

Siyanotik çocuk hastalarda normoksik ve hiperoksik kardiyopulmoner baypasın oksidatif strese etkisi

The effects of normoxic and hyperoxic cardiopulmonary bypass on oxidative stress in cyanotic pediatric patients

Atakan Atalay, Hafize Yalınız, Uğur Göçen, Mehmet Şah Topçuoğlu, Orhan Kemal Salih,
Yüksel Baştürk, Vecih Keklik, Mehmet Aslan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada siyanotik doğuştan kalp defekti nedeniyle ameliyat edilen hastalarda, kontrollü reoksijenasyon ile yapılan kardiyopulmoner baypasın oksidatif stres üzerine etkisi değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmaya doğuştan kalp hastalığı (Fallot tetralojisi) nedeniyle kardiyopulmoner baypas kullanılarak ameliyat edilen 30 siyanotik çocuk (ort. yaş 24.2±17.4 ay; dağılım 6 ay-5 yıl) alındı. Hastalar normoksik (PaO₂: 80-150 mmHg) ve hiperoksik (PaO₂: 150-250 mmHg) kardiyopulmoner baypas uygulananlar olarak ikiye ayrıldı. Serum malondialdehit düzeyleri, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazın kardiyopulmoner baypasa yanıtını değerlendirmek için anestezi induksiyonundan sonra, aortik kros klempin 30. dakikasında ve aortik kros klemp kaldırıldıktan 10 dakika ve 12 saat sonra kan örnekleri alındı.

Bulgular: Hiperoksik kardiyopulmoner baypas uygulanan grupta, malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri aortik kros klempin 30. dakikasında ve aortik kros klemp kaldırıldıktan 10 dakika sonra yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

Sonuç: Kardiyopulmoner baypasta rutin uygulanan yüksek parsiyel oksijen basıncı değerleri, siyanotik çocuklarda oksiradikal hasarının artmasına neden olmaktadır. Bu istenmeyen tablonun önüne geçmek veya azaltmak için kontrollü reoksijenasyon stratejisi kullanılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kardiyopulmoner baypas; siyanotik doğuştan kalp defekti; hiperoksik; normoksik.

Background: This study aims to investigate the effects of controlled reoxygenation cardiopulmonary bypass on oxidative stress in children undergoing repair of cyanotic congenital heart defect.

Methods: Thirty cyanotic children (mean age 24.2±17.4 month; range 6 month to 5 years) who underwent surgery using cardiopulmonary bypass for congenital heart defect (Tetralogy of Fallot) were included. The patients were randomly allocated into two groups as normoxic (PaO₂: 80-150 mmHg) and hyperoxic (PaO₂: 150-250 mmHg) cardiopulmonary bypass. Blood samples for serum malondialdehyde levels, glutathione peroxidase and glutathione reductase response to cardiopulmonary bypass were collected after induction of anesthesia, and at 30 minutes after placement of aortic cross clamp, and 10 minutes and 12 hours after removal of the aortic cross clamp.

Results: Hyperoxic cardiopulmonary bypass in the group, serum malondialdehyde and antioxidant enzyme levels were found to be high, at 30 minutes after placement of aortic cross clamp, 10 minutes after removal of the aortic cross clamp, indicating a statistical significance.

Conclusion: High level of partial oxygen pressure which is routinely used in cardiopulmonary bypass leads to increased oxyradical damage in cyanotic children. Controlled reoxygenation strategy should be implemented to prevent or minimize this undesired condition.

Key words: Cardiopulmonary bypass; cyanotic congenital heart defect; hyperoxic; normoxic.



Kardiyopulmoner baypas (KPB) ve reperfüzyon sırasında yüksek miktarda moleküler oksijenin vücuda girişi ve gelişen enflamasyon sonucu, serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve buna bağlı gerçekleşen lipid peroksidasyonu ile hücrel ve doku düzeyinde oksidatif saldırı olmaktadır. Bu saldırıya karşı antioksidan savunma mekanizması çalışmaya başlar. Antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stresin boyutlarının fazla olması veya yanıtın yetersiz kalması durumunda ise oksidatif hasar oluşmaktadır. Oksidanlar ve antioksidan savunma mekanizmaları arasında bir denge bulunmaktadır. *Antioksidan savunma sistemleri*; (i) Serbest oksijen radikallerine karşı birincil savunma sistemi, hücre içi antioksidanlardan [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon redüktaz (GSH-R), vb.] oluşur. (ii) İkincil savunma sistemi, lipolitik ve proteolitik enzimleri (proteaz, fosfolipaz, vb.) içerir. (iii) Üçüncül savunma sistemi ise, gen ve proteinlerden nükleer faktör kapp B ve activator protein 1 ile Bcl-2 geni üretiminin artırılmasıdır.^[1] Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda oksidatif stresi azaltacak antioksidan enzim sistemleri tam olarak gelişmemiş olduğundan oksidatif ve antioksidatif denge bozulmuş olduğundan çeşitli hücre elemanlarında kolayca oksidatif harabiyet meydana gelir.^[2] Siyanotik çocuklarda, asiyanotik çocuklara göre kronik hipoksi nedeniyle enzim aktiviteyi daha fazla çökmüş, antioksidan kaynak kapasiteleri azalmış ve doku perfüzyonları kronik olarak bozulmuştur.^[3,4] Kardiyopulmoner baypas sırasında ani yükselen oksijen konsantrasyonunun etkisi ile fazla miktarda oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin oluşturacağı hasara karşı hücreler savunmasız kalır. Serbest oksijen radikallerine bağlı organ hasarı siyanotik çocuklarda ciddi hücrel hasara da neden olabilmektedir.^[3,4] Bu nedenle siyanotik çocukların cerrahi stratejilerinde farklılık göstermektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda siyanotik hastalarda KPB'de kontrollü reoksijenasyon stratejisi ortaya çıkmıştır. Kontrollü reoksijenasyon uyguladığımız çalışmamızda; siyanotik doğuştan kalp hastalığı olan ve Fallot tetralojisi tanısı ile tüm düzeltme ameliyatı yapılan çocuklarda kontrollü normoksik (PaO₂: 80-150 mmHg) ve hiperoksik (PaO₂: 150-250 mmHg) KPB'nin oksidatif stres üzerine etkisi değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Aralık 2010 - Ağustos 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda siyanotik hasta grubu olarak kros klemp (KK) süreleri birbirine yakın olan Fallot tetralojisi tanısı olan ve tam düzeltme ameliyatı yapılacak olan 30 hasta (ort. yaş 24.2±17.4 ay; dağılım 6 ay - 5 yıl) alındı. Hasta yakınları çalışmamız

konusunda bilgilendirilerek onam formu imzalatıldı ve Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurul onayı alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1'de (n=15) FiO₂ %21 ile %80-150 mmHg parsiyel oksijen basıncında normoksi (normoksik grup) sağlanırken, grup 2'de (n=15) FiO₂ %50 ile %150-250 mmHg parsiyel oksijen basıncı ile hiperoksijenasyon (hiperoksik grup) sağlandı. Oksidatif stres indeksi olarak serum malondialdehid (MDA), eritrosit antioksidan enzimlerinden GSH-Px ve GSH-R çalışıldı.

Her iki grupta aynı anestezi tekniği kullanıldı. Anestezi induksiyonunda ketamin intravenöz (i.v.) 2 mg/kg bolus yapıldıktan sonra entübe edilen hastalara kas gevşetici olarak vecronyum yapıldı. Anestezi idamesi sevofluran %0.5-1 ile sağlandı. Median sternotomi uygulandı. Her iki grupta standart olarak aortik arteriyel kanülasyon, bikaval venöz kanülasyon, aortik kökten aralıklı izotermik kan kardiyoplejisi, sağ üst pulmoner venden vent kanülasyonu uygulandı. Ameliyatlarda orta derecede (28-30 °C) hipotermi ve eşit perfüzyon basınçları uygulandı. Anestezi induksiyonunda FiO₂ değeri grup 1'de %21, grup 2'de ise %50 olarak uygulandı. Kros klemp sonrası 20 dakika aralarla izotermik kan kardiyoplejisi verildi. Kardiyopulmoner baypas başladıktan sonra 15 dakika aralarla arteriyel kan gazı bakıldı. Arteriyel kan gazında PO₂ değeri grup 1'de 80-150 mmHg, grup 2'de ise 150-250 mmHg civarında tutuldu. Hastalar yoğun bakıma alındıktan sonra ventilatör ayarları grup 1'de FiO₂ %21, grup 2'de FiO₂ %50 olarak ayarlandı ve rutin yoğun bakım protokolleri uygulandı.

Hastalardan ameliyat öncesi (T₁), ameliyat sırasında KK sonrası 30. dakikada (T₂), aortik KK kaldırıldıktan 10 dk sonra (T₃) ve 12. saatlerde (T₄) alınan kandan, oksidatif belirteç ve lipid peroksidasyonun göstergesi olan serum MDA, antioksidan enzimlerden olan serum GSH-Px ve serum GSH-R, değerlerine bakıldı.

Malondialdehid

Malondialdehid, lipid peroksidasyonunun son ürünü olup, sekonder peroksidasyonunun belirlenmesinde kullanılan bir parametredir. pH 3.4'de tiyobütirik asit (TBA) ile 95 °C inkübasyonu sonucunda pembe renkli kompleks oluşturur. Değeri 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Ayırıcılar;

- %8.1'lik sodyum dodesil sülfat
- %20'lik asetik asit (Hac)- doymuş sodyum hidroksit (NaOH) ile pH 3.5'de ayarlanır.

- %0.8'lik TBA- doymuş NaOH ile pH 3.5'de ayarlanır.
- n-Butanol (14 ml)/piridin (1 ml) (nBu/Pri) çözeltisi
- Stok standart
- 1,1,3,3-Tetrametoksipropan (d=0,997 g/ml MA: 164.2 g/mol)

Glutasyon peroksidaz

Eritrositlerin bütün nanoprotein sülfidril grupları, indirgenmiş glutasyon şeklinde bulunur.

GSH-Px ve GSH-R enzim aktivitesi ölçümü

Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksit (H₂O₂) tarafından redükte edilen GSH'nin okside glutasyon (GSSG)'a yükseltgenmesini katalizler. Ter-butyl hidroperoksit H₂O₂ olarak kullanıldığı ortamda glutasyon peroksidazı oluşturur. Okside glutasyon, GSH-R ile nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrogenazın (NADPH) nikotinamid adenin dinükleotit fosfata (NADP) yükseltgenmesi sırasındaki absorbans farkının 340 nm'de okunmasıyla ölçülür.

2 GSH+H-O-O-HàGSSG+H₂O+R-OH(GSH-Px ile)
GSSG+NADPH+H+ àGSH+2NADP+ (GSH-R ile)

Ayrıraçlar;

1-1M tris-HCL, 5mM EDTA tamponu (pH:8.0)

Tris-HCL 87.85 g

Tris-Baz 53.62 g

EDTA 1.86 g

Saf su ile 1 l'ye tamamlanır.

2- GSH 0.1 M

3- Glutasyon redüktaz (GR) (10 U/ml)

4- NADPH (2 mM)

5- t-Butil Hidroperoksit (7 mM)

Ayrıca ölçülen değerlerin referans zamanları, pompa süresi, KK süresi, ekstübasyon zamanları ve mortalite oranları ile olan ilişkisi incelendi.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken verilerin istatistiksel analizinde; kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında ki-kare test istatistiği ve farklı zamanlarda aynı bireylerin sürekli ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlam düzeyi p=0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların yaşı (p=0.81), KPB süresi (p=0.75), KK süresi (p=0.41), ekstübasyon süresi (p=0.03) ve mortalite (p=0.16) oranı istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel farklılık saptanmadı. Grup 1'deki hastalarda ekstübasyon süreleri grup 2'ye göre daha kısa idi (p=0.03; Tablo 1).

Serum MDA değerleri iki grupta da istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 2). T₂'de grup 1'deki ortalama MDA değeri 2.6±0.5 nmol/mL, grup 2'de 3.3±0.6 nmol/mL (p=0.006) ve T₃'de grup 1'deki ortalama MDA değeri 2.6±0.6 nmol/mL, grup 2'de 3.4±1.1 nmol/mL (p=0.01) olup her iki dönemdeki ortalama değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2). Kardiyopulmoner baypasın başlamasıyla lipid peroksidasyon ürünü olan MDA değerlerinin grup 1'de, grup 2'ye göre düşük seyrettiği görüldü. Ayrıca T₄'de grup 1'deki ortalama MDA değeri 2.7±0.9 nmol/mL, grup 2'de 3.2±1.25 nmol/mL olup değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.16). Ancak grup 1'deki serum MDA değeri T₄'de, T₁'deki değerden daha düşük düzeyde idi. Bu normoksik KPB'de lipid peroksidasyonunun daha çabuk düzeldiğinin göstergesi olabilir. Grup 1'de, grup 2'ye göre MDA değerleri T₂ ve T₃'de daha düşük seyretti. Bu da bize kontrollü reoksijenasyonla KPB uygulanan dönemde SOR hasarının daha düşük düzeyde olduğunu gösterdi (Şekil 1).

Serum GSH-Px enzim aktivitesi düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildi

Tablo 1. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların yaş, kardiyopulmoner baypas süresi, aortik kros klemp süresi, ekstübasyon süresi ve mortalite oranı değerleri

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş (ay)	24.6±18.8	24.7±17.0	0.81
Kardiyopulmoner baypas süresi (dk)	99.0±30.2	97.1±28.2	0.75
Aortik kross klemp süresi (dk)	74.0±23.3	67.3±21.0	0.41
Ekstübasyon süresi (saat)	6.5±5.6	9.0±4.2	0.03
Mortalite oranı	1	1	1.00

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı; p>0.05: İstatistiksel olarak anlamsız.

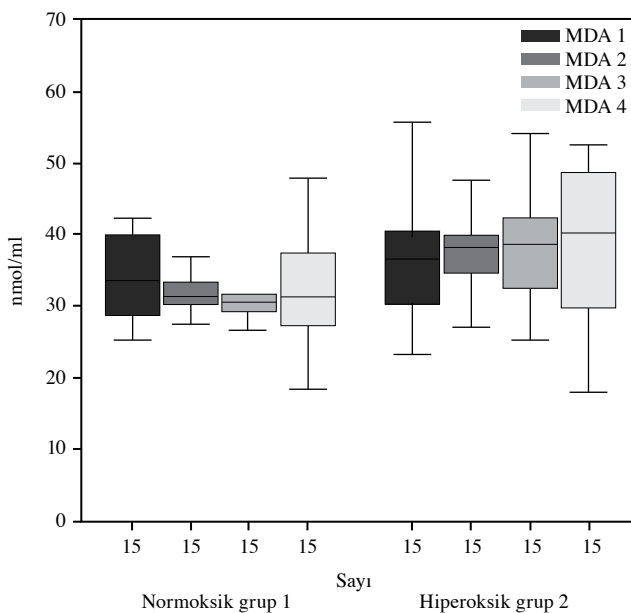
Tablo 2. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların ortalama malondialdehit değerleri

	Grup 1 (n=15)		p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
T ₁	2.9±0.7	3.2±1.0	0.56
T ₂	2.6±0.5	3.3±0.6	0.006
T ₃	2.6±0.6	3.4±1.1	0.01
T ₄	2.7±0.9	3.2±1.3	0.16

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı; p>0.05: İstatistiksel olarak anlamsız.

(Tablo 3). T₂'de grup 1'deki ortalama GSH-Px değeri 25.1±5.5 U/mL, grup 2'de 31.4±7.9 U/mL (p=0.02) ve T₃'de grup 1'deki ortalama GSH-Px değeri 26.3±8.0 U/mL, grup 2'de 32.2±6.0 U/mL olup ortalamalar arası değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02). Normoksik grupta, Hiperoksik gruba göre GSH-Px değerleri tüm dönemlerde daha düşük seyretti. Ancak sadece T₂ ve T₃'de yani KPB'nin aktif olarak uygulandığı dönemlerde enzim aktivitesinin hiperoksik grupta daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 2).

Serum ortalama GSH-R değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 4). T₂'de grup 1'deki ortalama GSH-R değeri 3.8±0.9 U/mL, grup 2'de 4.3±0.5 U/mL olup ortalamalar arası değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01). T₃ ve T₄'de grup 1 ve grup 2'deki ortalama GSH değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

**Şekil 1.** Ortalama malondialdehit (MDA) değerleri.**Tablo 3. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların ortalama glutasyon peroksidaz aktiviteleri (U/mL)**

	Grup 1 (n=15)		p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
T ₁	28.9±6.6	33.6±9.9	0.15
T ₂	25.1±5.5	31.4±7.9	0.02
T ₃	26.3±8.0	32.2±6.0	0.02
T ₄	33.7±7.5	35.4±8.9	0.44

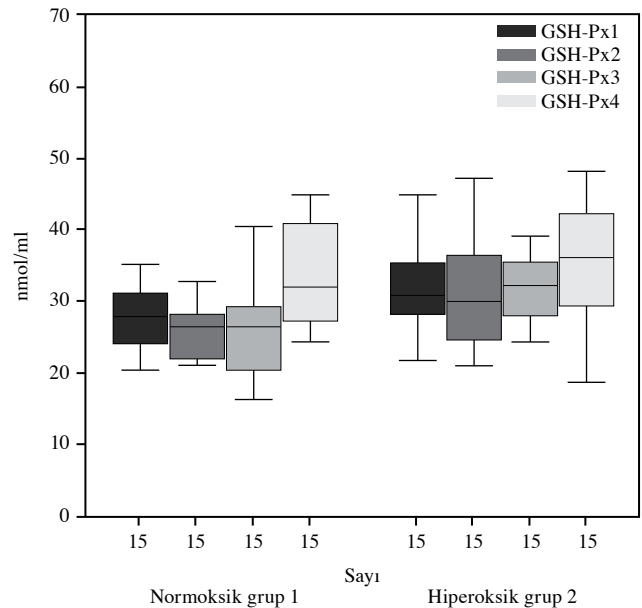
Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı; p>0.05: İstatistiksel olarak anlamsız.

Kardiyopulmoner baypasın uygulandığı ve MDA'nın düşük seyrettiği dönemlerde, normoksik grupta SOR'ler az olduğundan antioksidan enzimlerde hiperoksik gruba göre düşük seyretmektedir.

Normoksik grupta ekstübasyon süreleri hiperoksik gruba göre kısa olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu da kontrolü reoksijenasyonun akciğerler üzerine olumlu etkisi olarak değerlendirilebilir (Şekil 3). Serbest oksijen radikallerinin polimorf nüveli hücreler ve fagositik hücelere olumsuz etkisi olduğu için morbidite olarak pulmoner etkilenmenin pratikte göstergesi olan ekstübasyon süresi alınmıştır.

TARTIŞMA

Pediyatrik kalp cerrahisinde KPB yöntemlerinde ve teknolojisindeki gelişmelere rağmen KPB'nin fizyolojik olmayan etkilerine bağlı majör morbiditenin ortaya çıkma olasılığı ise değişmez bir gerçektir. Kardiyopulmoner baypas sırasında periferik doku

**Şekil 2.** Ortalama glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktiviteleri.

Tablo 4. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların ortalama glutatyon redüktaz değerleri (mmol/mL)

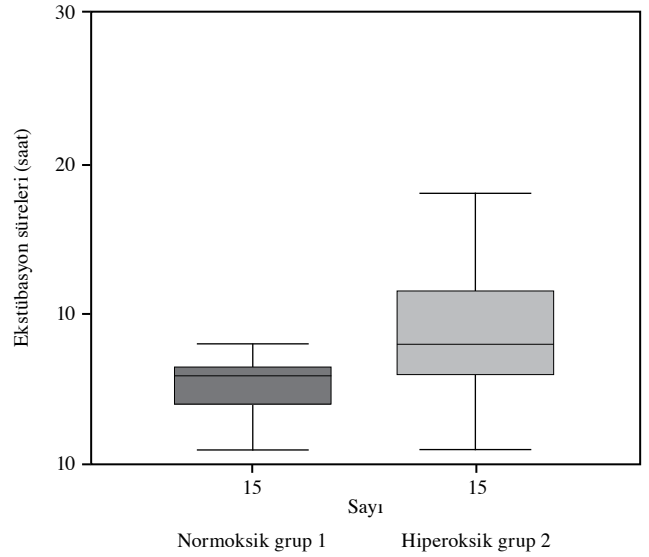
	Grup 1 (n=15)		p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
T ₁	3.7±0.9	3.9±0.4	0.66
T ₂	3.8±0.9	4.3±0.5	0.01
T ₃	4.4±0.9	4.7±0.8	0.44
T ₄	5.3±1.1	5.2±0.7	0.52

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı; p>0.05: İstatistiksel olarak anlamsız.

perfüzyonunun yeterli olmadığını bildiren çalışmalar vardır, bu nedenle birçok klinik, KPB'ye başlarken parsiyel oksijen basıncını yaklaşık 300-400 mmHg seviyesinde tutmaktadır.^[5] Yüksek parsiyel oksijen basıncı ile vücuda giren moleküler oksijen miktarı artar ve SOR'ler oluşur. Ayrıca enflamatuvar yanıtla bağlı olarak da oluşan SOR'ler lipid peroksidasyonu yoluyla hücre zarının bozulmasına neden olur. Lipid peroksidasyonu ile oluşan hücre zarındaki bozulma hücre ve organ hasarına neden olur.^[6-9] Çalışmamızda uyguladığımız kontrollü reoksijenasyonda KPB'de daha önceki çalışmalarda^[10,11] kullanılan hiperoksemik PaO₂'den daha düşük seviyede uygulanan PaO₂ aralığının siyanotik çocuklarda SOR hasarına bağlı oksidatif stres üzerine etkisinin olup olmadığını göstermeye çalıştık.

Siyanotik hastalarda mevcut olan metabolik adaptasyon istirahat halinde normal aerobik metabolizmanın devam etmesi ile kendini gösterir. Bu adaptasyona rağmen siyanotik miyokardiyumda endojen antioksidanların azaldığı bildirilmiştir.^[10,12-14] Çalışmalarda siyanotik çocukların, asiyanotiklere oranla antioksidan rezerv kapasitesinin daha düşük olduğu belirlenmiştir.^[15-17] Bu çalışmalar, siyanotik kalplerde yüksek PaO₂ düzeyleri ile gerçekleştirilen KPB esnasında ani reoksijenasyonun oluşturduğu hücrel ve moleküller düzeyindeki hasarın erişkin ve asiyanotik çocuk hastalara oranla çok daha belirgin olduğunu ortaya çıkarmıştır. Oksidatif hasara neden olan bu SDR'ler, lipid peroksidasyonuna ve miyokard kontraktilitesinin bozulmasına da neden olurlar.^[15-17] Çalışmalarda siyanotik hastalarda zaten düşük olan antioksidan rezerv kapasitesinin KPB'de 400 mmHg civarındaki hiperoksemik oksijen basıncında azaldığı ve bunun sonucunda SOR'ye karşı savunma sisteminin zayıf kaldığı, sonuçta lipid peroksidasyonun yani MDA miktarının arttığı, miyokard ve diğer organlarda da fonksiyon bozukluklarının meydana geldiği bildirilmiştir.^[10,14] Bu oluşan etkilerin ise KPB süresinden bağımsız olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir.^[7,17,18]

Antioksidan rezerv kapasitelerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda ise siyanotik ve

**Şekil 3.** Gruplar arası ekstübasyon sürelerinin grafiksel gösterimi.

asiyanotiklerde KPB'den önce farklı düzeylerde olmadığı ancak ani reoksijenasyonla siyanotiklerde antioksidan rezerv kapasitesinde hızlı düşüş olduğu görülmüştür.^[11,19,20]

Siyanotik hastalarda KPB'de kullanılan farklı düzeylerdeki hiperoksik parsiyel oksijen basıncı (PaO₂: 300-550 mmHg arasındaki farklı alt gruplarda) ile yapılan araştırmalar bu düzeylerdeki parsiyel oksijen basıncının SOR oluşumuna, lipid peroksidasyonuna, antioksidan kapasitesine ve organ disfonksiyonuna etkisini göstermiştir.^[10-21] Bu çalışmalar siyanotik çocuklarda yüksek oksijen basıncında KPB'nin oluşturduğu organ ve hücre hasarını göstermeye yöneliktir.

Bir sonraki aşama reoksijenasyona bağlı ortaya çıkan oksidatif stres ve hasarından korunmak ya da hasarı aza indirmek için KPB'de kontrollü reoksijenasyon stratejisidir.^[11,19] Kontrollü olarak düşük oksijen seviyeleri uygulanan siyanotik çocuklarda antioksidan rezerv kapasitesinin korunduğu gösterilmiştir.^[10,19] Kontrollü reoksijenasyon stratejisinde en uygun parsiyel oksijen basıncının ne olduğunu araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Kardiyopulmoner baypasta kontrollü reoksijenasyon uygulayan Allen ve ark.^[11] siyanotik infantlarda kontrollü reoksijenasyon olarak %100 oksijen ile 400-550 mmHg PaO₂'ye karşı %21 oksijen ile KPB'de 140-155 mmHg PaO₂ sağlamışlardır. Yüzde 21 oksijen ile ani reoksijenasyona başlayan KPB'de antioksidan rezerv kapasitesinde minimal azalma görülürken, SOR'nin oluşturduğu hasarın göstergesi olan MDA düzeylerinde minimal artış görülmüştür, %100 oksijen ile ani reoksijenasyonda MDA düzeylerindeki artış ve

antioksidan rezerv kapasitesinde azalma daha fazla olmuştur.^[11]

Bulutçu ve ark.^[19] siyanotik ve asiyanotik hastalarla yaptıkları kontrollü reoksijenasyonlu çalışmada %100 oksijen ile 300-350 mmHg PaO₂ sağlanan siyanotik ve asiyanotik grup ile %21 oksijen ile 90-110 mmHg PaO₂ sağlanan siyanotik grup karşılaştırılmıştır. 300-350 mmHg PaO₂ basınçlı hiperoksik grupta lipid peroksidasyonu göstergesi MDA ve sitokin salınımı ile karakterize reoksijenasyon hasarının arttığı görülmüştür.

Kontrollü reoksijenasyonla yapılan deneysel çalışmada KPB'de %21 oksijen ile sağlanan yaklaşık 100 mmHg PaO₂ ile reoksijenasyondaki normal antioksidan rezervin muhafaza edilmesini ve miyokard fonksiyonlarının iyileşmesini sağlarken, %100 oksijen ile sağlanan 400 mmHg'lık PaO₂ basıncında reoksijenasyon ile antioksidan rezerv kapasitesinde azalma ve miyokard hasarında artış bildirilmiş ve 100 mmHg'lık PaO₂'nin kontrollü reoksijenasyonda cerrahiye faydası olduğu için kullanılması önerilmiştir.^[10] Çalışmamızda grup 2'de daha önceki çalışmalarda hiperoksik gruplarda kullanılan düzeyden daha düşük PaO₂ (150-250 mmHg) kullanıldı. Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında tüm dönemlerde MDA düzeylerinin grup 1'de daha düşük düzeylerde seyrettiği görüldü. Grup 1 ve grup 2 istatistiksel olarak karşılaştırıldığında KPB başlandıktan sonra T₂ (p=0.006) ve T₃'de (p=0.01) MDA düzeylerinde anlamlı fark saptandı. Bu da bize kontrollü reoksijenasyonun KPB süresince SOR'ye bağlı lipid peroksidasyonunu azalttığını gösterdi. Diğer çalışmalara göre^[7,10,11,19] düşük aralıkta çalıştığımız grup 2'de dahi normoksik olan grup 1'e göre serum MDA düzeyinde anlamlı artış olduğu görüldü.

Antioksidan enzimlerden GSH-Px ve GSH-R eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidanlardır.^[22] Her iki enzimde GSH'nin kuvvetli antioksidan olarak etkili olmasını sağlar. Glutatyon peroksidaz hidrojen peroksidin yıkımını sağlar ve peroksitlerle oksidasyona karşı membran lipidlerini ve eritrositleri korur.^[23] Ayrıca, GSH-Px GSH-R'nin H iyonunu vermesini sağlayarak lipid hidroksi radikallerini (LOOH) yok eder. Redükte glutatyon ise endojen antioksidan olan GSH'yi redükte ederek H iyon kaynağı olmasını sağlar.^[22,23]

Çalışmamızda kullandığımız eritrosit antioksidan enzimleri, daha önce yapılan kontrollü reoksijenasyon çalışmalarında kullanılmamıştır. Çalışmamızda serum GSH-Px ve GSH-R değerlerinin grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırıldığında grup 1'de, grup 2'ye göre her dönemde daha düşük seyrettiği görüldü. Ancak istatis-

tiksel olarak karşılaştırıldığında grup 1'de GSH-Px'in KPB'nin uygulandığı T₂ (p=0.02) ve T₃ (p=0,02) dönemde, GSH-R'nin grup 1'in, T₂ döneminde anlamlı (p=0.01) fark oluştuğu görüldü. Grup 1'de MDA'nın ve GSH-Px'in aynı dönemlerde grup 2'ye göre düşük seyretmesinin nedeni uygulanan kontrollü reperfüzyon stratejisinin SOR oluşumunu engellemedeki olumlu etkisi olarak değerlendirildi.

Bu sonuçlar bize diğer çalışmalarda kullanılan PaO₂ değerine göre daha düşük düzeyde hiperoksik olan 150-250 mmHg PaO₂ değerinde dahi oksiradikal oluşumunun azalmadığını gösterir. Çalışmamızda serum MDA, GSH-Px ve GSH-R düzeylerinin grup 1'de anlamlı bir seviyede düşük seyretmesi kontrollü reoksijenasyonun SOR oluşumunu azalttığını ve PaO₂'nin ancak 150 mmHg'den düşük iken olumlu etkisinin olduğu gösterir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri

Düşük hipotermi derecesi gerekmesi ve uzamış KPB süresinin sonuçları etkileyebilmesinden dolayı kompleks siyanotik doğuştan kalp hastalıkları çalışma dışı bırakıldı ve aynı grup siyanotik hastalar çalışmaya dahil edildi.

Sonuç olarak, kontrollü reoksijenasyonun yapıldığı normoksik KPB'de TOF'li siyanotik çocuklarda SOR oluşumunun azaldığı ve daha az lipid peroksidasyonunun olduğu düşük MDA düzeylerinden anlaşıldı ve buna paralel olarak SOR'lerine karşı oluşan antioksidan enzimlerin (GSH-Px ve GSH-R) daha düşük düzeylerde ölçülmesi, oksidatif stres ve hücre hasarının azaltılmış olduğunu göstermektedir. Bu da bize, KPB'de oksidatif stresten korunmak için parsiyel oksijen basıncı değerlerinin doğuştan kalp hastalığı tiplerine (Siyanotik-Asiyanotik) göre ayarlanması gerektiğini göstermektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Aral H, Türkmen S. Oksidatif stres ve hastalıklarla ilişkisi. Folia 2002;4:1-5.
2. Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. Journal of Molecular Structure (Theochem) 2003;6:387-92.
3. Rokicki W, Strzałkowski A, Kłapcinska B, Danch A, Sobczak

- A. Antioxidant status in newborns and infants suffering from congenital heart defects. *Wiad Lek* 2003;56:337-40.
4. Silverman NA, Kohler J, Levitsky S, Pavel DG, Fang RB, Feinberg H. Chronic hypoxemia depresses global ventricular function and predisposes to the depletion of high-energy phosphates during cardioplegic arrest: implications for surgical repair of cyanotic congenital heart defects. *Ann Thorac Surg* 1984;37:304-8.
 5. van Oeveren W, Kazatchkine MD, Descamps-Latscha B, Maillet F, Fischer E, Carpentier A, et al. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:888-99.
 6. Dhaliwal H, Kirshenbaum LA, Randhawa AK, Singal PK. Correlation between antioxidant changes during hypoxia and recovery on reoxygenation. *Am J Physiol* 1991;261:H632-8.
 7. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, Matheis G, Sherman MP, Allen BS, et al. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: without aortic clamping. II. Evidence for reoxygenation damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1171-81.
 8. Mehlhorn U, Krahwinkel A, Geissler HJ, LaRosee K, Fischer UM, Klass O, et al. Nitrotyrosine and 8-isoprostane formation indicate free radical-mediated injury in hearts of patients subjected to cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:178-83.
 9. Reilly MP, Delanty N, Roy L, Rokach J, Callaghan PO, Crean P, et al. Increased formation of the isoprostanes IPF2alpha-I and 8-epi-prostaglandin F2alpha in acute coronary angioplasty: evidence for oxidant stress during coronary reperfusion in humans. *Circulation* 1997;96:3314-20.
 10. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, Sherman MP, Young HH. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: without aortic clamping. IX. Importance of avoiding perioperative hyperoxemia in the setting of previous cyanosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1235-44.
 11. Allen BS, Rahman S, Ilbawi MN, Kronon M, Bolling KS, Halldorsson AO, et al. Detrimental effects of cardiopulmonary bypass in cyanotic infants: preventing the reoxygenation injury. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1381-7.
 12. del Nido PJ, Mickle DA, Wilson GJ, Benson LN, Weisel RD, Coles JG, et al. Inadequate myocardial protection with cold cardioplegic arrest during repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:223-9.
 13. Rudolph W. Myocardial metabolism in cyanotic congenital heart disease. *Cardiology* 1971;56:209-15.
 14. del Nido PJ, Mickle DA, Wilson GJ, Benson LN, Coles JG, Trusler GA, et al. Evidence of myocardial free radical injury during elective repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1987;76:V174-9.
 15. Modi P, Imura H, Caputo M, Pawade A, Parry A, Angelini GD, et al. Cardiopulmonary bypass-induced myocardial reoxygenation injury in pediatric patients with cyanosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1035-6.
 16. Buckberg GD. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: I. Linkage between cardiac function and oxidant damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1164-70.
 17. Hearse DJ, Humphrey SM, Nayler WG, Slade A, Border D. Ultrastructural damage associated with reoxygenation of the anoxic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1975 ;7:315-24.
 18. Samaja M, Motterlini R, Santoro F, Dell' Antonio G, Corno A. Oxidative injury in reoxygenated and reperfused hearts. *Free Radic Biol Med* 1994;16:255-62.
 19. Bulutcu FS, Bayindir O, Polat B, Yalcin Y, Özbek U, Cakali E. Does normoxemic cardiopulmonary bypass prevent myocardial reoxygenation injury in cyanotic children? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:330-3.
 20. Teoh KH, Mickle DA, Weisel RD, Li RK, Tumiati LC, Coles JG, et al. Effect of oxygen tension and cardiovascular operations on the myocardial antioxidant enzyme activities in patients with tetralogy of Fallot and aorta-coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:159-64.
 21. Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. Myocardial preservation in the immature heart. *Cardiac surgery of the neonate and infant*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p. 41.
 22. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 2005;16:577-86.
 23. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-93.