

Sıçanlarda, Subhipnotik Doz Kronik Desfluran Maruziyetinde, DNA Hasarının Araştırılması

Investigation of DNA Damage in Rats in Chronically Exposed to Sub-Hypnotic Dose Desflurane

Nuray Altay¹, Zeynep Baysal Yıldırım²

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır

Yazışma adresi: Nuray Altay, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa **E-mail:** nurayaltay@ymail.com

Geliş tarihi / Received: 01.10.2014

Kabul tarihi / Accepted: 05.11.2014

Bu çalışma Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği 41. Ulusal Kongresi 25-28 Ekim 2007 Antalya'da sözlü sunu olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, subhipnotik dozda, kronik desfluran gazına maruz kalan sıçanlardaki DNA hasarının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve metod: Deneysel çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu izni sonrasında aynı fakültenin Farmakoloji Laboratuvarında yapıldı. Çalışma için 200-230gr ağırlığında 18 adet dişi Wistar türü albino sıçan kullanıldı. Sıçanların çalışma öncesi ve sonrasındaki beslenme ve bakımları, Harran Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Sıçanlar randomize 2 gruba ayrıldı (Grup I=Desfluran, Grup II= Kontrol). Anestezik gaz verme sistemi için, özel olarak tasarlanmış plastik kaplar kullanıldı. Grup I' de sıçanlara, Datex-Ohmeda Tec6 Plus vaporizatörü ile hipnoz oluşturmayacak dozlarda (%0.5-1) desfluran verildi. Grup II'de de aynı düzenek kullanıldı, ancak desfluran vaporizatörü kapalı tutuldu. Her iki grupta deney düzeneğine %50 oksijen-hava karışımı 5 litre /dakika taze gaz akışı hızında verildi. Ortamdaki desfluran ve oksijen konsantrasyonları bir anestezik gaz monitörü (Criticare ®) ile sürekli olarak ölçüldü. Çalışma gazlarına maruz kalma durumu 5 gün boyunca günde 1 saat olacak şekilde tekrarlandı. Deney dışındaki saatlerde sıçanlar kendi kafeslerinde oda şartlarında bakıldılar. Beşinci günün sonunda 50 mg/kg intraperitoneal pentothal ile anestezisi sağlanan sıçanlar, supin pozisyonunda ekstremitelerden masaya tespit edildi. Sıçanlardan intrakardiyak girişimle kan örnekleri alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktararak özel bir kap içerisinde, soğuk ortamda, en kısa sürede Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırıldı. Deney hayvanları kan alındıktan sonra kurban edilip, üzerlerine kireç kaymağı dökülüp toprağa gömüldüler. Alınan kanlardaki mononükleer lökositlerinden Comet Assay yöntemi ile DNA hasarları ölçüldü. Ayrıca aynı kan örneklerinden, antioksidan kapasite ve oksidatif stress indeks değerleri analiz edildi.

Bulgular: Deneysel çalışma sırasında hiçbir sıçanda genel anestezi durumu oluşmazken, tüm sıçanlar 5 gün boyunca normal aktivitelerini sürdürdüler. Kan örneklerinden çalışılan DNA hasarı, antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeks değerleri, her iki grupta benzer bulundu.

Sonuç: Kronik olarak desflurana maruz kalan sıçanlarda, kontrol grubuna göre, belirgin bir DNA hasarının oluşmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Desfluran, kronik maruziyet, DNA hasarı.

Abstract

Background: In this study the aim was to research the DNA damage in rats whose chronic desfluran gases exposed.

Methods: This experimental study, after the Ethic Committee permission was made in Harran University Medical Faculty Pharmacology Department. For the study 200-230 gr 18 female albino wistar rats were used. After and before the study care and the feeding of the rats were made in the Harran University experimental animal laboratory. Rats divided in two groups (Group I: Desfluran, Grup II: Control). For the anaesthesia pump system we used special planned plastic plate. Datex Ohmeda Tec 6 plus vaporizator was used to Group I rats to whom hypnotic doses desflurane was given (% 0,5-1). In the second group same mechanism was used but the desflurane vaporizator was closed. Each group %50 O2 and desflurane gas mixture was given in the 5lt/minute speed. In the environment the desflurane and the O2 concentration were measured continuously by the anaesthesia gases monitor (criticare). The condition of exposing to the gases, again 1 hour in 5 days. Outside of experiment, rats waited in room condition and in their cages. At the end of fifth day, 50mg/kg with pentotal sodium, general anaesthesia was made and their extremities were fixed in the supine position fixing to the table. Blood samples were taken from intracardiac undertaking. The blood samples were taken heparinized tubes and put in cold condition in the special plate. Then sent to the Harran University Medical Faculty Biochemical Department. The experimental rats sacrificed and then buried with lime. DNA damage was measured in taken bloods mononuclear leukocytes with Comet Assay method. In addition, in same blood samples were measured antioxidant capacity and oxidative stress.

Results: During the study, general anaesthesia conditions in any rat were not seen and rats were continued their normal activity. DNA damage, antioxidant capacity and oxidative stress were similar in both groups.

Conclusions: It was concluded that not occur in a significant DNA damage, compared to the control group in rats exposed chronically desflurane

Key Words: Desflurane, chronic exposure, DNA damage.

Giriş

Genel anestezi vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir (1). İdeal bir genel anestezi uygulamasında amaç; organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşulları sağlamaktır. Günümüzde kullanılan anestetik ajanlar bu şartları tam anlamıyla yerine getiremediğinden yeni ajanlar geliştirilmekte ve bu ajanların organizmaya olan etkileri araştırılmaktadır. Genel anestetik maddeler hastaya, sıklıkla gaz veya buhar halinde

solutularak ya da intravenöz (iv) enjeksiyonla verilir. Genel anestezi vücut için bir stres ve travma kaynağıdır. Bu olay oksidatif cevabı arttırmakta, organizmada varolan oksidan-antioksidan kapasite arasındaki dengeyi oksidan kapasite lehine değiştirmektedir. Antioksidan kapasitenin azalması hücrelerin yaralanmasına, buna bağlı olarak DNA hasarına ve mutasyonlara zemin hazırlayabilir. Bu etkinin tekrarlayan dozlarda olması oluşan hasarın kesin ve kalıcı olmasına sebep olabilir. Kalıcı yanıtın oluşabilmesi için hücre çekirdeğinin zedelenmesi

ve DNA hasarının oluşması gerekmektedir. Tüm bunların sonucunda proteinlerin yapı ve fonksiyonları değişecek, karsinogenezisin başlamasına katkıda bulunacak ve organizma geri dönüşümü olmayan bir yola girecektir. Mutasyonlar genetik bilginin değişimi ile gelecek kuşaklara aktarılır. Germ hücrelerinde tamir edilemeyen mutasyonlar kuşaktan kuşağa geçiş yapar. Somatik hücrelerde tamir edilemeyen mutasyonlar kanserleri de içine alan hastalıklara sebep olur. Dört tip mutasyon tanımlanmıştır; temel çift mutasyonu, şekil değiştirme mutasyonları, kopmalar ya da kromozom segmentlerinde yeni düzen ve ikiz kromatid değişimi (2).

Çeşitli nedenlerle inhalasyon anesteziğinin genotoksik potansiyelleri merak edilip incelenmiştir. İnhalasyon anesteziğinin genotoksik kalıntılara sebep olup olmadığı tartışmalıdır (3). İnhalasyon anesteziği ile ilgili yapılan çalışmalarda isofluran ve sevofluranın periferik kan lenfositlerinde genotoksikiteye neden oldukları bildirilmektedir (4).

Bu konuda desfluranla ilgili yapılmış yeterli bir çalışma bulunmamaktadır. Desfluran günümüzde anesteziğin popülerite kazanmasıyla birlikte 1990'lı yıllardan beri inhalasyon anesteziği olarak kullanılmaktadır. Hızlı etki başlangıcı ve anestezi den derlenmenin çabuk olması nedeniyle kullanımı yaygınlaşmıştır (5,6,7,8).

Bu çalışmada subhipnotik dozda uygulanan kronik desfluran maruziyetinde DNA hasarı, total oksidan seviye (TOS), total antioksidan kapasite (TAK) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra deneysel çalışmaya başlandı. Araştırma için 200-230gr ağırlığında 18 adet dişi Wistar türü albino sıçan kullanıldı.

Hayvanlar bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden alınmış olup çalışma öncesinde hiçbir işlem görmemiş sağlıklı hayvanlardı. Deneysel hayvanları standart pellet yemle ve çeşme suyu ile beslendi. Deneysel süresi boyunca Harran Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında bakımları yapıldı. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Laboratuvarında yapıldı. Anestezi gazı Eczacıbaşı-Baxter firması tarafından üretilen Datex-Ohmeda Tec6 Plus desfluran vaporizatörü ile verildi ve gaz çıkışına konulan bir örnek hat ile ortama geri çıkan anestezi gazı, oksijen ve karbondioksit konsantrasyonları ölçüldü. Sıçanlar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Grup I (desfluran) %50 0,5 MAC'dan desfluran gazına maruz bırakıldı. Grup II'ye (kontrol), %100 O₂ verildi. 5 gün boyunca aynı saatte olmak üzere birer saat bu işlem tekrar edildi. Hayvanlar 2 ya da 3 erli gruplar halinde yaklaşık ebatları 20 x 25 cm olan plastik bir kutuya konuldular. Çalışmanın yapılacağı kutuya 2 x 2cm çapında bir delikten gaz girişi sağlanırken kutudaki diğer aynı boyutlardaki delik vasıtasıyla da içerideki gazın atılması sağlandı. Deneysel dışındaki saatlerde sıçanlar kendi kafeslerinde oda şartlarında bakıldılar. Beşinci günün sonunda kan alma işlemi sırasında ağrı duymamaları için tüm sıçanlara 50 mg/kg pentotal sodyum periton içine insülin enjektörüyle uygulanarak derin anestezi sağlandı. Sıçanlara anesteziye ilave olarak kas gevşetici veya narkotik analjezik gibi başka bir farmakolojik ajan verilmedi. Operasyon masasına alınan sıçanlar supin pozisyonunda ekstremitelerinden masaya tespit edildi. Kan alma işlemi için gerekli olan sterilite sağlandıktan sonra toraks ve batin üzerindeki cilt ve kas dokuları sağ ve sol tarafa açılarak kostalara kadar serbestleştirildi. İntrakardiyak girişimle kan

örnekleri alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarılarak özel bir kap içerisinde, soğuk ortamda, en kısa sürede Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırıldı. Deney hayvanları kan alındıktan sonra sakrifiye edilip, üzerlerine kireç kaymağı dökülüp toprağa gömüldüler. Deney hayvanlarının DNA hasarları mononükleer lökositlerinden Comet Assey yöntemi ile değerlendirildi. Ayrıca antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksleri ölçüldü. SPSS 11.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Gruplar demografik özellikleri açısından benzerdi. Cinsiyet, yaş, ağırlık ve anestezi süreleri bakımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)(Tablo I). Çalışma süresince kaybedilen sıçan olmadı.

Comet Assey yöntemi ile ölçülen DNA hasarı bakımından gruplar arasında fark gözlenmedi(Tablo II).

Gruplar arasında antioksidan kapasite sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo III).

Gruplar arasında oksidatif stres sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo IV).

Oluşan DNA hasarları görüntülendi (Resim 1).

Tartışma

Genel anestezide kullanılmakta olan anestezik maddeler ve anestezi süresi, cerrahi travmanın oluşturduğu stresle birlikte, vücudun immünolojik ve antioksidan savunma sistemlerini bozan önemli faktörlerdendirler(9,10,11,12).

İnhalasyon anesteziklerinin genotoksisiteleri ile ilgili en erken çalışmayı 1977 yılında Rosenberg ve arkadaşları yapmışlardır. Operasyon

odasındaki hemşirelerle, cerrahi hemşirelerin kan lenfositleri arasında kromozomal hata sayılarını araştırmışlar ve anlamlı bir fark bulamamışlardır. Sonuç olarak 312 ay ve fazlasında anestezik gazlara maruz kalan personelin lenfositlerinde kromozomal hata ya da ikiz kromatid değişimi riskini yüksek bulmamışlardır (13). 1990 ve 1992 yıllarında yapılan iki ayrı klinik çalışmada ise anestezik gazlara maruz kalan operasyon odası personeline sitogenetik hasar açıkça gösterilmiştir (14).

Hoerauf ve arkadaşları inhalasyon anesteziklerinden isofluran ve nitroz oksitin genotoksik potansiyelini in vitro ortamda çalışmışlardır. İkiz kromatid değişimi (SCE) kontrol ve karşılaştırmalı hücreler arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Sonuç olarak, isofluran ve nitroz oksitin subanestezik konsantrasyonlarının, periferik lenfositlerde in vitro olarak genetik hasar meydana getirdiğini göstermişlerdir (3).

Yine Hoerauf ve arkadaşları ameliyathane odasındaki sağlık personellerinin düşük doz anestezik ajanlarına kronik/subkronik maruziyetini çalışmışlardır. Çalışmada sağlık personellerinin kan lenfositlerinden elde edilen kültür kromozomlarında ikiz kromatidler arasındaki sayı değişikliklerini değerlendirmişlerdir. Etkilenen mutajenlerde SCE değişikliklerinin sayı olarak arttığını bulmuşlardır. Sonuç olarak yüksek konsantrasyonlarda halotan ve nitroz oksite maruz kalan ameliyathane odasındaki personellerinde SCE oranında artış tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre düşük konsantrasyonlarda bile inhalasyon anesteziklerine maruz kalma genetik hasar riskini arttırmaktadır. Ameliyathane çalışanlarında anestezik gazlara bağlı gelişen kronik maruziyet DNA mutasyonlarına neden olabilmektedir. Artan morbiditenin altında genetik hasarın rolünün olup olmadığı ise henüz gözlemlenememiştir (15).

Tomasz ve arkadaşları desfluranın insan lenfositlerinde genotoksisitesini *in vitro* olarak

comet assay yöntemi ile çalışmışlardır. Bu çalışmada göstermişlerdir ki desfluran DNA fragmentasyonuna kadar uzanan potansiyel genotoksisiteye neden olmaktadır. Bu DNA fragmentasyonu sonucu genotoksik ajanlar direkt olarak hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Diğer anestezi ajanlarından halotanın genotoksisite yaptığını pozitif kontrolle saptamışlardır. Bu çalışmada görülmüştür ki desfluranın genotoksisitesi halotanla karşılaştırılabilir düzeydedir. Bununla beraber her iki ilacın farmakodinamisi göz önüne alındığında, sağlık çalışanlarında desfluranın genotoksisitesinin daha az olduğunu bildirmişlerdir (16).

Karabıyık ve arkadaşları isofluran ve sevofluranın genotoksisitesini *in vivo* comet assay yöntemi ile çalışmışlardır. İnsan lenfositlerinde anestezi öncesi, anestezi sırasında ve sonrasında genotoksisiteyi *in vivo* çalışmışlardır. Her iki ajanın genotoksik aktivitesini ölçmüşlerdir. Venöz kan örneklerini anestezi indüksiyonu öncesi ve anesteziyi takip eden 60 ve 120.dakikalarda ve 1,3 ve 5. günlerde alarak DNA hasarını değerlendirmişlerdir. Anestezi sonrası 120.dakikada DNA hasarının belirgin bir şekilde arttığı fakat postoperatif 5. günde tamama yakın onarıldığını gözlemlemişlerdir (4).

Krzyztof ve arkadaşları sevofluranın genotoksisitesini *in vivo* ve *in vitro* araştırmışlardır. Bu çalışmayı sevofluranın potansiyel genotoksisitesini araştırmak, halotan ve isofluran ile karşılaştırmak amacıyla planlanmışlardır. Bu üç ajanın insan periferik lenfositlerindeki etkilerini *in vitro* comet assay yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Sevofluranın DNA imigrasyonunu etkilemediğini bulmuşlardır. Sonuç olarak sevofluranın genotoksik etkisinin olmadığını *in vivo* ve *in vitro* şartlarda göstermişlerdir (17).

Bilban ve arkadaşları operasyon odasında kronik

inhalasyon ajan maruziyetinin oluşturduğu sitogenetik etkiyi araştırmışlardır. Sağlık sektöründe ameliyathane personeli operasyon ve uyanma odasında, ayaktan tedavi kurumlarında çalışanlara göre daha yüksek oranda kronik anestezi ajan maruziyetine uğramaktadır. Sitogenik analiz çalışmasını(yapısal kromozomal hata, ikiz kromatid değişimi ve mikronukleus test) anestezi uzmanları, anestezi gazlarla çalışan diğer personel, ara sıra iyonize radyasyon odasında çalışanlarla, radyoloji uzmanlarında yapmışlardır. Genotoksik ajanlara (inhalasyon anesteziikleri ve x-ray radyasyon) kronik maruz kalanlarla, ara sıra düşük dozlarda karşılaşanlar arasında somatik hücrelerde kromozomal hata oranını daha fazla bulmuşlardır (18).

Natarajan ve arkadaşları ise çalışma süresi ile kromozomal hata oranı üzerinde çalışmışlardır. Operasyon odasında çalışma süresi ile kromozomal hata görülme olasılığı arasında pozitif korelasyon olduğunu ve ikiz kromatid değişimi(SCE) riskinin de bununla doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir (19). Husum ve arkadaşları operasyon odasında ve diğer anestezi gazlarla çalışanlarda ikiz kromatid değişimi(SCE) analizini çalışmışlardır. Uzun süre halotan ve nitroz oksit konsantrasyonları ile çalışan personellerde ikiz kromatid değişiminin arttığını göstermişlerdir (20). Hoerauf ve arkadaşları da uzun süre operasyon odasında çalışanlarla, anestezi gazlarla çalışanlarda yapısal kromozomal hatayı araştırmışlardır. Bu sağlık çalışanlarında ikiz kromatid değişim (SCE) sıklığının arttığını göstermişlerdir (21). Sardas ve arkadaşları inhalasyon anesteziikleri ile çalışanlarda DNA zincir hasarını araştırmışlar ve bu çalışanlarda DNA zincir hasar oranının arttığını gözlemlemişlerdir (22).

Bruce ve arkadaşları operasyon odasında çalışanlarda spontan abortus, konjenital malfomasyonlu bebek ve kanser riskini

araştırmışlardır. Geriye dönük yapılan bu çalışmada operasyon odasında çalışanlarda spontan abortus, konjenital anomalili bebek ve kanser riskinin arttığını bildirmişlerdir (23). Rozgaj ve arkadaşları anesteziğe maruz kalmanın kromozomal hasarı başlatıp başlatmadığını araştırmışlardır. Anesteziyolog, teknisyen ve ameliyathane hemşirelerinde kromozomal hata, kromatid değişiklikleri ve mikronukleus belirleme sıklığını incelemişlerdir. Anesteziğe maruz kalanlarda kromozom hasarlarını artmış olarak bulmuşlardır. Kromatid değişiklik sıklığı önemsizken, kromozomal hata ve mikronukleus sıklığı bayanlarda daha fazla olmak üzere, anlamlı olarak artmış olarak gözlemlemişlerdir (24). Reitz ve arkadaşları da isofluran ve nitroz oksidin periferik insan lenfositlerinde DNA hasarını araştırmışlardır. Bu ajanlara maruz kalan ameliyathane çalışanlarında DNA tekli bağ kırılmaları olduğunu göstermişlerdir (25).

Jaloszynski ve arkadaşları da halotan ve isofluranın insan lenfositlerinde genotoksitesini çalışmışlardır. Bu anesteziğe gazlara maruz kalan sağlık çalışanlarında insanların lenfositlerinde DNA migrasyonunun çok artmış olduğunu *in vitro* olarak gözlemlemişlerdir (26). Coate ve arkadaşları da farklı anesteziğlerle sitogenetik değişiklikleri araştırmışlardır. Memeli ve insanlarda *in vivo* ve *in vitro* olarak sitogenetik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir (27). Natarajan ve Santhiya ameliyathane hemşirelerinde kromozom hasarını araştırmışlar ve kromatid değişikliklerinin frekansının arttığını söylemişlerdir (28).

Chang ve arkadaşları da yine ameliyathane hemşirelerinde kromozom hasarı üzerinde çalışmalar yapmışlar ve bu grup sağlık çalışanlarında mikronukleus formasyonunun arttığını tespit etmişlerdir (29). Bigatti ve

arkadaşları da ameliyathane çalışanlarında kromozom hasarını araştırmışlar ve anesteziğe maruz kalanlarda kromozomal yapışiklıkların fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (30).

İnhalasyon anesteziğinin mekanik ventilasyon sırasında bronkopulmoner lavajda proinflamatuvar sitokinleri ve serbest radikal oluşumunu artırdığı bilinmektedir. Ayrıca deneysel çalışmalarla, inhalasyon anesteziğinin alveoler makrofajların sitotoksik kapasite ve fagositoz yanıtını baskılayıcı etkileri de gösterilmiştir (12,31,32).

Desfluran klinik kullanıma son yıllarda giren inhalasyon anesteziğidir. Kan ve dokulardaki çözünürlüğü düşük olduğundan hızlı induksiyon, yağda eriyebilirliği düşük olduğu için de çabuk derlenme sağlar. Bu yapısıyla desfluranın, ideal anesteziğe maddede bulunması gereken özelliklere sahip olduğu söylenebilir. Fakat desfluranla yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla pulmoner alveolo-kapiller membranlarda oksidatif strese bağlı doku hasarına yol açtığı ileri sürülmektedir (31,33). Oksidatif strese maruz kalan hücrelerde meydana gelen serbest radikaller, hücrenin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerini etkileyerek oksidatif hasar meydana getirirler (34,35). Johnson ve arkadaşları yaptıkları *in vitro* çalışmada klinikte sıkça kullanılan inhalasyon anesteziğinin pulmoner endotel hücrelerinde oksidatif hasarı artırdığını bulmuşlardır (36).

Allaouchiche ve arkadaşları propofol ve desfluranın akciğerlerde oksidatif stres cevaba olan etkilerini araştırmak amacı ile bronkoalveolar lavaj(BAL) örneklerinde MDA(Malonildialdehid), SOD(süperoksit dismutaz) ve GSH-Px(glutatyon peroksidaz) konsantrasyonlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada desfluranın MDA değerlerini anlamlı derecede artırdığını ve GSH-Px değerlerini azalttığı gözlemlemişlerdir. Ayrıca propofolün MDA değerlerini azalttığı, GSH-Px değerlerini artırdığı, SOD değerlerinde ise gruplarda anlamlı değişiklik

bulunmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre desfluranın alveoler oksidatif stresi arttırdığını buna karşılık propofolün ise antioksidan etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (37).

Köksal ve arkadaşları sevofluran ve desfluranın lipid peroksidasyonu üzerine olan etkilerini araştırmak amacı ile hastalardan alınan BAL örneklerinde MDA ve SOD değerlerini karşılaştırmışlardır. Desfluran grubunda MDA değerlerinin sevofluran grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, SOD değerlerinde ise anlamlı farklılık gözlenmediği, sonuç olarak desfluranın lipid peroksidasyonunu artırdığını bildirmişlerdir (38).

Dikmen ve arkadaşları desfluran ve sevofluranın enzimleri metabolize eden serbest radikallere etkilerini araştırmışlardır. Ratlarda yaptıkları bu çalışmada kontrol grubuna (grup I) hiçbir ajan vermemişler, grup II'e %2 sevofluran+hava/O₂, grup III'e %6 desfluran+hava/O₂, grup IV'e ise %100 O₂ vermişler. Bu işlemi üç gün boyunca 60 dk yapmışlardır. Ratlarda SOD, katalase (CAT), GSH-Px, glutathion-s-transferase (GST) ve thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) düzeyleri ölçülmüş ve elektron mikroskopundaki değişikliklerini araştırmışlardır. Desfluran ve sevofluran verilen gruplarda elektron mikroskopundaki değişiklikler benzer olmasına

rağmen, sevofluran grubunda enzimleri metabolize eden serbest radikal düzeylerinin arttığını ve daha fazla hücre hasarı oluşturduğunu gözlemlenmiştir (39).

Biz kendi çalışmamızda subhipnotik dozda uygulanan kronik desfluran maruziyetinde antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeks sonuçları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Bizim yaptığımız çalışmada gruplar arasında DNA hasarı sonuçlarında anlamlı bir fark bulunmamasının maruziyet süresinin az olmasından kaynaklandığını düşündük.

Bu çalışmada, sıçanlarda, subhipnotik doz kronik desfluran maruziyetinde, DNA hasarı araştırıldı. Gruplar arasında DNA hasarı, antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksleri bakımından fark görülmediği için desfluran gazının güvenli bir inhalasyon anesteziği olduğunu düşünüyoruz.

Operasyon odasındaki genotoksisitenin anestezi gazlarına olduğu kadar çalışma ortamına, kimyasal ve fiziksel ajanlara da bağlı olduğunu göz önüne alarak daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu karar verdik.

Teşekkür

11.04.2011 tarihinde kaybettiğimiz ve bu çalışmamızda çok değerli katkıları olan tez danışmanım sayın Doç.Dr. Mustafa Cengiz hocamı saygı ve rahmetle anıyorum.

Tablo I : Grupların demografik verileri

Demografik veriler	Grup I (n=10)	Grup II (n=8)
Cinsiyet(K/E)	10/0	8/0
Yaş (ay)	3	3
Ağırlık (gr)	200 ± 30	200 ± 30
Anestezi süresi (dk)	60	60

Tablo II: Grupların DNA hasarı sonuçları

	Grup I (n=10)	Grup II (n=8)	
DNA hasarı	20,9 ± 8.21	15,2 ± 15.04	$p > 0.05$

Tablo III: Grupların Antioksidan Kapasite sonuçları

	Grup I (n=10)	Grup II (n=8)	
TAO1	1.30 ± 0.18	1.35 ± 0.20	$p > 0.05$
TAO3	1.14 ± 0.05	1.13 ± 0.11	$p > 0.05$

Tablo IV: Grupların Oksidatif stres sonuçları

	Grup I (n=10)	Grup II (n=8)	
LOOH	8.4 ± 3.95	10.85 ± 4.40	$p > 0.05$
TOS	12.8 ± 4.87	12.93 ± 6.10	$p > 0.05$

Kaynaklar

- 1) Kayhan Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997: 56.
- 2) Ronald D. Miller:Anesthesia, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000: 166.
- 3) Hoerauf K.H, Schröendorfer K.F, Wiesner G, Gruber M, Spacek A, Kress H.G and Rüdiger H.W. Sister chromatid exchange in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide in vitro. British Journal of Anesthesia 1999; 82(2):268-70.
- 4) Karabiyik L, Şardaş S, Polat U, Kocabaş N.A, Karakaya A.E. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. Mutation Research 2001;497(1-2):99-107.De Hert SG
- 5) Van der Linden PJ, ten Broecke PW, Vermeylen KT, Rodrigus IE, Stockman BA. Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology 2001;95(2):357-63.
- 6) Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. Anesthesiology 1993;79(4):795-807.
- 7) Özatamer O, Alkış N, Batıslam Y. Fast-Tracking. Anesteziye Güncel Konular, Ankara, 2002:417.
- 8) Patel SS, Goa KL. Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and

- its efficacy in general anaesthesia. Drug 1995;50(4):742-67.
- 9) Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. Am J Med 1991;91(3):14-22.
- 10) Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 270-91.
- 11) Muggli D. Physiological requirements of vitamin E as a function of the amount and type of polyunsaturated fatty acid. World Rev Nutr Diet 1994;75:166-8.Murphy PG
- 12) Bennett JR, Myers DS, Davies MJ, Jones JG. The effect of propofol anaesthesia on free radical-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes. Eur J Anaesthesiol 1993;10(4):261-66.Rosenberg PH
- 13) KallioH. Operating-theatre gas pollution and chromosomes. Lancet 1977;2(8035):452-3.
- 14) Ronald D. Miller:Anesthesia. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000, 167.HoeraufKH
- 15) Wiesner G, Schroegendorfer KF, Jobst BP, Spacek A, Harth M, Sator-Katzenschlager S, Rüdiger HW. Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. British Journal of Anaesthesia 1999;82(5):764-66.
- 16) Karpinski T.M, Kostrzewska-Poczekaj M, Stachecki I, Mikstacki A, Szyfter K. Genotoxicity of the volatile anaesthetic desflurane in human lymphocytes in vitro established by comet assay. J.Appl Genet 2005;46(3):319-24.
- 17) Szyfter K, Szule R, Mikstacki A, Stachecki I,

- Rydzanicz M, Jalszynski P. Genotoxicity of inhalation anaesthetics:DNA lesions generated by sevoflurane in vitro and in vivo. J. Appl.Genet 2004;45(3):369-74.Bilban M
- 18) Jakopin CB, Ogrinc D. Cytogenetic tests performed on operating room personnel(the use of anaesthetic gases). Int Arch Occup Environ Health 2005;78(1):60-4.
- 19) Natarajan D, Santhiya ST. Cytogenetic damage in operation theatre personel. Anaesthesia 1990;45(7):574-77.
- 20) Husum B, Nieburh E, Wulf HC, Norgaard I. Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in lymphocytes in operating room personel. Acta Anaesthesiology Scand 1983;27(3):262-65.
- 21) Hoerauf K, Lierz M, Wiesner G, Schroegendorfer K, Lierz P, Spacek A, Brunnberg L, Nusse M. Genetic damage in operating room personel exposed to isoflurane and nitrous oxide. Occup Environ Med 1999;56(7):433-37. Sardaş S
- 22) Aygün N, Gamli M, Unal Y, Unal N, Berk N, Karakaya AE. Use of alkaline comet assay to detect DNA damages in lymphocytes of operating room personel occupationally exposed to anaesthetic gases. Mutat Res 1998;418(2-3):93-100. Bruce DL
- 23) Eide KA, Linde HW, Eckenhoff JE. Causes of death among anesthesiologists: a 20-year survey. Anesthesiology 1968;29(3):565-9.
- 24) Rozdaj R, Kasuba V, Jazbec A. Preliminary study of cytogenetic damage in personel exposed to anaesthetic gases. Mutagenesis 2001;16(2):139-43. Reitz M

- 25) Antonini-Rumpf E, Lanz E. DNA single-strand breaks in peripheral human lymphocytes after anaesthesia with isoflurane-nitrous oxide-oxygen. *Arzneimittelforschung* 1993;43(12):1258-61. Jaloszyński P
- 26) Kujawski M, Wasowicz M, Szulc R, Szyfter K. Genotoxicity of inhalation anaesthetics halotane and isoflurane in human lymphocytes studied in vitro using the comet assay. *Mutat Res* 1999;439(2):199-206. Coate WB
- 27) Kapp RW Jr, Lewis TR. Chronic exposure to low concentrations of halotan-nitrous oxide; reproductive and cytogenetic effect in the rat. *Anaesthesiology* 1979; 50(4):310-8. Natarajan D
- 28) Santhiya ST. Cytogenetic damage in operation theatre personel. *Anaesthesia* 1990;45(7):574-7. Chang WP
- 29) Lee S, Tu J, Hseu S. Increased micronucleus formation in nurses with occupational nitrous oxide exposure in operating theaters. *Environ Mol Mutagen* 1996;27(2):93-7. Bigatti P
- 30) Lamberti L, Ardito G, Armellino F, Malanetto C. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in occupationally exposed workers. *Med Lav* 1985;76(4):334-9. Murphy PG
- 31) Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992;68(6):613-18.
- 32) Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J* 1990;265(3):659-65. Musacchio E
- 33) Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1991;69(1):75-77.
- 34) Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-26. Ansley DM
- 35) Sun J, Visser WA, Dolman J, Godin DV, Garnett ME, Qayumi AK. High dose propofol enhances red cell antioxidant capacity during CPB in humans. *Can J Anaesth* 1999;46(7):641-48. Johnson ME
- 36) Sill JC, Uhl CB, Halsey TJ, Gores GJ. Effect of volatile anesthetics on hydrogen peroxide-induced injury in aortic and pulmonary arterial endothelial cells. *Anesthesiology* 1996;84(1):103-16. Allaouchiche B
- 37) Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001;93(4):981-85. Koksall GM
- 38) Sayilgan C, Aydin S, Uzun H, Oz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(3):217-20. Dikmen B
- 39) Unal Y, Pampal HK, Nurlu N, Kurtipek O, Canbolat O, Ozoğul C, Kavutcu M. Effects of repeated desflurane and sevoflurane anaesthesia on enzymatic free radikal scavenger system. *Mol Cell Biochem* 2007;294(1-2):31-37.