopatif total oksidatif seviye değerine göre bakıldığında anlamlı olarak arttığı bulundu (p<0.05) .

Diyabet olan grupta da protaminden sonraki TOS değeri artmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Postoperatif 24. saatte ise, diyabetik grupta TOS azaldı, ancak bu düşüş anlamlı bulunmadı. Postoperatif 24. saatte diyabetik ve diyabetik olmayan grup arasında p=0,07 düzeyinde farklılık bulundu (Tablo VII).

Tablo VIII: Total Antioksidan Seviye (TAS) değişiklikleri (mmol trolox Equiv/L) , (Ortama± SD)

Dönemler	DM yok	DM var	p Gruplar arası
Preoperatif	0.44±0.18	0.40±0.20	0.57

Protamin sonrası	0.34±0.14*	0.32±0.08	0.71
Postoperatif 6. Saat	0.43±0.15	0.39±0.15	0.39
Postoperatif 24. Saat	0.37±0.13	0.48±0.23	0.12

* p<0.05 başlangıç değerine göre

TAS' deki değişikliklerde gruplar arasında fark saptanmadı. TAS her iki grupta, intraoperatif dönemde azaldı. Bu azalma diyabetik olmayanlarda, istatistiksel olarak anlamlı iken, diyabetik grupta anlamlı bulunmadı. Postoperatif dönemde ise her iki grupta da başlangıç değerine kıyasla fark gözlenmedi (Tablo VIII).

Tablo IX: Oksidatif Stres İndeksindeki (OSİ) değişiklikleri (%), (mediyan ve %25-%75 persentil)

Dönemler	DM yok Medyan (%25-75 persantil)	DM var Medyan (%25-75 persantil)	p Gruplar arası
----------	-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------

Preoperatif	1.12	0.65-1.45	1.23	0.77-3.29	0.23
Protamin sonrası	1.63*	1.24-5.70	2.07	0.94-3.85	0.95
Postoperatif 6. Saat	0.72	0.39-0.91	0.92	0.76-1.26	0.26
Postoperatif 24. Saat	0.97	0.49-1.16	0.54	0.28-0.87	0.01*

* $p < 0.05$ başlangıç değerine göre

OSI, her iki grupta da intraoperatif dönemde yükseldi. Diyabetik olmayan gruptaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0.05$), diyabetik grupta anlamlı bulunmadı. Ancak bu dönemde gruplar arasında farklılık bulunmadı (Tablo IX). Postoperatif 6. ve 24. saatlerde ise OSI, her iki grupta da başlangıç değerine kıyasla düşük seyretti.

Diyabetik grupta postoperatif 24. saatteki OSI değeri, preoperatif değerden belirgin derecede düşüktü ($p < 0.05$). Aynı zamanda diyabetik olmayan gruba kıyasla da istatistiksel olarak düzeyde düşük bulundu ($p = 0.01$) (Tablo IX).

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada Tip II DM olan ve koroner arter hastalığı nedeniyle KABG cerrahisi uygulanan hastalarda oksidan antioksidan yanıt incelendi ve tip II DM olmayıp aynı nedenle ameliyat olan hastaların sonuçları ile karşılaştırıldı.

Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda KPB'den sonra (intraoperatif dönem) TOS artarken TAS'ın azaldığı görüldü. Oksidatif stres indeksi de bu sonuçlarla birlikte aynı dönemde arttı. Bu değişiklikler diyabetik olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı iken, diyabetik hastalarda anlamlı farklılık gözlenmedi.

Ameliyattan 6. ve 24. saat sonraki ölçümlerde TOS'un her iki grupta da azalarak bazal değerinin altına indiği gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. TAS ise diyabetiklerde postoperatif dönemde hafif yükselme gösterdi. Bu çalışmanın bizim için en ilgi çekici sonucu OSI değerlerinde oldu. Diyabetik hastalarda postoperatif 24. saatte bazal değerlere kıyasla TOS' un hafif azalması sonucu OSI azaldığı ve diyabetik olmayan hastalardan belirgin olarak daha düşük olduğu bulundu (p:0.012).

KABG cerrahisinde KPB uygulanan hastalarda oksidatif - antioksidatif durum üzerine birçok çalışma yapılmış ve birçoğunda oksidan markerlarda bir artış tespit edilirken, antioksidan markerlarda ise artma ve azalma yönünde değişen bir cevap bulunmuştur. Oksidan stresi; oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının toplam etki gücü belirlediği için, antioksidan moleküllerin tek tek incelenmesi net olarak oksidan stresi göstermekte yetersiz olabilmektedir (44). Biz çalışmamızda bu nedenle plazmadaki oksidan ve antioksidanların total seviyelerini inceledik.

Kardiyopulmoner bypass sırasında aorta klemp konulması, direk iskemi ve reperfüzyon hasarının oksidatif strese neden olduğu, sistemik inflamatuvar yanıtı, kompleman ve nötrofil aktivasyonunu uyardığı biliniyor (46, 47). Hadjinikolaou ve arkadaşları (48) koroner bypass cerrahisinde oksidatif-antioksidatif yanıt üzerine 28 KABG hastası ile çalışma yapmışlar. Erken postoperatif periyot da total plazma antioksidan kapasitesinin çoğu hastada azaldığı bulunmuştur. Total plazma antioksidan kapasitesi operasyonu takiben düşmüş, 6 saat sonrasında yükselişe geçmiştir. İkinci düşme 6. ve 24. saatte olmuştur, 72. saatte toparlamıştır. Ancak bu çalışmada dikkat çekici olan, hastaların %18' inde total plazma antioksidan kapasitesinin postoperatif dönemde yükselme göstermesidir (48). Yazarlar bunun, bazı antioksidanların diğer antioksidanların tüketimini engellemesine veya antioksidan üretimindeki artışa bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (48). Bir oksidan

marker olan lipid peroksit konsantrasyonu operasyondan sadece 1 saat sonra yükselmeye başlamıştır. Yazarlar plazma antioksidan depresyonu lipid peroksit üretimi ile ters orantılı olduğunu belirtmişler (48).

Starkopf ve arkadaşları (49) 1997 koroner bypass cerrahisi ve sepsis hastasını oksidatif stres açısından araştırmışlar. Çalışmalarında oksidan marker olan lipid peroksidasyon ürünleri tiyobarbiturik asitin reaktif maddesi operasyonun başlamasından 15 dk sonra ve KABG bittikten 15 dk sonrasına kadar yüksek seyrettiğini, serum antioksidan kapasitesinin düştüğünü bulmuşlar. Serum antioksidan kapasitesi hariç tüm parametreler operasyon sonrası 18 saate kadar normal değerlerine ulaşmıştır (49).

Kunt ve arkadaşlarının (50) KABG geçirecek olan hastalardan KPB uygulananlarla uygulanmayan hastaları karşılaştırdığı çalışmada iki grupta da total antioksidatif kapasitenin intraoperatif ve postoperatif 48 saatte kadar azaldığını, oksidan markerlardan Total peroksit düzeyinin ise arttığını bildirmişler. OSI değeri ise cerrahinin başlangıcından itibaren yüksek bulunmuş (50). Milei ve arkadaşları (51) KABG operasyonu olacak 24 hastada yaptıkları çalışmada oksidatif stressi ve hasarlarıyla ilişkisini araştırmışlar. Çalışmalarında reperfüzyondan 15 dk sonra oksidan parametre olan glutatyon miktarının arttığını, antioksidan marker olarak çalışılan ubiquinol miktarının reperfüzyon döneminde düştüğünü bulmuşlardır (51). Taşkiran ve arkadaşlarının (44) KABG ameliyatlarında total antioksidan aktivite düzeyinin iskemi döneminde azaldığını, lipid peroksidasyon ürünlerinin ise arttığını bulmuşlar (44). Carlucci (52) ise iskemi reperfüzyon fazında reaktif oksijen metabolitlerinde anlamlı bir fark bulamamış (52).

Genel olarak KABG cerrahisinde oksidan-antioksidan yanıtın ya da oksidatif stressi araştıran çalışmaların çoğunda farklı parametreler biyokimyasal markerlar çalışılsa da intraoperatif dönemden itibaren oksidatif yanıtın arttığı, antioksidan aktivitenin veya kapasitenin azaldığı gözlemlenmektedir. Ancak bu değişikliklerin postoperatif dönemde ne kadar süre devam ettiği, çalışmaların metodlarının farklılığından dolayı değişiklik göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da literatürde yer alan bu çalışmalarla benzer şekilde, intraoperatif dönemde; diyabeti olan ve olmayan hastalarda TOS artmış, TAS ise azalmıştır. Bu değişikliklerin diyabetik olmayan hastalarda, bazal değere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmasının nedenlerinden biri; gruplar arasındaki hasta sayılarının farklı olmasına bağlı olabilir. OSI' nin diyabeti olan hastalarda postoperatif

24. saatte diyabeti olmayanlardan daha düşük bulunması Hadjinikolaou ve arkadaşları'nın (48) ileri sürdükleri gibi plazmada oksidatif strese yanıt olarak antioksidatif markerlerin arttığı, vücutta diğer antioksidanları koruyan bazı yeni antioksidanların sentezlenmesiyle birlikte OSI' de bir azalma olmuş olabilir. Bekli de diyabetik hastalarda KABG ameliyatlarından sonra plazma oksidan kapasitesinde azalma olabilir. Bu konuda yapılan araştırmaların kısıtlı olması nedeniyle konunun tartışmaya açık olduğunu düşünüyoruz.

Mevcut araştırmaların çoğunun tersine intraoperatif dönemde antioksidan yanıtın arttığını bildiren yayınlar da vardır. Luyten ve arkadaşları (46) oksidatif stresin derecesini ve etkileyen antioksidanların derecesini ve oluşan hücresel olayları araştırmak için 2005 yılında koroner bypass cerrahisi geçirecek 10 hastada yaptıkları çalışmada antioksidatif markerlar glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazın cerrahi boyunca belirgin olarak arttığını (sırasıyla %30 ve %40) ve cerrahiden 24 saat sonrası normal değerlerine ulaştığını bildirmişlerdir. Total antioksidan kapasite ise %60 oranında artış göstermiştir. Luyten ve arkadaşları (46) kardiyak cerrahi boyunca oluşan oksidatif strese yanıt olarak antioksidan cevap geliştiğini, vücudun savunma sisteminin bunu yeterince kompanze edemediğini düşünmüşlerdir (46).

KABG cerrahisi sırasında KPB süresi uzadıkça, oksidan yanıtın arttığını, antioksidan kapasitenin ise azaldığını bildiren yayınlar vardır (48, 50). Bizim çalışmamızda her iki grupta da KPB süreleri benzerdir. Ancak bizim KPB süresi ile TAS, TOS arasında korelasyon analizi yapmadık. Aslında sadece KPB'nin oksidatif stres-oksidan-antioksidan yanıt üzerine etkileri net olarak değerlendirmek oldukça güçtür. Çünkü KABG cerrahisine alınan hastaların, koroner arter hastalığı yanında, hipertansiyon, DM, akciğer-böbrek problemleri, ileri yaş gibi ek patolojilere sahip olabilirler. Oksidan yanıtı etkileyen ilaçların kullanımı da oldukça sıktır. Hem koroner arter hastalarında hem de tip II diyabet hastalığının oluşumunda oksidatif stres artışının önemli rol oynadığı bilinmektedir (53).

Koroner arter hastalarında oksidatif- antioksidatif denge oksidatif yöne doğru kaydığı bilinmektedir (54). Aydın ve arkadaşları (55) koroner damarlar tıkanıklığı ve oksidatif durum üzerine 2012 yılında yaptıkları çalışmalarında koroner damarlar tıkanıklığının ciddiyetini gösteren gensini skoru ile TAS arasında doğru ve OSI arasında negatif ilişki bulmuşlar (55). Aydın ve arkadaşları (55) bunu koroner arter hastalarında oksidatif antioksidatif dengenin antioksidatif tarafa doğru savunma amaçlı kaydığı ve bu durumun statin ACE inhibitörü gibi antioksidatif ilaçların

kullanımına bağılı olabileceğini söylemişlerdir. Demirbağ ve arkadaşları (42) ise 2009 yılında çalışmada Koroner arter hastalığının ciddiyetinin TAS ile negatif, TOS ile pozitif ilişkili gösterdiğini bulmuşlardır (42). Demirbağ ve arkadaşları' nın (56) 2006 yılında başka bir çalışmasında koroner okluzyon sonrasında kolletarall gelişen hastalardaki oksidatif durumu incelemişler. Kolletaralleri iyi gelişen hastalarda total antioksidan kapasite değerleri yüksek iken, kötü gelişen grupta OSİ ve peroksit değerleri yüksek bulunmuştur (56).

Diyabet hastalarında hipergliseminin mortalite ve morbidite ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. 2008 yılında Marty ve arkadaşları (57) KABG geçirecek ve KPB uygulanacak 30 hastada, hipergliseminin oksidatif stres ve sistemik inflamasyon üzerine etkilerine bakmışlar. KPB den önce, KPB sırasında ve KPB sonrası olmak üzere 3 defa kan örnekleri almışlar. Askorpil radikali / C vitamini oranı ise oksidatif stres derecesini belirlemek için kullanmışlardır. Antioksidan kapasiteyi ise oksijen radikal absorbsiyon kapasitesini ölçerek değerlendirmişler. Kross klemp boyunca ve KPB'den sonra oksidatif stres oranının arttığını, bu artışın oranının diyabetik hastalarda daha anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Antioksidan kapasite değerleri ise bütün hastalarda kross klemp boyunca düştüğünü bildirmişlerdir. Marty ve arkadaşları (57) sistemik oksidatif stresin özellikle tip II diyabet hastalarında KPB ve KPB'den sonra periyodlarında arttığını bulmuşlar (57). Bizim çalışmamıza benzer şekilde KBP'den sonra TOS'un arttığını TAS'ın azaldığını saptadık. Postoperatif dönemde ise diyabetik olmayan hastalarda OSİ bazal değerlere yaklaşırken, diyabetik hastalarda OSİ'yi düşük bulduk.

Savu ve arkadaşları (58) tip II diyabet hastalarında oksidan aktivitedeki yüksek artışla birlikte antioksidan aktivitede de belirgin artış olduğunu ileri sürmüşlerdir (58). Seghrouchni ve arkadaşları (59) diyabetik kişilerde SOD ve GSH-Px düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlar ve insülin tedavisinden sonra ise SOD düzeyinde artış devam ederken GSH-Px düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir (59).

Mashael ve arkadaşları (1) diyabetik hipertansif gebeleri ve normal kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında SOD' ın azaldığını, total antioksidan kapasite ve GSH-px arttığını bulmuşlar (1). Diyabetiklerde antioksidan kapasitenin arttığını gösteren çalışmaların sonucunda yazarlar, diyabette artan reaktif oksijen türevlerine karşı çok sayıda antioksidan molekülün salgılandığını, bunların sinerjik etki yapabileceğini ileri sürmüşlerdir (1, 58, 59).

Oksidatif stres diyabetik komplikasyonlar ve doku hasarının gelişiminde temel bir faktör olarak kabul edilmektedir. Çelik ve arkadaşları (60) 2012 yılında ratlar üzerinde Streptozosin (STZ) diyabet oluşturmuşlar. Karaciğer, akciğer, böbrek, kalp dokularındaki ve mitokondrilerindeki oksidan / antioksidan durumunu araştırmışlar. Dokularında kendi aralarında oksidatif stres ve antioksidatif stres cevaplarında belirgin farklılıklar olduğunu bulmuşlardır. Tüm vucutta homojen bir etki-yanıt ilişkisi gözlenmemiştir (60). Bizim çalışmamızda plazmadaki total oksidan ve antioksidanların seviyeleri ölçüldü, ancak doku düzeyinde oksidatif stressin farklı düzeylerde olabileceği göz önüne alınabilir.

Jones ve arkadaşları (61) 2007 yılında KABG hastalarında yaptıkları çalışmaya göre postoperatif yüksek glukoz değerine sahip grupta (200mg/dl üstü) mortalite, uzamış ventilasyon ve hastanede kalım süresi anlamlı olarak yüksek bulunmuş (61) . Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda postoperatif mekanik ventilasyonda kalış süresi diyabetik olmayanlardan daha uzun olmakla birlikte aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Oksijen vücutta enerji elde etmek için gereklidir (62). Fakat kendisi aynı zamanda önemli bir SOR kaynağıdır (63). Bu yüzden KPB sırasında kullanılan oksijen oranı da oksidatif antioksidatif durum üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Ihnken ve arkadaşlarının (64) yaptıkları bir çalışmada hiperoksik (oksijen basıncı 400mm/Hg) ve normoksik (oksijen basıncı 140mm/Hg) olarak ayırdığı gruplarda oksijen bağımlı serbest radikallerin miyokardiyal hasarla ilişkili olduğunu bulmuşlar (64) Kenada ve arkadaşları (65) da yüksek oksijen oranlarının myokard hasarına neden olduğunu göstermişlerdir (65). Pizov ve arkadaşları (66) ise %100 oksijen inspire eden grubun %50 oksijen inspire eden gruba göre sistemik inflamatuvar yanıtı daha çok uyandırdığını bulmuşlar (66). Toraman ve arkadaşları (67) yüksek inspire edilen oksijen oranlarında kardiak indekste azalma sistemik vasküler rezistansta, mikroemboli ve hemolizde artma olduğunu saptamışlar (67) Karu ve arkadaşları (8) kardiyopleji uygulanılmasından 120 dk önce hastalara %40 ve %96 oranında oksijen vermişler. Hiperoksik tedavi alan grupta yalnızca reperfüzyonun başında GSSH (oksidan marker) ve GSH (antioksidan marker) yüksek bulunmuş. GSSH / GSH oranı ise değişmemiş (8).

Kalp cerrahisinde doku hipoksisinden kaçınmak için, intraoperatif yüksek PaO₂ sağlamak daha güvenli kabul edilmekle birlikte, artık PaO₂ 200 mmHg'nin altında olacak şekilde inspire edilen oksijen konsantrasyonunu ayarlamak gerektiği

vurgulanmaktadır. KABG cerrahisinde hem cerrahi teknik (KPB) hem de intraoperatif yüksek PaO₂; serbest oksijen radikallerinin artmasına yol açarak oksidatif yanıtı ve buna bağlı kompansatuar antioksidan yanıtı tetiklemektedir. Ancak oksidan ve antioksidan yanıtın ne düzeyde seyredeceği ve ne derecede olağan hasarına yol açabileceği, çok net değildir. Zira bu oksidan-antioksidan dengede bireysel farklılıklar olabileceği gibi, hastaların altta yatan diğer hastalıkları (hipertansiyon, DM, böbrek yetmezliği, KOAH), kullandıkları ilaçlarda önemli yol oynayabilmektedir. Bu derece komplike ve birçok faktörün rol oynadığı cerrahi durumda, diyabetin oksidatif stres üzerine etkilerini net olarak değerlendirmek de oldukça güçtür. Bu çalışmayı planlarken, KABG uygulanan diyabetik hastalarda oksidatif stresin intraoperatif ve postoperatif dönemde, diyabeyik olmayan hastalarda daha yüksek olabileceğini öngörmüştük. Halbuki bu çalışmada postoperatif 24. saatte ise, diyabetik hastalarda OSI, diyabetik olmayanlarda daha düşük bulundu ($p<0.01$). Biz bu dönemde, diyabetiklere TOS' nin istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalışının ve TAS' nin artışının bu sonuca yol açtığını düşünüyoruz.

8.SONUÇ

Sonuç olarak diyabet serbest radikallerin arttığı ve/veya antioksidan mekanizmaların inhibe olduğu oksidatif stres durumlarından birisidir. Çeşitli yayınlarda bazı antioksidan enzimlerin azaldığı, arttığı veya değişmediği rapor edilmişse de araştırmacıların kesinlikle fikir birliğine vardıkları konu diyabette kronik süreç içinde lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan mekanizmaların bozulmuş olduğudur (24).

Koroner arter bypass cerrahisinde tekniği ile vücutta sistemik bir yanıt oluşturur. Pompa, hipotermi, endotoksemi, cerrahi stres ve anestezi, yabancı yüzeylerle temas, iskemi ve reperfüzyonu barındıran birçok etmen serbest oksijen radikallerinin oluşmasını sağlayan güçlü bir kaynaktır (46, 47).

Diyabet olmayan KABG yapılan hastalarda intraoperatif artan TOS ve azalan TAS ve OSİ 'nin 24 saat sonra bazal değerlerine geldiği gözlemlendi. Ancak diyabetik KABG uygulanan hastalarda postoperatif OSİ' nin postop 24. saatte düşük çıkmasını, diyabet nedeniyle artmış antioksidan yanıtı bağlı olabileceğini düşündük. Diyabet ve koroner arter hastalığının birlikteliği bu ve benzeri daha birçok çalışmanın yapılmasını gerekli olduğu kanısındayız.

9.ÖZET

KORONER ARTER BYPASS GREFT UYGULANAN TİP II DİYABETİK HASTALARDA TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN SEVİYEDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisinde; hem ameliyat tekniğine bağlı (kardiyopulmoner bypass (KPB) , yüksek parsiyel oksijen basıncı, cerrahi travma) hem hastada varolan patolojiler (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, akciğer hastalıkları) ve kullanılan pek çok ilaç oksidatif stressi artırabilmektedir.

Bu çalışma KABG yapılan tip II DM olan (n:14) ve olmayan (n:25) toplam 39 hastada plazmadaki total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) incelendi. Hastalardan anestezi indüksiyonundan önce

(preoperatif), KPB'den sonra (intraoperatif, postoperatif 6. ve 24. saatlerde) kan örneği alındı. TOS iki grupta intraoperatif dönemde yükseldi. Ancak diyabetik olmayan grupta preoperatif $4.36 \pm 2.0 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$ iken $6.6 \pm 3.31 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$ yükselen TOS'da anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). Diyabetiklerde ise preoperatif döneme kıyasla intraoperatif TOS değerinde anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla 4.16 ± 2.53 ve $6.43 \pm 3.3 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$). Postoperatif dönemde TOS değerlerinde preoperatif döneme kıyasla ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

TAS, intraoperatif dönemde her iki grupta preoperatif değerlerine göre azaldı (diyabetik olmayan grupta 0.44 ± 0.18 iken $0.34 \pm 0.14 \text{ mmol trolox Equiv/L}$ ($p < 0.05$), diyabetik grupta 0.40 ± 0.20 iken $0.32 \pm 0.08 \text{ mmol trolox Equiv/L}$) . Postoperatif dönemde başlangıca göre anlamlı değişiklik saptanmadı. Postoperatif dönemde başlangıca göre anlamlı değişiklik saptanmadı.

OSİ, intraoperatif dönemde iki grupta arttı. Diyabetik olmayan grupta 1.12 (0.65-1.45) (medyan ve %25-75 persentil) iken 1.6 (1.24-5.70)'ya yükseldi. ($p < 0.05$). Diyabetik grupta ise 1.23 (0.77-3.29)'den 2.07 (0.94-3.85)'ye yükseldi ($p > 0.05$). Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Postoperatif dönemde OSİ değerleri azaldı. Diyabetik grupta 0.54 (0.28-0.87) düştü ($p < 0.05$). bu diyabetik olmayan gruba kıyasla da belirgin olarak düşüktü ($p < 0.05$). Diyabetik hastalarda postoperatif 24.saatte OSİ'nin diyabetik olmayan hastalardan daha düşük bulunması, antioksidan yanıtın artmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: koroner arter bypass greft, kardiyopulmoner bypass, diyabetes mellitus, total oksidan seviye, total antioksidan seviye, oksidatif stress

ABSTRACT

CHANGES IN TOTAL OXIDANT AND ANTIOKSIDANT LEVELS IN TYPE II DIABETİK PATİENTS WHO UNDERWENT CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT

In coronary artery bypass graft (CABG) surgery; several things such as the surgery technique (cardiopulmonary bypass (CPB), high partial oxygen pressure, surgical trauma), the pathologies the patient has (coronary artery disease, hypertension, diabetes mellitus, renal failure, pulmonary diseases) and many drugs may increase the oxidative stress.

In this study, there were a total of 39 patients divided into two subgroups as the ones with type II diabetes (n:14) and the ones without (n:25). Total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) and oxidative stress index (OSI) were observed in these patients. Blood samples were taken from the patients before the induction of anesthesia (preoperative) and after CPB (intraoperative, postoperative 6th and 24th hours). TOS was increased intraoperatively in both groups. However, in the group

with non-diabetics; while the TOS was $4.36 \pm 2.0 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$ preoperatively, it increased to $6.6 \pm 3.31 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$ and it was a significant difference ($p < 0.05$). In the group with diabetics, comparing to preoperative period, the intraoperative TOS was not significantly different (4.16 ± 2.53 and $6.43 \pm 3.3 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}$ respectively). In both groups no significant differences were found in the TOS postoperatively compared to the preoperative period.

TAS decreased intraoperatively in both groups compared to the preoperative period levels (0.44 ± 0.18 to $0.34 \pm 0.14 \text{ mmol trolox Equiv/L}$ in the non-diabetic group ($p < 0.05$), 0.40 ± 0.20 to $0.32 \pm 0.08 \text{ mmol trolox Equiv/L}$ in the diabetic group). No significant differences were found in the postoperative period compared to the onset.

OSI increased intraoperatively in both groups. It went up from 1.12 (0.65-1.45) to 1.6 (1.24-5.70) (median and 25-75% percentile) in the non-diabetic group ($p < 0.05$). In the diabetic group it went from 1.23 (0.77-3.29) to 2.07 (0.94-3.85) ($p > 0.05$). No significant difference was found between the groups. OSI levels decreased in the postoperative period. It decreased 0.54 (0.28-0.87) in the diabetic group ($p < 0.05$). This was significantly lower than the non-diabetic group as well ($p < 0.05$). The reason why the OSI was found lower in diabetic patients at the 24th hour postoperatively than the non-diabetics was considered to be the increase in the antioxidant response.

Key words: coronary artery bypass graft, cardiopulmonary bypass, diabetes mellitus, total oxidant level, total antioxidant level, oxidative stress

10.KAYNAKLAR

1. Al-Shebly M, Mansour M. Evaluation of oxidative stres and antioxidant status in diabetic and hypertensive women during labor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012; 2012: 329743
2. Cihan H, Erdil N, Nisanoğlu V, Çolak C, Erdil F, Ege E, Battaloğlu B. Koroner bypass cerrahisinde tip II diabetes mellitus mortalite ve morbiditeyi arttırır mı? *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.* 2005; 13: 93-8.
3. Raza JA, Movahed A. Current concepts of cardiovascular diseases in diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2003; 89: 123-34.
4. Carson J, Scholz PM, Chen AY, Peterson FD, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 418-23.
5. Lyons T. J. Oxidized low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? *Diabetic Medicine* 1991; 8: 411-9.
6. Baynes JW. Role of oxidative stres in development of complications in diabetes. *Dibetes* 1991;40: 405-12.

7. Wilber RL, HOLM PL, Morris DM, Dallam GM, Subudhi AW, Murray DM and Callan SD. Effect of FIO₂ on oxidative stress during interval training at moderate altitude. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36: 1888–94.
8. Karu R, Lorr R, Zilmer K, Katrane C, Paapstel A, Zilmer M, Starkopf J. Pre-treatment with hyperoxia before coronary artery bypass grafting – effects on myocardial injury and inflammatory response. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 1305-13.
9. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 112-19.
10. Dikici İ. Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmüş kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması. Selçuk Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya 1999.
11. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1.baskı Konya: Mimoza yayınları, Kuzucular Basımevi, 1995.
12. Yanbeyi S. Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun 1999.
13. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-93.
14. Henry LEA, Halliwell B, Hall DO. The superoxide dismutase activity of various photosynthetic organisms measured by a new and rapid assay technique. *Febs Letters* 1976; 66: 303-6.
15. Jialal I, Fuller, CJ. Oxidized LDL and antioxidants. *Clin Cardiol.* Apr 1993; 16: 9-16.
16. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 612–28.
17. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Func* 2003; 21: 291-6.
18. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine* 2005; 39: 841–52.
19. Sözmen EY: Yaşlanma Biyokimyası. In Onat T, Emerk K, Sözmen EY (ed.ler) İnsan Biyokimyası, Ankara: Palme Yayıncılık, 2002: 665-74.

20. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RI, Mccord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-45.
21. Fırat S. Kobaylarda radyasyonla oluşan akciğer hasarında doku glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon- S-transferaz düzeyleri ve N-asetil sistein'in bu sistem üzerindeki etkisi. Gazi Üni. Tıp Fak. Biyokimya A.B.Dalı, Uzm. Tezi, Ankara 1997.
22. Halliwell B. Free radicals and metal ions in health and disease. *Proc Nutr Soc* 1987; 46: 13-26.
23. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176-86.
24. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *AİBÜ Düzce Tıp Fakóltesi Dergisi* 2005; 3: 20-39.
25. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Geliřim* 1998, 11: 336-41.
26. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39: 1529-42.
27. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53: 194-200.
28. Kuzuya T, Hoshida S, Kim Y, OE H, Hori M, Kamada T, Tada M. Free radical generation coupled with arachidonate lipoxygenase reaction relates to reoxygenation induced myocardial cell injury. *Cardiovasc Res.* 1993; 27: 1056-60.
29. Tekkes Y. Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitaminin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Kahramanmarař Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı 2006: 1-81.
30. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-25.
31. Marsden, Hall, Brenner. Reactive nitrogen and oxygen intermediates and the kidney. In: Brenner B(ed). *The Kidney*, 5th edition. Philadelphia W.B Saunders, 1996: 735-53.

32. Grisham MB, Granger DN. Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia with reperfusion. Clin Chest Med. 1989; 10: 1-81.
33. Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. Biochem. Cell Biol 1990; 68: 989-98.
34. Huysal K. Tip II Diabetlilerde eritrosit glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz aktiviteleri, hemoglobin glükozilasyonu ve lipid peroksidasyonunun incelenmesi. Atatürk Üni. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum 1999.
35. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. Clin Chem. 1991; 37: 1932-7.
36. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. Dec 1995; 41: 1819-28.
37. Rice-Evans CA, Diplock AT, Symons MCR. Techniques in free radicals research. Elsevier 1999; 22: 119-24.
38. Feredoon S, Janitha PK, Wanasundara PD. Phenolic antioxidants. Crit Rev Food Sci Nutr 1992; 32: 67-103.
39. Avcı A. Diyabet oluşturulmuş ratlarda böbrek antioksidan savunma sistemi ve E vitaminin etkileri. Ankara Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2001.
40. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. Arch Biochem Biophys. 1990; 280: 1-8.
41. Altan A, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Türk Biyokimya Dergisi 2006; 31: 51-6.
42. Demirbağ R, Rabuş B, Sezen Y, Taşkın A, Kalaycı S, Balkanay. Koroner arter hastalığında plazma ve doku oksidatif durumu: Oksidatif stres ve koroner arter hastalığı. Türk Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2010; 18: 79-82.
43. Dikme R. Kardiyopulmaner bypass sırasında oluşan oksidatif stres ve DNA hasarının araştırılması. Harran Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi 2007.
44. Taşkiran A, Eskiocak S, Ege T, Duran E, Gülen Ş. Koroner bypass operasyonunda miyokard doku hasarının ve oksidan stresin araştırılması. Türk Biyokimya Dergisi 2004; 29: 193-8.

45. Yağcı A, Özyurt H, Akbaş A, Aydın B, Özlük E, Ekşioğlu M, Totan Y. Total antioxidant capacity, total oxidant status and dehydroepiandrosterone sulphate levels in behcet's disease. *Retina Vitreus Dergisi* 2007; 15: 263-6.
46. Luyten C, Overveld F, Backer L, Sadowska A, Rodrigus I, Hert S, Backer W. Antioxidant defence during cardiopulmonary bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005; 27: 611-616.
47. Araz C. Statinlerin kardiyopulmoner bypass'taki antiinflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara 2005.
48. Hadjinikolaou L, Alexio C, Cohen A, Standbridge R, Mccoll A, Richmond W. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2003; 23: 969-75.
49. Starkopf J, Tamme K, Zilmer M, Talvik R, and Samarutel J. The evidence of oxidative stress in cardiac surgery and septic patients: a comparative study. *Clin. Chim. Acta* 1992; 262: 77-88.
50. Kunt A, Selek S, Çelik H, Demir D, Erel Ö, Andac M. Decrease of total antioxidant capacity during coronary artery bypass surgery. *The Mount Sinal Journal of Medicine* 2006; 73: 777-83.
51. Milei J, Forcada P, Fraga C, Grana D, Lanelli G, Chiariello M, Tritto I, Ambrosio G. Relationship between oxidative stress, lipid peroxidation, and ultrastructural damage in patient with coronary artery disease undergoing cardioplegic arrest/reperfusion. *Cardiovascular Research* 2007; 73: 710-9.
52. Carlucci F, Tabucchi A, Biagioli B, Simeone F, Scoletta S, Rosi F, Marinello E. Cardiac surgery: myocardial energy balance, antioxidant status and endothelial function after ischemia-reperfusion. *Biomed. Pharmacother* 2002; 56: 483-91.
53. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip II diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 117-22.
54. Nojiri S, Daida H, Mokuno H, et al. Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men. *Jpn Heart J* 2001; 42: 677-90.
55. Aydın M, Selcoki Y, Nazlı Y, Çolak N, Yalçın K, Canbal M, Demirçelik B, Yiğitoğlu R, Eryunucu B. Total antioksidan kapasite ile koroner arter hastalığı

- arasındaki ilişki. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2012; 3: 22-8.
56. Demirbağ R, Gur M, Yılmaz R, Kunt A, Erel Ö, Andac M. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *International Journal of Cardiology* 2007; 116: 14–9.
57. Marty J, Bendhadra S, Amoureux S, Guillard J, Vergely C, Rochette L, Girard C. Exacerbation du stress oxydatif chez les patients diabétiques durant une circulation extracorporelle Oxidative stress is exacerbated in diabetic patients during cardiopulmonary bypass. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2008; 57: 155–60.
58. Savu O, Lonescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, Gaman L, Papacoea R, Stoian I. Increase in total antioxidant capacity of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *The Journal of International Medical Research* 2012; 40: 709-16.
59. Seghrouchni I, Draı J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, Orgiazi J, Revol A. Oxidative stress parameters in type 1, type 2 insulin-treated type 2 diabetes mellitus: insulin treatment efficiency. *Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry* 2002; 321:89-96.
60. Çelik V, Şahin Z, Sari İ, Bakir S. Comparison of oxidant/antioxidant, Detoxification systems in various tissue homogenates and mitochondria of rats with diabetes induced by streptozocin. *Experimental diabetes research* 2012; 2012: 386831.
61. Kent W. Jones A, Steven Cain, John H. Mitchell, Roger C. Millar, Holly L. Rimmasch, Thomas K. French, Samuel L. Abbate, Colleen A. Roberts, Shane R. Stevenson, Diane Marshall, Donald L. Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2008; 22: 365–70.
62. Ak A, Oto A. Oksijen serbest radikalleri ve kalp hastalıkları. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kardiyoloji Ünitesi*. Ankara 1988; 1: 35-9.
63. Becker L. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovascular Research* 2004; 61: 461-70.

64. Inhken K, Winkler A, schlensak C, Sarai K, Nidhart G, Unkelbach U, Normoxic cardiopulmonary bypass reduces oxidative myocardial damage and nitric oxide during cardiac operations in the adult. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 34-327.
65. Kaneda T, Ku K, Inoue T, Onoe M, Oku H. Postischemic reperfusion injury can be attenuated by oxygen tension control. *Jpn Circ J* 2001; 65: 213–8.
66. Pizov R, Weiss YG, Oppenheim-Eden A, Glickman H, Goodman S, Koganov Y, High oxygen concentration exacerbates cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 519-23.
67. Toraman F, Evrenkaya S, Senay S, Karabulut H, Alhan C. Adjusting oxygen fraction to avoid hyperoxemia during cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2007; 15: 303-6.